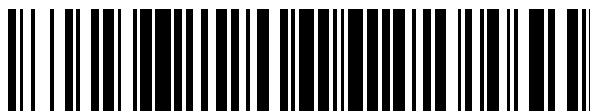


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 775**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)
C07D 515/04 (2006.01)
C07D 291/08 (2006.01)
C07D 515/20 (2006.01)
C07D 513/20 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2016 PCT/EP2016/065488**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2017 WO17001655**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2016 E 16733102 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3317286**

54 Título: **Derivados de sulfamoilarilamida ciclados y su uso como medicamentos para el tratamiento de la hepatitis B**

30 Prioridad:

02.07.2015 EP 15175021
15.10.2015 EP 15189903
18.12.2015 EP 15201332
26.02.2016 EP 16157726

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.05.2020

73 Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED COMPANY (100.0%)
Barnahely, Ringaskiddy
Co Cork, IE

72 Inventor/es:

VENDEVILLE, SANDRINE, MARIE, HELENE;
LAST, STEFAAN, JULIEN;
DEMIN, SAMUËL, DOMINIQUE;
GROSSE, SANDRINE, CÉLINE;
HACHÉ, GEERWIN, YVONNE, PAUL;
HU, LILI;
PIETERS, SERGE, MARIA, ALOYSIUS;
ROMBOUTS, GEERT;
VANDYCK, KOEN;
VERSCHUEREN, WIM, GASTON y
RABOISSON, PIERRE, JEAN-MARIE, BERNARD

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 759 775 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de sulfamoilarilamida ciclados y su uso como medicamentos para el tratamiento de la hepatitis B

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a inhibidores de la replicación del VHB. La invención también se refiere a procesos para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso, solos o combinados con otros inhibidores del VHB, en la terapia contra el VHB.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 El virus de la Hepatitis B (VHB) es un virus con envoltura y ADN parcialmente bicatenario (ADNbc) que pertenece a la familia de los Hepadnavirus (*Hepadnaviridae*). Su genoma contiene 4 marcos de lectura que se solapan: el gen prenuclear/nuclear; el gen de la polimerasa; los genes L, M y S, los cuales codifican las 3 proteínas de la envoltura; y el gen X.

15 Cuando se produce la infección, el genoma de ADN parcialmente bicatenario (ADN circular relajado, ADNcr) se convierte en un ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en el núcleo de la célula hospedadora y los ARNm víricos se transcriben. Una vez encapsidado, el ARN pregenómico (ARNpg), el cual también codifica la proteína nuclear y Pol, actúa como modelo para la transcripción inversa, la cual regenera el genoma de ADN parcialmente bicatenario (ADNcr) en la nucleocápside.

20 El VHB ha provocado epidemias en partes de Asia y África, y es endémico en la China. El VHB ha infectado a aproximadamente 2000 millones de personas en todo el mundo, de las cuales aproximadamente 350 millones han desarrollado infecciones crónicas. El virus provoca la enfermedad de la hepatitis B y la infección crónica se correlaciona con un riesgo notablemente mayor de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular. Además, el VHB actúa como un virus auxiliar del virus de la hepatitis delta (VHD) y se estima que más de 15 millones de personas podrán estar infectadas conjuntamente con el VHB/VHD en todo el mundo, con un riesgo mayor de evolucionar rápidamente a una cirrosis y una mayor descompensación hepática que los pacientes afectados únicamente por el VHB (Hughes, S.A. *et al. Lancet* 2011, 378, 73-85).

25 La transmisión del virus de la hepatitis B se produce debido a la exposición a sangre o fluidos corporales infecciosos, aunque se ha detectado ADN vírico en la saliva, las lágrimas y la orina de portadores crónicos con una concentración elevada de ADN en suero.

Existe una vacuna eficaz y que se tolera bien, pero en la actualidad las opciones de tratamiento directo se limitan al interferón y los siguientes agentes antivíricos: tenofovir, lamivudina, adefovir, entecavir y telbivudina.

30 Asimismo, las heteroarildihidropirimidinas (HAP) se identificaron como una clase de inhibidores del VHB en modelos en animales y de cultivo tisular (Weber *et al., Antiviral Res.* 54: 69–78).

El documento WO2013/006394, publicado el 10 de enero de 2013, se refiere a una subclase de sulfamoilarilamidas que son activas contra el VHB.

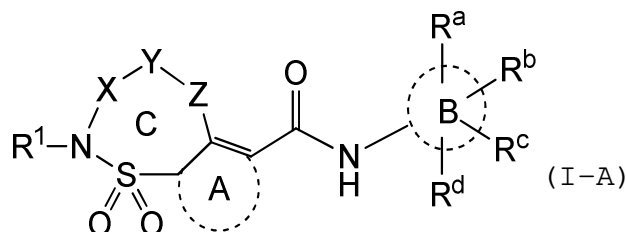
El documento WO2013/096744, publicado el 26 de junio de 2013, se refiere a compuestos que son activos contra el VHB.

35 Entre los problemas que pueden presentar los agentes antivíricos directos contra el VHB se encuentran la toxicidad, mutagenicidad, carencia de selectividad, poca eficacia, poca biodisponibilidad, solubilidad baja y una síntesis difícil.

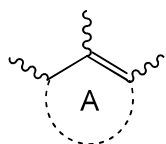
Se necesitan inhibidores del VHB adicionales que puedan superar al menos una de estas desventajas o que presenten ventajas adicionales tales como una mayor potencia o un marco de seguridad más amplio.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I-A)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, donde



5 **A** representa un arilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como arilo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno de ellos independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₃, en particular, metilo, cicloalquilo C₃-C₄, -CN y halógeno;



B representa un arilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno;

10 **X** representa -CR²R³-;

Y representa alcanodiilo C₁-C₇ o alqueniidiilo C₂-C₇, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₄, fluoro y -OH;

Z representa un heteroátomo, preferentemente NH u oxígeno y, más preferentemente, oxígeno o un enlace sencillo;

15 **R^a, R^b, R^c y R^d** se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, cicloalquilo C₃-C₄ y -(alquilo C₁-C₄);

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro y oxo;

20 **R²** se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo y -C(=O)O(alquilo C₁-C₄); (alquilo C₁-C₃)-R⁷; alquiniilo C₂-C₄; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; y un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos; donde el (alquilo C₁-C₃)-R⁷, anillo saturado de 3-7 miembros o el arilo monocíclico están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁸,

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-6 sustituido opcionalmente con -OH; en particular, hidrógeno o metilo;

25 **o R² y R³**, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, y que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), bencilo y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre fluoro y/o -OH;

30 **R⁷** representa un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos y que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por halo y alquilo C₁-3; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; o -NR⁹R¹⁰;

donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₃ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes fluoro;

5 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), (alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre fluoro y/o -OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I-A) y un portador farmacéuticamente aceptable.

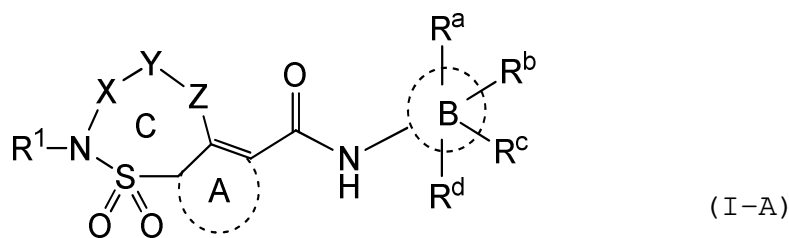
10 La invención también se refiere a los compuestos de Fórmula (I-A) para su uso como un medicamento, preferentemente para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección provocada por el VHB en un mamífero.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (I-A) y otro inhibidor del VHB.

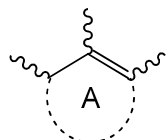
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I-A) como los definidos en la presente anteriormente.

15 Más concretamente, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I-A)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, donde



20 **A** representa un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como anillo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno de ellos independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₃, en particular, metilo, cicloalquilo C₃-C₄, -CN y halógeno;



B representa un anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno;

X representa -CR²R³-;

25 Y representa alcanodiilo C₁-C₇ o alquendiilo C₂-C₇, estando cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₄ y -OH;

Z representa un heteroátomo, preferentemente oxígeno o un enlace sencillo;

R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, cicloalquilo C₃-C₄ y -(alquilo C₁-C₄);

30 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, tal como alquilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, oxo y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o -OH;

5 R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_1-C_6 , (alquilo C_1-C_3)- R^7 , un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; y un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como alquilo C_1-C_6 , (alquilo C_1-C_3)- R^7 , un anillo saturado de 3-7 miembros o arilo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R^8 ;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-6 ; en particular, hidrógeno o metilo;

10 o R^2 y R^3 , considerados conjuntamente, forman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, tal como un anillo saturado de 3-7 miembros que está sustituido opcionalmente con uno o más R^8 ;

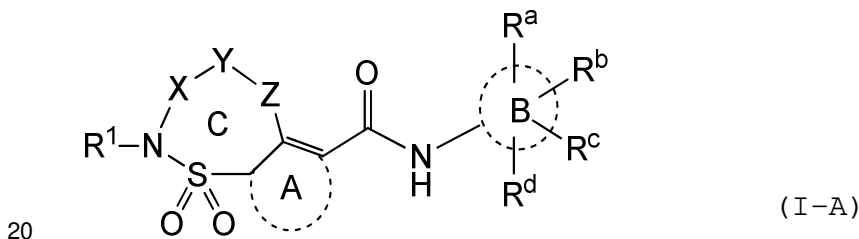
R^7 representa un arilo monocíclico que contiene uno o dos heteroátomos; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; o $-NR^9R^{10}$;

donde R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_3 ;

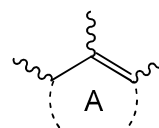
15 cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, $-C(=O)O$ (alquilo C_1-C_4) y alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre fluoro y/o -OH;


o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I-A)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, donde:

25 
 representa un arilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como arilo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno de ellos independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C_1-C_3 , en particular, metilo, cicloalquilo C_3-C_4 , -CN y halógeno;


 representa un arilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno;

X representa $-CR^2R^3-$;

Y representa alcanodiilo C_1-C_7 o alquendiilo C_2-C_7 , estando cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente entre alquilo C_1-C_4 y -OH;

30 Z representa un heteroátomo, preferentemente oxígeno o un enlace sencillo;

R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, $-CHF_2$, $-CF_2$ -metilo, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, cicloalquilo C_3-C_4 y -(alquilo C_1-C_4);

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, tal como alquilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, oxo y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o -OH;

5 R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₃)-R⁷, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, y un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₃)-R⁷,

un anillo saturado de 3-7 miembros o un arilo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más R⁸;

R³ es hidrógeno;

10 o R² y R³, considerados conjuntamente, forman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, tal como un anillo saturado de 3-7 miembros que está sustituido opcionalmente con uno o más R⁸;

15 R⁷ representa un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; o -NR⁹R¹⁰;

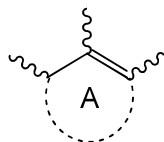
donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

20 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄) y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre fluoro y/o -OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

En una realización particular adicional, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula

(I-A) tal como se define en la presente, o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, donde:



25 A representa un arilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como arilo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno de ellos independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₃, en particular, metilo, cicloalquilo C₃-C₄, -CN y halógeno;



B representa un arilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno;

X representa -CR²R³-;

30 Y representa un alcanodiilo C₁-C₇ o alquendiilo C₂-C₇, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁-C₄ o -OH;

Z representa un heteroátomo, preferentemente oxígeno o un enlace sencillo;

R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, cicloalquilo C₃-C₄ y -(alquilo C₁-C₄);

35 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, tal como alquilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, oxo y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o -OH;

40 R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₃)-R⁷, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; y un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como

alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₃)-R⁷, un anillo saturado de 3-7 miembros o arilo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁸;

R³ es hidrógeno;

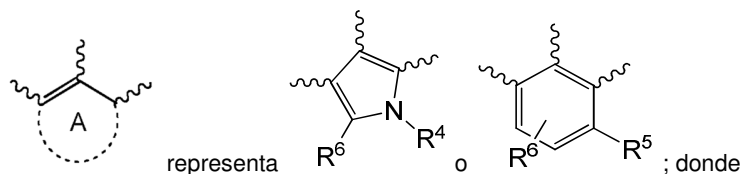
5 o R² y R³, considerados conjuntamente, forman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, tal como un anillo saturado de 3-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁷ representa un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

10 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄) y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o -OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I-A), según se ha definido en la presente, o un estereoisómero o forma tautomérica de este, donde:



15 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄; en particular, metilo;

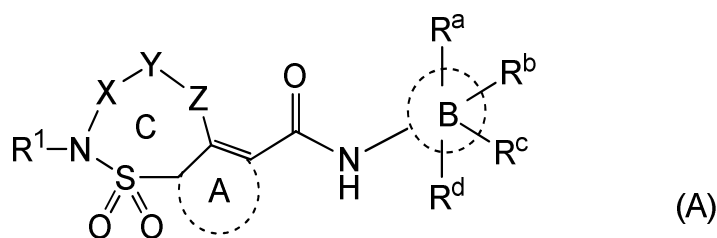
R⁵ es hidrógeno o halógeno; en particular fluoro;

y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno, metilo, -CN y halógeno; en particular, hidrógeno o metilo; en particular, hidrógeno o fluoro, en particular, hidrógeno;

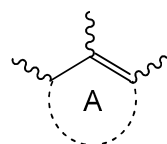
y las demás variables son tal como se definen en la Fórmula (I-A);

20 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

Además, la presente invención se refiere en particular a un compuesto de Fórmula (A)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, donde:



25 **A** representa un arilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como arilo sustituido opcionalmente con uno o más metilos, -CN o halógenos;



B representa un arilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno;

X representa -CR²R³-;

Y representa alcanodiilo C₁-C₇ o alquendiilo C₂-C₇, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁-C₄ o -OH;

Z representa un heteroátomo, preferentemente oxígeno o un enlace sencillo;

5 R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, cicloalquilo C₃-C₄ y -(alquilo C₁-C₄);

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, tal como alquilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, oxo y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o -OH;

10 R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₃)-R⁷, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; y un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₃)-R⁷, un anillo saturado de 3-7 miembros o arilo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁸;

R³ es hidrógeno;

15 o R² y R³, considerados conjuntamente, forman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, tal como un anillo saturado de 3-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁷ representa un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

20 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄) y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o -OH;

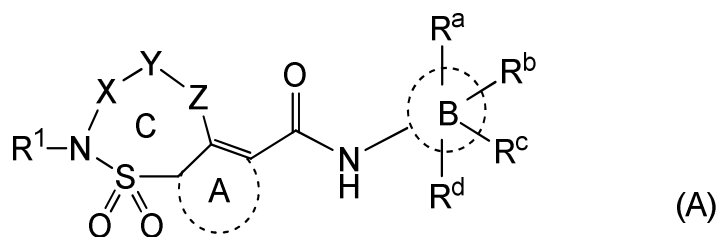
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (A) y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 La invención también se refiere a los compuestos de Fórmula (A) para su uso como un medicamento, preferentemente para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección provocada por el VHB en un mamífero.

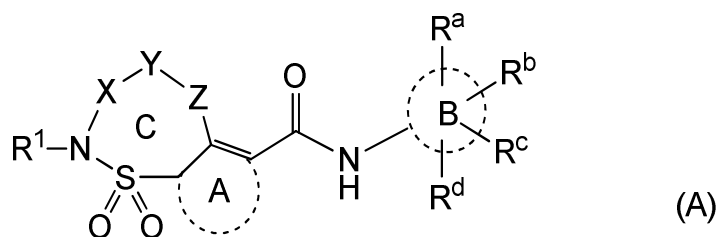
En un aspecto adicional, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (A) y otro inhibidor del VHB.

30 Siempre que se utilice en lo sucesivo en la presente, la expresión "compuestos de Fórmula (I-A)" o "compuestos de Fórmula (A)",

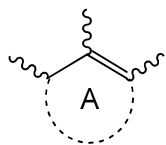


o "los compuestos de la presente" o expresiones similares, se pretende que incluyan todos los compuestos de Fórmula general (I-A), (A), (A*), (B) o (C), sales, formas estereoisoméricas y mezclas racémicas o cualesquiera subgrupos de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (A)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de estos, donde:



representa un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como anillo sustituido opcionalmente con uno o más metilos, -CN o halógenos;



5 representa un anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno;

X representa $-CR^2R^3-$;

Y representa alcanodiilo C_{1-7} o alquendiilo C_{2-7} , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C_{1-4} o -OH;

Z representa un heteroátomo, preferentemente oxígeno o un enlace sencillo;

10 R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, $-CHF_2$, $-CF_2$ -metilo, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-4} y $-(alquilo C_{1-4})$;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-6} que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, oxo y alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o -OH;

15 R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_{1-6} , $(alquilo C_{1-3})-R^7$, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; y un anillo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como alquilo C_{1-6} , $(alquilo C_{1-3})-R^7$, un anillo saturado de 3-7 miembros o anillo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R^8 ;

20 R^3 es hidrógeno;

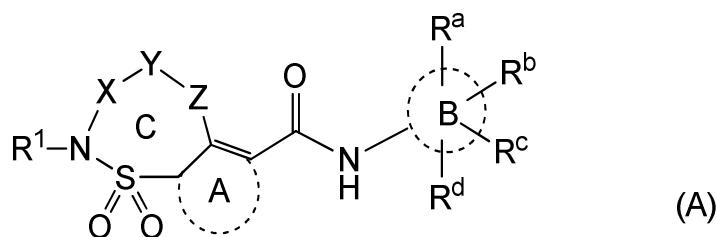
o R^2 y R^3 , considerados conjuntamente, forman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, tal como un anillo saturado de 3-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R^8 ;

25 R^7 representa un anillo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

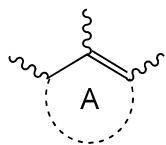
cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, $-C(=O)O(alquilo C_{1-4})$ y alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o -OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de estos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (A)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de estos, donde:



representa un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como anillo sustituido opcionalmente con uno o más metilos, -CN o halógenos;



5 representa un anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno;

X representa $-CR^2R^3-$;

Y representa alcanodiilo C_1-C_7 o alquendiilo C_2-C_7 , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C_1-C_4 ;

Z representa un heteroátomo, preferentemente oxígeno o un enlace sencillo;

10 R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, $-CHF_2$, $-CF_2$ -metilo, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, cicloalquilo C_3-C_4 y $-(alquilo C_1-C_4)$;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , tal como alquilo C_1-C_6 que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por $-OH$, fluoro, oxo y alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o $-OH$;

15 R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_1-C_6 , $(alquilo C_1-C_3)-R^7$ y anillo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como alquilo C_1-C_6 , $(alquilo C_1-C_3)-R^7$ o anillo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R^8 ;

R^3 es hidrógeno;

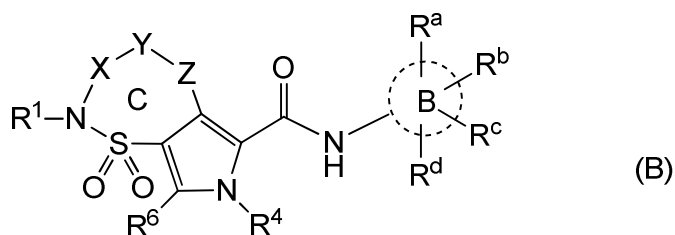
20 o R^2 y R^3 , considerados conjuntamente, forman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, tal como un anillo saturado de 3-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o $-OH$, o alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o $-OH$;

R^7 representa un anillo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

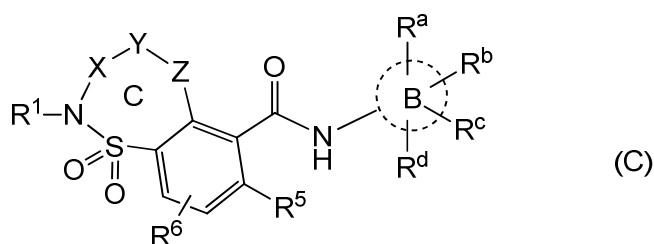
cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por $-OH$, fluoro, metoxi, oxo y alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o $-OH$;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de estos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (B)



o Fórmula (C)



5 donde R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2$ -metilo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$ y $-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$;

R^1 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, tal como alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por $-\text{OH}$, fluoro, oxo y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o $-\text{OH}$;

10 R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)\text{-R}^7$ y arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)\text{-R}^7$ o arilo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R^8 ;

R^3 es hidrógeno;

15 o R^2 y R^3 , considerados conjuntamente, forman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, tal como un anillo saturado de 3-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o $-\text{OH}$, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o $-\text{OH}$;

R^4 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$, preferentemente, metilo;

R^5 es hidrógeno o halógeno, preferentemente fluoro;

R^6 se selecciona entre hidrógeno, metilo, $-\text{CN}$ y halógeno;

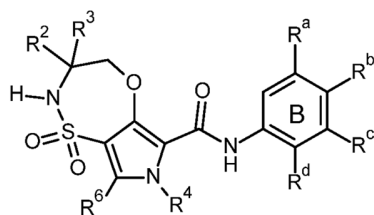
20 R^7 representa un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

y cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por $-\text{OH}$, fluoro, metoxi, oxo y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o $-\text{OH}$;

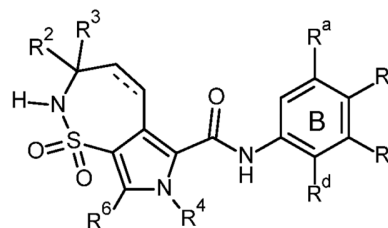
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

25 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I-A), (A), (A*), (B) o (C) tal como se describe en la presente, donde R^1 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, en particular 1-3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por $-\text{OH}$ y fluoro.

Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I-A) que tienen, en particular, la Fórmula (I-AA1) o Fórmula (I-AA2)



(I-AA1), o



(I-AA2),

donde

el anillo B representa fenilo o 4-piridilo;

donde en la Fórmula (I-AA2) representa un enlace sencillo o doble;

5 R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_1-C_6 , (alquilo C_1-C_3)- R^7 , un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; y un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como alquilo C_1-C_6 , (alquilo C_1-C_3)- R^7 , un anillo saturado de 3-7 miembros o arilo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R^8 ;

R_3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; en particular, hidrógeno o metilo;

10 R^4 es alquilo C_1-C_3 , en particular metilo;

R^6 es hidrógeno o metilo;

R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; o

15 $-NR^9R^{10}$;

donde R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_3 ;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, $-C(=O)O$ (alquilo C_1-C_4) y alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre fluoro y/o -OH;

20 R^a se selecciona entre hidrógeno y halógeno, en particular hidrógeno;

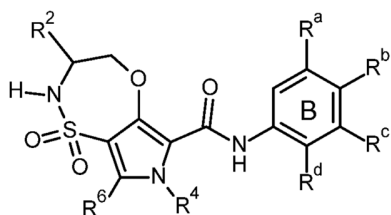
R^b está ausente cuando el anillo B es piridilo, o es hidrógeno o un halógeno, en particular un halógeno, cuando el anillo B es fenilo;

R^c se selecciona entre halógeno, CH_3 , CHF_2 , CF_3 y -CN;

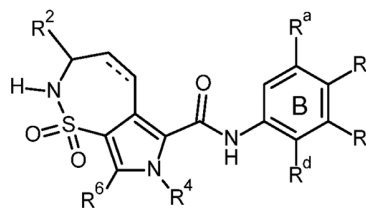
R^d se selecciona entre hidrógeno y halógeno, en particular hidrógeno;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de estos.

Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I-A) que tienen, en particular, la Fórmula (I-A1) o Fórmula (I-A2)



(I-A1), o



(I-A2),

donde

el anillo B representa fenilo o 4-piridilo;

donde en la Fórmula (I-A2) --- representa un enlace sencillo o doble;

- 5 R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_1-C_6 , (alquilo C_1-C_3)- R^7 , un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; y un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como alquilo C_1-C_6 , (alquilo C_1-C_3)- R^7 , un anillo saturado de 3-7 miembros o arilo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R^8 ;

R^4 es alquilo C_1-C_3 , en particular metilo;

- 10 R^6 es hidrógeno o metilo;

R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; o

$-NR^9R^{10}$;

- 15 donde R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_3 ;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por $-OH$, fluoro, metoxi, oxo, $-C(=O)O$ (alquilo C_1-C_4) y alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre fluoro y/o $-OH$;

R^a se selecciona entre hidrógeno y halógeno, en particular hidrógeno;

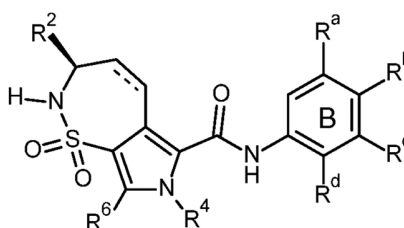
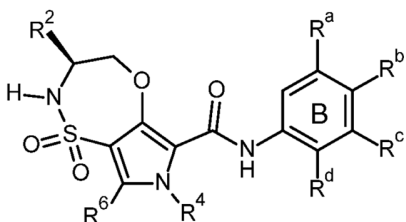
- 20 R^b está ausente cuando el anillo B es piridilo, o es hidrógeno o un halógeno, en particular un halógeno, cuando el anillo B es fenilo;

R^c se selecciona entre halógeno, CH_3 , CHF_2 , CF_3 y $-CN$;

R^d se selecciona entre hidrógeno y halógeno, en particular hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de estos.

- 25 En una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I-A) que tienen, en particular, la Fórmula (I-A1') o Fórmula (I-A2')



(I-A1'), o (I-A2'),

donde

el anillo B representa fenilo o 4-piridilo;

donde en la Fórmula (I-A2) --- representa un enlace sencillo o doble;

5 R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₃)-R⁷, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; y un anillo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₃)-R⁷, un anillo saturado de 3-7 miembros o anillo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁸;

R⁴ es alquilo C₁-C₃, en particular metilo;

10 R⁶ es hidrógeno o metilo;

R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por un anillo monocíclico que contiene uno o dos heteroátomos; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; o

-NR⁹R¹⁰;

15 donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄) y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre fluoro y/o -OH;

R^a se selecciona entre hidrógeno y halógeno, en particular hidrógeno;

20 R^b está ausente cuando el anillo B es piridilo, o es hidrógeno o un halógeno, en particular un halógeno, cuando el anillo B es fenilo;

R^c se selecciona entre halógeno, CH₃, CHF₂, CF₃ y -CN;

R^d se selecciona entre hidrógeno y halógeno, en particular hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de estos.

25 En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I-A) que tienen, en particular, la Fórmula (I-A1) o Fórmula (I-A2'), tal como se define en la presente, donde R² es alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro y metoxi, en particular -OH y fluoro; el anillo B representa fenilo; R^a se selecciona entre hidrógeno y halógeno;

30 R^b es hidrógeno o un halógeno, en particular un halógeno; y R^c se selecciona entre halógeno, CH₃, CHF₂, CF₃ y -CN; y el resto de las variables son tal como se definen en la presente.




Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I-A), Fórmula (I-AA1), Fórmula (I-AA2), Fórmula (I-A1), Fórmula (I-A2), Fórmula (I-A1'), Fórmula (I-A2'), Fórmula (A), Fórmula (B), o Fórmula (C) o cualquier subgrupo de estos según se menciona en cualquiera de las demás realizaciones donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

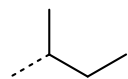
35 (a) El anillo C está constituido por 6-8 átomos, preferentemente 7 átomos.

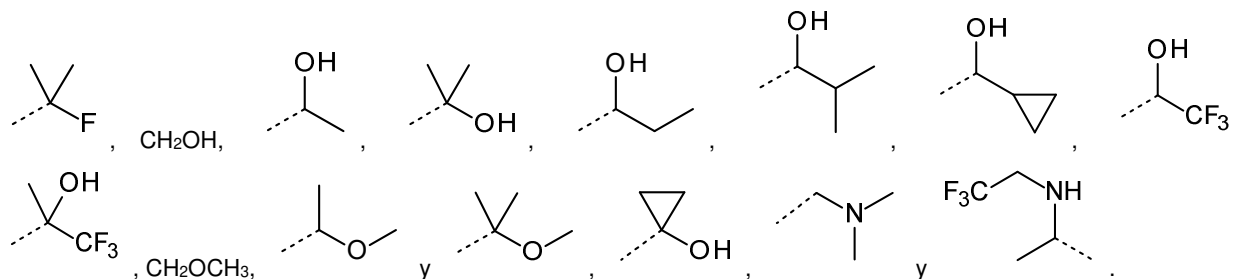
(b) Y representa alcanodiilo C₁-C₇ o alquendiilo C₂-C₇ lineales, cada uno sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por fluoro y -OH.

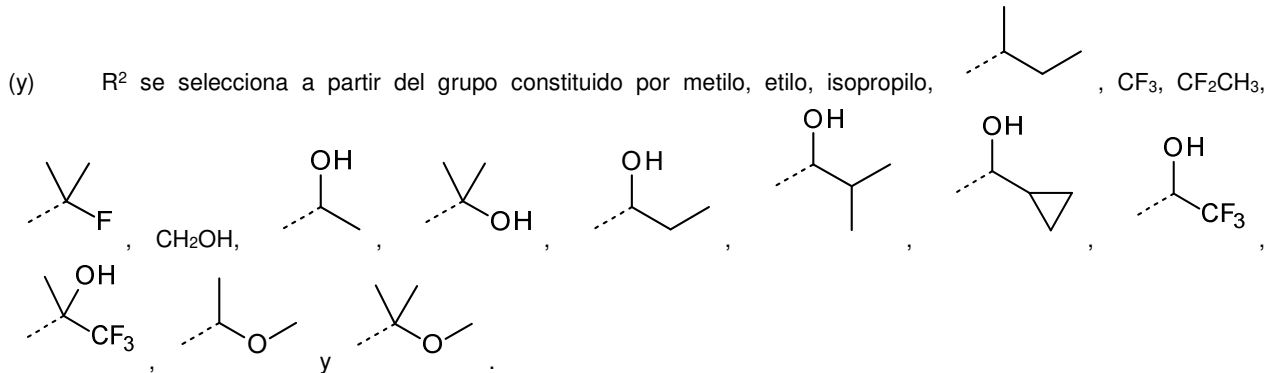
(c) Y representa alcanodiilo C₁-C₇ o alquendiilo C₂-C₇ lineales, cada uno sustituido opcionalmente con -OH.


40 (d) R² es alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes fluoro y/o -OH, cada uno seleccionado independientemente. Preferentemente, R² es un alquilo C₁-C₆ ramificado sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

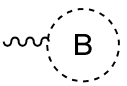
- (e) R^2 es alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes -OH. En particular, R^2 es alquilo C_1-6 sustituido con un -OH.
- (f) R^2 es alquilo C_1-C_4 , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes fluoro.
- (g) R^2 es alquilo C_3-C_6 , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes fluoro.
- 5 (h) R^3 es alquilo C_1-C_4 , en particular metilo.
- (i) R^3 es alquilo C_1-C_4 , en particular metilo; y R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_1-C_6 y arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como alquilo C_1-C_6 o arilo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más R^8 , donde R^8 es tal como se define en la presente.
- (j) R^4 es alquilo C_1-C_3 , preferentemente metilo.
- 10 (k) R^b es hidrógeno o fluoro.
- (l) R^b y R^c se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro y -CN.
- (m) R^b y R^c se seleccionan independientemente entre hidrógeno o fluoro.
- (n) R^b y R^c se seleccionan independientemente entre fluoro y -CN.
- (o) R^a y/o R^d son hidrógeno.
- 15 (p) R^a y R^d son ambos hidrógeno.
- (q) R^b y/o R^c son fluoro.
- (r) R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, en particular 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH y fluoro.
- (s) R^1 es hidrógeno.
- 20 (t)  representa fenilo.
- (u)  representa fenilo sustituido con uno o más sustituyentes de tipo halógeno.
- (v)  representa fenilo sustituido con al menos un halógeno, más preferentemente al menos un flúor, incluso más preferentemente 2 flúor.
- (w) R^7 es un anillo saturado de 3-7 miembros, en particular ciclopropilo.


- 25 (x) R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo, , CF_3 , CHF_2 , CF_2CH_3 ,





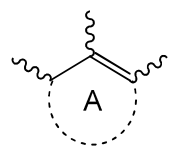
5 (z)  representa fenilo y R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan cada uno de ellos independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, $-CHF_2$, $-CF_2$ -metilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, cicloalquilo C_3 - C_4 y alquilo C_1 - C_4 .

(aa)  representa fenilo, y R^a se selecciona entre hidrógeno y halógeno; R^b es hidrógeno o un halógeno, en particular un halógeno; R^c se selecciona entre halógeno, CH_3 , CHF_2 , CF_3 y $-CN$; y R^d se selecciona entre hidrógeno y halógeno, en particular hidrógeno.


10 (bb)  representa fenilo, y R^a se selecciona entre hidrógeno y halógeno; R^b es hidrógeno o un halógeno, en particular un halógeno; R^c se selecciona entre halógeno, CH_3 , CF_3 y $-CN$; y R^d se selecciona entre hidrógeno y halógeno, en particular hidrógeno.

También se pretende que otras combinaciones de cualquiera de las realizaciones se incluyan en el alcance de la presente invención.

15 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I-A), según se ha definido en la presente, o a un estereoisómero o forma tautomérica de este, donde:



A representa un arilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado a partir del grupo constituido por pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, fenilo y piridilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C_1 - C_3 , en particular, metilo, cicloalquilo C_3 - C_4 , $-CN$ y halógeno;

20  representa fenilo o piridilo;

X representa $-CR^2R^3-$;

Y representa alcanodiilo C_1 - C_7 o alquendiilo C_2 - C_7 lineales, cada uno sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por fluoro y $-OH$;

Z representa oxígeno o un enlace sencillo;

25 R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, $-CHF_2$, $-CF_2$ -metilo, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, cicloalquilo C_3 - C_4 y $-(alquilo C_1-C_4)$;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH y fluoro;

5 R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo y -C(=O)O(alquilo C₁-C₄); (alquilo C₁-C₃)-R⁷; alquinilo C₂-C₄; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; y un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos; donde el (alquilo C₁-C₃)-R⁷, anillo saturado de 3-7 miembros o el arilo monocíclico están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁸;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con -OH; en particular, hidrógeno o metilo;

10 o R² y R³, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, y que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, bencilo y alquilo C₁-C₄;

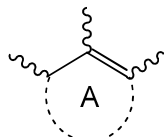
15 R⁷ representa un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos y que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por halo y alquilo C₁₋₃; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; o -NR⁹R¹⁰;

donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₃ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes fluoro;

20 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), (alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre fluoro y/o -OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

25 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I-A), según se ha definido en la presente, o a un estereoisómero o forma tautomérica de este, donde:



representa un heteroarilo monocíclico de 5 miembros seleccionado a partir del grupo constituido por pirrolilo, tiofenilo, y pirazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₃, en particular, metilo;



representa fenilo o piridilo;

30 X representa -CR²R³-;

Y representa alcanodiilo C₁-C₇ o alquendiilo C₂-C₇ lineales, cada uno sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por fluoro y -OH;

Z representa oxígeno o un enlace sencillo;

35 R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, cicloalquilo C₃-C₄ y -(alquilo C₁-C₄);

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH y fluoro; más en particular, hidrógeno;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por

5 -OH, fluoro y metoxi; (alquil C₁-C₃)-R⁷; alquino C₂-C₄; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, seleccionado a partir del grupo constituido por ciclopropilo, tetrahidropirano y piperidino; y un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados a partir del grupo constituido por fenilo, piridilo, pirimidino, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo; donde el (alquil C₁-C₃)-R⁷, anillo saturado de 3-7 miembros o el arilo monocíclico están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁸;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ sustituido opcionalmente con -OH; en particular, hidrógeno o metilo;

o R² y R³, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo de ciclopropilo, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, pirrolidino o piperidino, estando cada uno sustituido opcionalmente con bencilo;

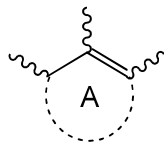
10 R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por fenilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por halo y alquilo C₁₋₃; ciclopropilo y -NR⁹R¹⁰;

donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₃ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes fluoro;

15 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), (alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre fluoro y/o -OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

20 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I-A), (A) o (A*), tal como se describe en la presente, donde



se selecciona a partir del grupo constituido por pirrolilo, tienilo y pirazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₃, en particular, metilo, -CN y halo.

25 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de la invención, como los descritos en la presente, donde

30 R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro y metoxi; (alquil C₁-C₃)-R⁷ sustituido opcionalmente con -OH; un heterociclo seleccionado entre piperidino y tetrahidropirano, cada uno sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₄, que puede estar sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes fluoro; y arilo o heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidino y oxazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con metilo;

35 donde R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por ciclopropilo, fenilo, piridilo, oxazolilo, pirazolilo e imidazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halo y metilo; y -NR⁹R¹⁰, donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃ sustituido con 1-3 sustituyentes fluoro;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con -OH; en particular, hidrógeno o metilo;

o R² y R³, junto con el átomo de carbono al cual se encuentra unidos, forman un anillo de ciclopropilo, oxetano, tetrahidrofuranilo o pirrolidino sustituido opcionalmente con bencilo, en particular un anillo de oxetano o tetrahidrofuranilo.

40 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de la invención, como los descritos en la presente, donde

R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH y fluoro; (alquil C₁-C₃)-R⁷ sustituido opcionalmente con -OH;

piperidinilo o tetrahidropiraniilo, donde cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₄, que puede estar sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes fluoro;

fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, estando cada uno de los cuales sustituido opcionalmente con metilo;

- 5 donde R⁷ se selecciona entre ciclopropilo, fenilo, piridilo, oxazolilo, pirazolilo e imidazolilo, estando cada uno de los cuales sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halo y metilo; y -NR⁹R¹⁰, donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; en particular, hidrógeno o metilo;

o R² y R³, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo de ciclopropilo, oxetanilo o tetrahidrofuranilo, en particular un anillo de oxetanilo o tetrahidrofuranilo.

- 10 Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos, o un estereoisómero o una forma tautomérica de estos, con una Fórmula como la que se representa en la sección de la síntesis de los compuestos y cuya actividad se representa en la Tabla 1.

DEFINICIONES

- 15 El término "arilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico que comprende átomos de carbono y átomos de hidrógeno. Si se indica, tal anillo aromático puede incluir uno o más heteroátomos (entonces también se denomina heteroarilo), seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, preferentemente nitrógeno. Como bien saben los expertos en la técnica, los anillos heteroarilo tienen un carácter aromático menor que sus homólogos en los que todos los átomos son de carbono. Por lo tanto, a efectos de la presente invención, un grupo heteroarilo únicamente necesita tener un cierto grado de carácter aromático. Son ejemplos ilustrativos de grupos arilo los fenilos sustituidos opcionalmente. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo de acuerdo con la invención incluyen pirrol, piridina e imidazol sustituidos opcionalmente. Por lo tanto, la expresión arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, uno o dos heteroátomos, se refiere, por ejemplo, a un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como, sin carácter limitante, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo.

Las expresiones "alquilo C_{1-x}" y "alquilo C_{1-C_x}" se pueden utilizar indistintamente.

- 25 La expresión "alquilo C₁₋₁₀", "alquilo C₁₋₆", "alquilo C₁₋₃" como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} donde n es un número comprendido entre 1 y 10, entre 1 y 6 o entre 1 y 3. Por ejemplo, en el caso de que el alquilo C₁₋₃ esté acoplado a otro radical, se referirá a una Fórmula C_nH_{2n}. Los grupos alquilo C₁₋₃ comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. El alquilo C₁₋₃ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 3 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo.

El alquilo C₁₋₄, como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C₁₋₃ y butilo y similares.

- 35 Alquilo C₁₋₆ o alquilo C₂₋₆, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono tales como los grupos definidos por alquilo C₁₋₄, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

La expresión "alcanodiilo C₁₋₇", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada bivalentes que tienen de 1 a 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metanodiilo, etanodiilo, propanodiilo, butanodiilo, pentanodiilo, hexanodiilo y heptanodiilo.

- 40 La expresión "alcanodiilo C₂₋₇" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada bivalentes que tienen de 2 a 7 átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace, preferentemente un doble enlace, tal como etenodiilo, propenodiilo, butenodiilo, pentenodiilo, hexenodiilo y heptenodiilo y similares.

La expresión "cicloalquilo C₃-C₄" es genérica para ciclopropilo y ciclobutilo.

- 45 La expresión "anillo saturado de 3-7 miembros", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado (cicloalquilo) con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y es genérica para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Un anillo saturado de este tipo contiene opcionalmente uno o más heteroátomos (también denominado heterociclilo), de modo que al menos se reemplaza un átomo de carbono por un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en particular entre N y O. Los ejemplos incluyen oxetanilo, tetrahydro-2*H*-piraniilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, 1,1-dióxido

de tiolano y pirrolidinilo. Se prefieren los hidrocarburos cíclicos saturados con 3 o 4 átomos de carbono y 1 átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen oxetaniilo y tetrahidrofuranilo.

Cabe destacar que pueden existir diferentes isómeros de los distintos heterociclos incluidos en las definiciones que se utilizan a lo largo de la memoria descriptiva. Por ejemplo, pirrolilo puede ser 1*H*-pirrolilo o 2*H*-pirrolilo.

- 5 Los términos "halo" y "halógeno" son genéricos para fluoro, cloro, bromo o yodo. Los halógenos preferidos son bromo, fluoro y cloro.

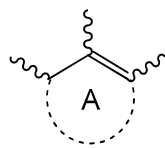
El término "heteroátomo" se refiere a un átomo que no es carbono o hidrógeno en una estructura anular o un esqueleto saturado como los definidos en la presente. Los heteroátomos típicos incluyen N(H), O, S.

- 10 Los términos *R y *S que aparecen en una fórmula estructural indican que una mezcla racémica del compuesto se ha separado en sus 2 enantiómeros. El enantiómero que eluye en primer lugar se indica con *R y el enantiómero que eluye en segundo lugar se indica con *S. Por lo tanto, tanto *R como *S indican un enantiómero específico separado, pero no se establece la conformación del estereocentro.

- 15 Cabe destacar que las posiciones del radical en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden estar en cualquier punto de dicho resto, siempre que sea químicamente estable. Por ejemplo, piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.



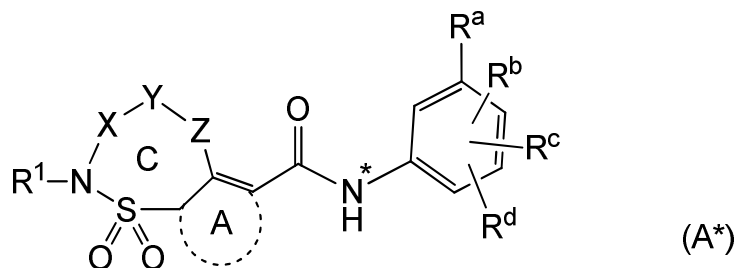
El término o anillo B representa un anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno. Por lo tanto, el anillo B se puede denominar fenilo o piridilo.



- 20 representa un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como anillo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno de ellos independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₃, en particular, metilo, cicloalquilo C₃-C₄, -CN y halógeno. Tales subgrupos anillo o heteroanillo de 5 o 6 miembros monocíclicos, tal como se definen en la presente, incluyen, sin carácter limitante, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo. Como alternativa, el anillo A se puede representar portando los sustituyentes opcionales alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, -CN y halógeno en posiciones concretas, tal como se define en la presente, haciendo referencia a tales sustituyentes como R⁴, R⁵ y R⁶, según proceda.
- 25

Las líneas dibujadas que van desde los sustituyentes hasta el interior de los sistemas anulares indican que el enlace se puede unir a cualquiera de los átomos anulares adecuados.

- 30 Las posiciones indicadas en el anillo B (p. ej., *orto*, *meta* y/o *para*) se indican con relación al enlace que conecta el anillo B con la estructura principal. En un ejemplo con relación a la posición de R^a en *meta*, la ubicación se indica respecto al nitrógeno (*) conectado a la estructura principal, según se muestra en la Fórmula (A*).



Cuando cualquier variable (p. ej., halógeno o alquilo C₁₋₄) aparezca más de una vez en cualquier constituyente, cada definición será independiente.

- 35 La expresión "uno o más sustituyentes" se refiere en concreto a 1, 2, 3, 4 o más sustituyentes, en concreto a 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, más en concreto a 1, 2 o 3 sustituyentes.

Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos químicamente estables. Se pretende que la expresión "compuesto estable" se refiera a un compuesto que es lo suficientemente robusto para superar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y la formulación en forma de un agente terapéutico.

- 5 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de Fórmula (I-A), (A), (B), (C), son aquellas donde el contraión es farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales que tienen un contraión que no sea farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de Fórmula (I-A), (A), (B), (C) farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.
- 10 Las formas salinas de adición farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente tolerables que los compuestos de la presente invención son capaces de formar se pueden preparar convenientemente utilizando los ácidos adecuados tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico; sulfúrico, hemisulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, aspártico, dodecilsulfúrico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.
- 15

A la inversa, dichas formas salinas de adición de ácido se pueden convertir en la forma de base libre tratándolas con una base adecuada.

- 20 El término "solvato" comprende las formas de adición de disolventes, así como también las sales de estas, que los compuestos de la presente invención puedan formar. Algunos ejemplos de dichas formas de adición de disolventes son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

- 25 Los compuestos de la presente también pueden existir en sus formas tautoméricas. Por ejemplo, las formas tautoméricas de grupos amida (-C(=O)-NH-) son iminoalcoholes (-C(OH)=N-). Se pretende que las formas tautoméricas, aunque no se indiquen de forma explícita en las fórmulas estructurales representadas en el presente documento, queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

- 30 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención", tal como se ha utilizado anteriormente en la presente, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos mediante la misma secuencia de enlaces, pero que presentan estructuras tridimensionales diferentes que no se pueden intercambiar, que los compuestos de la presente invención puedan poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de un compuesto engloba la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que dicho compuesto pueda poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezcladas unas con otras, queden englobadas en el alcance de la presente invención.

- 35 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios que se mencionan en la presente se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos un 80% (es decir, un mínimo de un 90% de un isómero y un máximo de un 10% de los otros isómeros posibles) y hasta un exceso estereoisomérico de un 100% (es decir, un 100% de un isómero y nada de los demás), más concretamente, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico desde un 90% hasta un 100%, aún más concretamente que tienen un exceso estereoisomérico desde un 94% hasta un 100% y, aún más concretamente, que tienen un exceso estereoisomérico desde un 97% hasta un 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" se deben interpretar de un modo similar, pero haciendo referencia al exceso enantiomérico o el exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.
- 45

- Se pueden obtener formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios de esta invención aplicando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Algunos ejemplos de estos son el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido alcanforsulfónico. Como alternativa, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea obtener un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará
- 50

mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Las formas estereoméricas de los compuestos de Fórmula (I-A), (A), (B) o (C) se pueden obtener de forma separada mediante métodos convencionales. Los métodos físicos de separación adecuados que se pueden utilizar de forma beneficiosa son, por ejemplo, la cristalización selectiva y la cromatografía, p. ej., la cromatografía en columna.

También se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos de la presente. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero que tienen diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin carácter limitante, hidrógeno incluye los isótopos tritio y deuterio. Carbono incluye los isótopos C-13 y C-14.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I-A), o de Fórmula (A), (B) o (C) según se especifica en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. En este contexto, una cantidad profilácticamente eficaz es una cantidad suficiente para prevenir una infección provocada por el VHB en pacientes que corren el riesgo de ser infectados. En este contexto, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para estabilizar una infección provocada por el VHB, para reducir una infección provocada por el VHB o para erradicar una infección provocada por el VHB en sujetos infectados. En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica según se especifica en la presente, que comprende mezclar de forma íntima un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I-A), (A) (B) o (C), según se especifica en la presente.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de estos se pueden formular en varias formas farmacéuticas a efectos de su administración. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición o en forma de solvato, como principio activo, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Es deseable que estas composiciones farmacéuticas adopten una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma farmacéutica oral, se pueden emplear cualesquiera medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a que se pueden administrar fácilmente, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. También se incluyen preparados en forma sólida que están diseñados para convertirlos, poco antes de su uso, en preparados en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante inhalación o insuflación oral, en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco, utilizando cualquier sistema de suministro conocido en la técnica.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a la facilidad de administración. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos o ranurados), cápsulas, pastillas, supositorios, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiplos segregados de estos.

Los compuestos de Fórmula (I-A), (A), (B) o (C) son activos como inhibidores del ciclo de replicación del VHB y se pueden utilizar en el tratamiento y la profilaxis de una infección provocada por el VHB o de enfermedades asociadas con el VHB. Estas últimas incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que provocan cirrosis, enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular. El VHB actúa como un virus auxiliar del VHD, el cual infecta únicamente a sujetos que

padecen una infección por VHB. Por lo tanto, en una realización particular, dichos compuestos de Fórmula (I-A), (A), (B) o (C) se pueden utilizar en el tratamiento y/o la profilaxis de una coinfección de VHB/VHD o enfermedades asociadas con la coinfección de VHB/VHD.

5 Debido a sus propiedades antivíricas, particularmente sus propiedades anti-VHB, los compuestos de Fórmula (I-A), (A), (B) o (C), o cualquier subgrupo de estos, son útiles en la inhibición del ciclo de replicación del VHB, en particular en el tratamiento de animales de sangre caliente, en particular seres humanos, infectados por el VHB, y para la profilaxis de infecciones provocadas por el VHB. La presente invención se refiere además a los compuestos de la invención para uso en un método de tratamiento para un animal de sangre caliente, en particular un ser humano, infectado por el VHB o que corre el riesgo de ser infectado por el VHB, donde dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I-A), (A), (B) o (C). En una realización particular, el animal de sangre caliente, en particular el ser humano, podrá estar coinfectado por VHB/VHD o correr el riesgo de ser coinfectado por VHB/VHD.

10 Por consiguiente, los compuestos de Fórmula (I-A), (A), (B) o (C), según se especifica en la presente, se pueden utilizar como una medicina, en particular como una medicina para tratar o prevenir una infección provocada por el VHB. Dicho uso como una medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica, a sujetos infectados por el VHB o a sujetos susceptibles de ser infectados por el VHB, de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con una infección provocada por el VHB o una cantidad eficaz para prevenir una infección provocada por el VHB. En una realización particular, dicha infección por el VHB es en particular una coinfección por el VHB/VHD.

15 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente en la elaboración de un medicamento. La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección provocada por el VHB. En una realización particular, la invención se refiere al uso de los compuestos de la presente en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una coinfección provocada por el VHB/VHD.

20 En general, se considera que una cantidad antivírica diaria eficaz sería la comprendida entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 50 mg/kg o entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Puede resultar apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg del principio activo por forma farmacéutica unitaria.

25 La presente invención también se refiere a combinaciones de un compuesto de Fórmula (I-A), (A), (B), o (C), o cualquier subgrupo de este, según se especifica en la presente, con otros agentes anti-VHB. El término "combinación" se puede referir a un producto o kit que contenga (a) un compuesto de Fórmula (I-A), (A), (B) o (C), según se ha especificado anteriormente, y (b) al menos otro compuesto/agente capaz de tratar una infección provocada por el VHB (que se denomina en la presente agente anti-VHB), como un preparado combinado para el uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento de infecciones provocadas por el VHB. En una realización, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (I-A), (A), (B) o (C), o cualquier subgrupo de este, con al menos un agente anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (I-A), (A), (B) o (C), o cualquier subgrupo de este, con al menos dos agentes anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (I-A), (A), (B) o (C), o cualquier subgrupo de este, con al menos tres agentes anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (I-A), (A), (B) o (C), o cualquier subgrupo de este, con al menos cuatro agentes anti-VHB.

30 La expresión "agente anti-VHB" también incluye compuestos que son proteínas, anticuerpos o ácidos nucleicos terapéuticos ya sea en su forma natural o químicamente modificados y/o estabilizados. La expresión "ácido nucleico terapéutico" incluye, sin carácter limitante, nucleótidos y nucleósidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, de los cuales son ejemplos no limitantes los oligonucleótidos antisentido, miARN, ARNip, ARNhc, vectores terapéuticos y componentes para la edición de ADN/ARN.

35 La expresión "agente anti-VHB" también incluye compuestos capaces de tratar una infección provocada por el VHB mediante inmunomodulación. Algunos ejemplos de inmunomoduladores son el interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado o estimulantes del sistema inmunitario innato tales como agonistas del receptor de tipo Toll 7 y/u 8 y vacunas profilácticas o terapéuticas. Una realización de la presente invención se refiere a combinaciones de un compuesto de Fórmula (I-A), (A), (B) o (C), o cualquier subgrupo de este, según se especifica en la presente, con un compuesto inmunomodulador, más concretamente un agonista del receptor de tipo Toll 7 y/u 8.

- El agente o los agentes antivíricos contra el VHB adicionales se pueden seleccionar, por ejemplo, entre vacunas terapéuticas, oligonucleótidos antisentido/terapéuticos para interferencia por ARN (ARNip, ARNbc, ARNhc); inmunomoduladores (agonistas de TLR (agonistas de TLR7, TLR8 o TLR9); agonistas de STING; moduladores de RIG-I; moduladores de NKT; agonistas de IL; interleucinas u otras proteínas inmunoactivas, vacunas profilácticas y terapéuticas y moduladores de los puntos de control inmunitarios); inhibidores de la entrada del VHB; moduladores del ADNccc; moduladores/inhibidores del ensamblaje de la cápside; agentes de direccionamiento a la proteína x o nuclear; análogos de nucleótidos; análogos de nucleósidos; interferones o interferones modificados; antivíricos contra el VHB con un mecanismo distintivo o desconocido; inhibidores de la ciclofilina e inhibidores de la liberación de sAg.
- 5
- En particular, la combinación de agentes anti-VHB conocidos anteriormente, tal como interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado, 3TC, tenofovir, lamivudina, entecavir, telbivudina y adefovir, o una combinación de estos, y un compuesto de Fórmula (I-A), (A), (B) o (C), o cualquier subgrupo de este, puede utilizarse como una medicina en una terapia combinada.
- 10
- Los ejemplos particulares de agente o agentes antivíricos contra VHB de este tipo incluyen, sin carácter limitante:
- agentes terapéuticos de interferencia por ARN (iARN): TKM-HBV (también conocido como ARB-1467), ARB-1740, ARC-520, ARC-521, BB-HB-331, REP-2139, ALN-HBV, ALN-PDL, LUNAR-HBV, GS3228836 y GS3389404;
 - 15 - inhibidores de la entrada del VHB: Myrcludex B, IVIG-Tonrol, GC-1102;
 - moduladores/inhibidores de la cápside de VHB, agentes de direccionamiento nuclear o a X, inhibidores del ADNccc directos, inhibidores de la formación del ADNccc o modificadores epigenéticos del ADNccc: BAY 41-4109, NVR 3-778, GLS-4, NZ-4 (también conocido como W28F), Y101, ARB-423, ARB-199, ARB-596, JNJ-56136379, ASMB-101 (también conocido como AB-V102), ASMB-103, CHR-101, CC-31326; AT-130
 - 20 - inhibidores de la polimerasa del VHB: entecavir (Baraclude, Entavir), lamivudina (3TC, Zeffix, Heptovir, Epivir y Epivir-HBV), telbivudina (Tyzeka, Sebivo), clevidina, besifovir, adefovir (hepsera), tenofovir (en particular fumarato de tenofovir disoproxilo (Viread), fumarato de tenofovir alafenamida (TAF)), orotato de tenofovir disoproxilo (también conocido como DA-2802), aspartato de tenofovir disoproxilo (también conocido como CKD-390), AGX-1009 y CMX157);
 - Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Estavudina y Abacavir;
 - 25 - inhibidores de ciclofilina: OCB-030 (también conocido como NVP-018), SCY-635, SCY-575 y CPI-431-32;
 - dinucleótidos: SB9200;
 - compuestos con un mecanismo distinto o desconocido, tales como, sin carácter limitante, AT-61 ((E)-N-(1-cloro-3-oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamida), ((E)-N-(1-bromo-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-3n-2-il)-4-nitrobenzamida) y análogos similares; REP-9AC (también conocido como REP-2055), REP-9AC' (también conocido como REP-2139), REP-2165 y HBV-0259;
 - 30 - agonistas de TLR (TLR7, 8 y/o 9): RG7795 (también conocido como RO-6864018), GS-9620, SM360320 (9-bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)adenina) y AZD 8848 ([3-((3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-pirin-9-il)propil)[3-(4-morfolinil)propil]amino)metil]fenil]acetato de metilo); ARB-1598;
 - moduladores de RIG-I: SB-9200;
 - 35 - inhibidor de SMAC: Birinapant
 - inhibidores de los puntos de control: BMS-936558 (Opdivo (nivolumab)), KEYTRUDA® (pembrolizumab);
 - vacunas terapéuticas: HBsAG-HBIG, HB-Vac, ABX203, NASVAC, GS-4774, GX-110 (también conocida como HB-110E), CVI-HBV-002, RG7944 (también conocida como INO-1800), TG-1050, FP-02 (Hepsyn-B), AIC649, VGX-6200, KW-2, TomegaVax-HBV, ISA-204, NU-500, INX-102-00557 HBV MVA, PepTcell;
 - 40 - IL agonistas y proteínas con actividad inmunitaria: INO-9112; IL12 recombinante;
 - interferones: interferón alfa (IFN- α), interferón alfa-2a, interferón alfa-2a recombinante, peginterferón alfa-2a (Pegasys), interferón alfa-2b (Intrón A), interferón alfa-2b recombinante, interferón alfa-2b XL, peginterferón alfa-2b, interferón alfa-2b glicosilado, interferón alfa-2c, interferón alfa-2c recombinante, interferón beta, interferón beta-1a, peginterferón beta-1a, interferón delta, interferón lambda (IFN- λ), peginterferón lambda-1, interferón omega, interferón tau, interferón gamma (IFN- γ), interferón alfacon-1, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, albinterferón alfa-2b, BLX-883, DA-3021, P1101 (también conocido como AOP2014), PEG-infergen, Belerofón, INTEFEN-IFN, proteína de fusión albúmina/interferón alfa 2a, rHSA-IFN alfa 2a, rHSA-IFN alfa 2b, PEG-IFN-SA, interferón alfa biomejorado; en particular, peginterferón alfa-2a, peginterferón
 - 45

alfa-2b, interferón alfa-2b glicosilado, peginterferón beta-1a y peginterferón lambda-1; más en particular, peginterferón alfa-2a;

- agente de direccionamiento a VHD: Lonafarnib.

5 En una realización adicional, el compuesto antivírico contra VHB adicional se selecciona entre los compuestos descritos en los documentos WO2013102655, WO2013174962, WO2014033167, WO2014033170, WO2014033176, WO2014131847, WO2014161888, WO2014184350, WO2014184365, WO2015011281, WO2015059212, WO2015118057, WO2013/096744, WO2014/165128, WO2015/073774, WO2015/109130.

10 En una realización adicional, el compuesto antivírico contra VHB adicional se selecciona entre los compuestos basados en el esqueleto HAP, en particular los descritos en los documentos de Roche US20160083383, en particular los compuestos 19, 21, 22, 25, 27, 30, 34, 36; 38, 42, 43, 54, 55, 59, 62, 73, 76, 82B, 86B, 87B, 88B y 91B, WO2014184328, WO2014037480, US20150252057, WO2015132276(A1), WO 2013144129.

Documento WO 2015180631 de Medshine Discovery Inc

Documento WO 2015144093 de Sunshine Lake Pharma Co.

SÍNTESIS GENÉRICA

15 Se pretende que los sustituyentes representados por R^{a,b,c,d} o R¹ en esta sección de síntesis general incluyan cualquier sustituyente o especie reactiva que sea adecuada para la transformación en cualquier sustituyente R^{a,b,c,d} o R¹ de acuerdo con la presente invención sin demasiada complicación para el experto en la técnica.

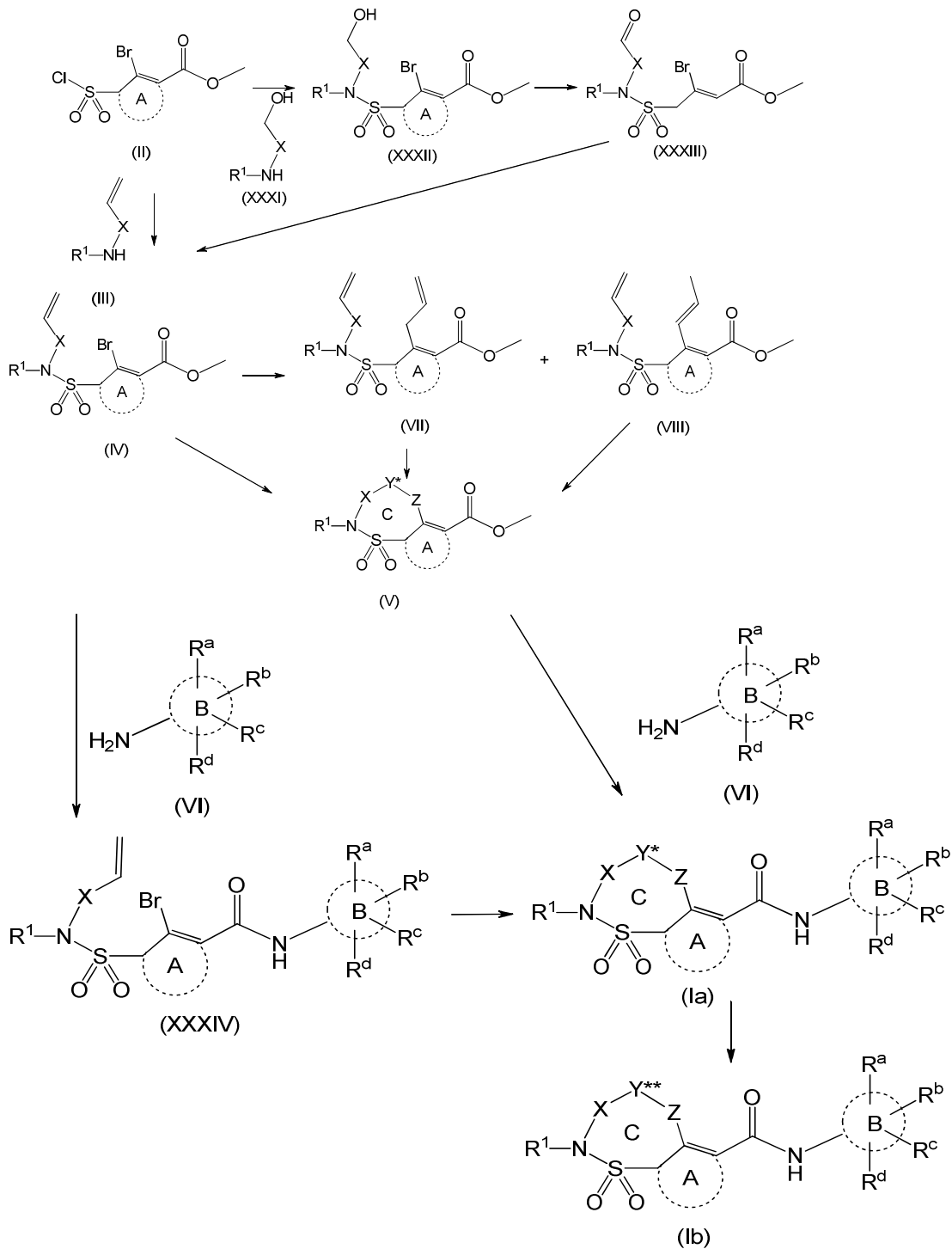
En los esquemas 1, 2, 3 y 4 se describe una posible síntesis del compuesto de fórmula general (I).

20 Un compuesto de fórmula general (II) se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula general (III), donde X tiene el significado definido en las reivindicaciones, por ejemplo, un alcanodiilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro y oxo, por ejemplo, en un disolvente orgánico como acetonitrilo o DCM, posiblemente en presencia de una base orgánica como, por ejemplo, trietilamina o DIPEA, o una base inorgánica como, por ejemplo, bicarbonato de sodio. El compuesto formado de fórmula general (IV) puede experimentar el cierre del anillo en las condiciones de Heck con un ligando de tipo bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) para obtener un compuesto de fórmula general (V). También se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IV) con alil trifluoroborato de potasio en las condiciones de Suzuki con un ligando de tipo bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) en presencia de una base inorgánica como Cs₂CO₃ para proporcionar una mezcla del compuesto de fórmula general (VII) y el compuesto de fórmula general (VIII). El compuesto de fórmula general (VII) o el compuesto de fórmula general (VIII) puede experimentar el cierre del anillo en condiciones propicias para la metátesis con un catalizador como el catalizador de Grubbs de 2.^a generación, lo que da como resultado la formación de un compuesto de fórmula general (V). El compuesto de fórmula general (V) se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula general (VI) en presencia de una base como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, en un disolvente como, por ejemplo, THF, lo cual da como resultado la formación de un compuesto de fórmula general (Ia), donde Y* representa un alquenodiilo y Z un enlace sencillo. La hidrogenación del doble enlace forma un compuesto de fórmula general (Ib), donde Y** representa un alcanodiilo y Z un enlace sencillo. Como alternativa, la amida se puede obtener mediante rutas clásicas conocidas por el experto en la técnica como, sin carácter limitante, mediante el ácido y un reactivo de acoplamiento como HATU o mediante la activación en un cloruro de ácido y la reacción con una amina de fórmula general (VI).

40 Un compuesto de fórmula general (IV) también se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula general (VI) en presencia de una base como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, en un disolvente como, por ejemplo, THF, lo cual da como resultado la formación de un compuesto de fórmula general (XXXIV). El compuesto formado de fórmula general (XXXIV) puede experimentar el cierre del anillo en las condiciones de Heck con un ligando de tipo bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) para obtener un compuesto de fórmula general (Ia), donde Y* representa un alquenodiilo y Z un enlace sencillo.

45 Un compuesto de fórmula general (II) se puede hacer reaccionar con un aminoalcohol de fórmula general (XXXI), donde X tiene el significado definido en las reivindicaciones, por ejemplo, un alcanodiilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro y oxo, por ejemplo, en un disolvente orgánico como acetonitrilo o DCM, posiblemente en presencia de una base orgánica como, por ejemplo, trietilamina o DIPEA, o una base inorgánica como, por ejemplo, bicarbonato de sodio. El compuesto formado de fórmula general (XXXII) se puede oxidar en un disolvente como THF con un oxidante como el ácido 2-yodobenzoico, lo que da como resultado un compuesto de fórmula general (XXXIII). El compuesto de fórmula general (XXXIII) se puede hacer reaccionar en las condiciones de Wittig para obtener un compuesto de fórmula general (IV).

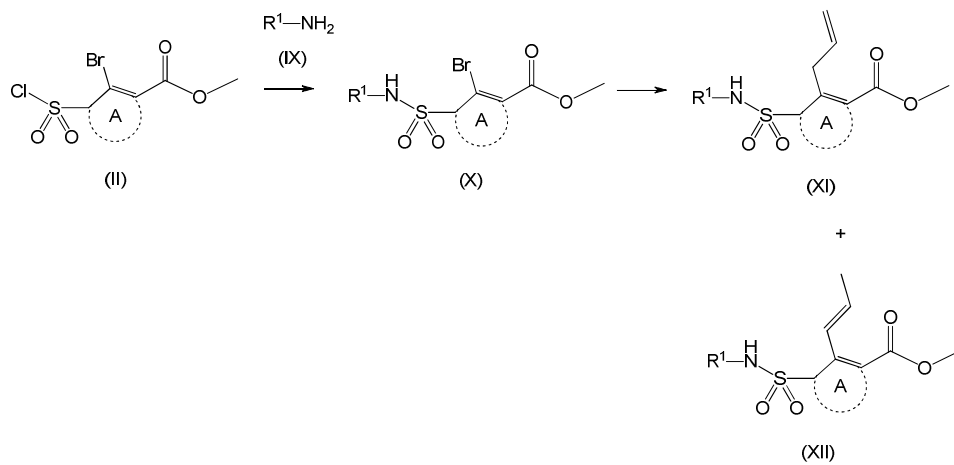
50

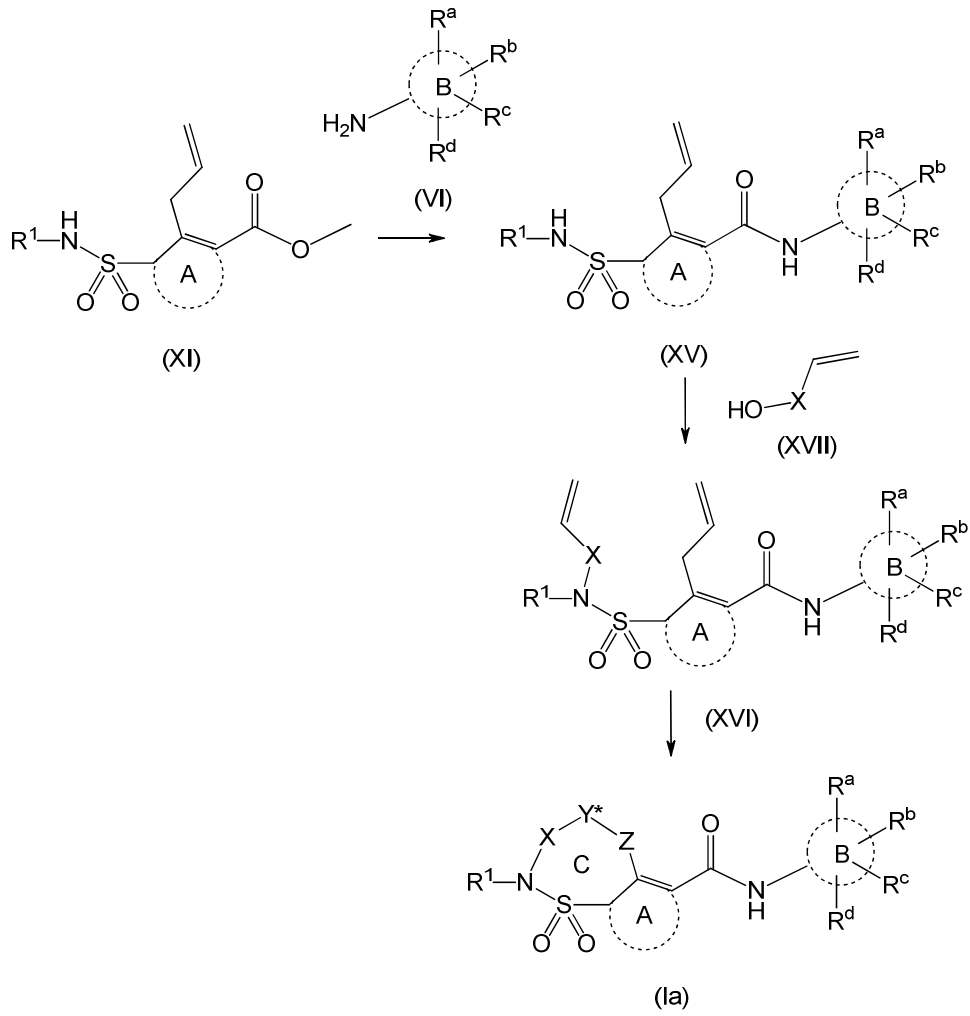


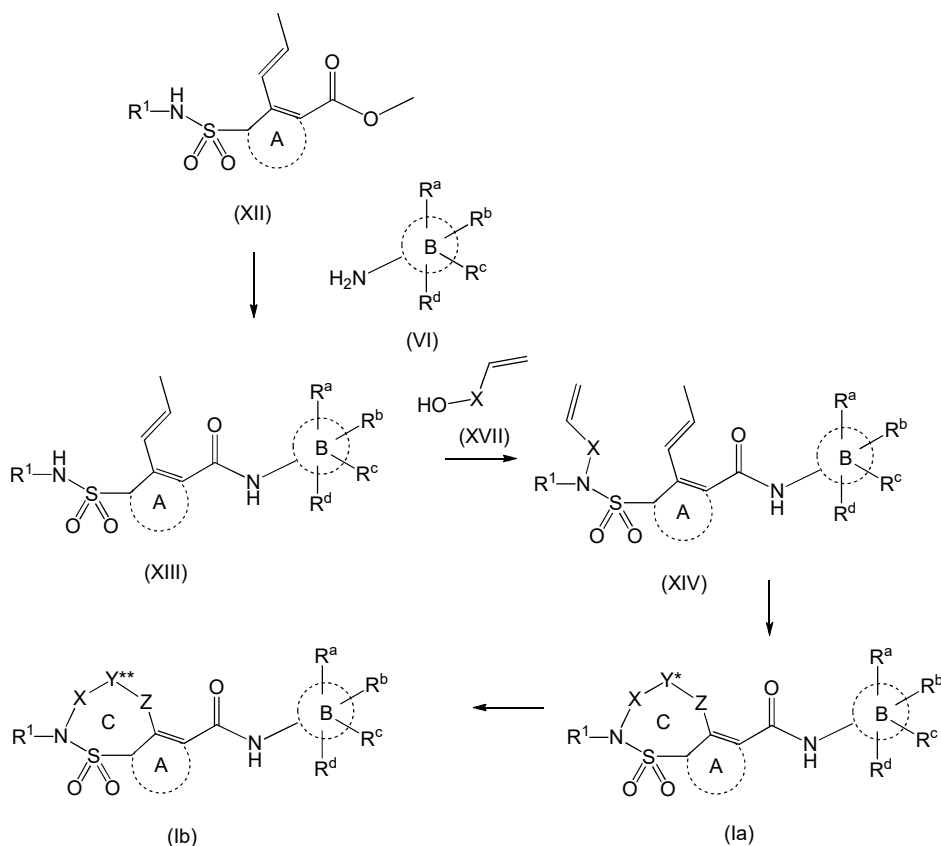
Esquema 1

5 Como alternativa, como se describe en el Esquema 2, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con una amina de fórmula general (IX), por ejemplo, en un disolvente orgánico como acetonitrilo o DCM, posiblemente en presencia de una base orgánica como, por ejemplo, trietilamina o DIPEA, o una base inorgánica como, por ejemplo, bicarbonato de sodio. El compuesto formado de fórmula general (X) se puede hacer reaccionar con alitritilfluoroborato de potasio en las condiciones de Suzuki con un ligando de tipo bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) en presencia de una base inorgánica como

5 Cs_2CO_3 para proporcionar una mezcla del compuesto de fórmula general (XI) y el compuesto de fórmula general (XII). Un compuesto de fórmula general (XI) o un compuesto de fórmula general (XII) se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula general (VI) en presencia de una base como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, en un disolvente como, por ejemplo, THF, lo cual da como resultado la formación de un compuesto de fórmula general (XIII) o de fórmula general (XV). Un compuesto de fórmula general (XIII) o un compuesto de fórmula general (XV) se puede hacer reaccionar en las condiciones de Mitsunobu con un alcohol de fórmula general (XVII), donde X tiene el significado que se definen las reivindicaciones, por ejemplo, un alcanodiilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por $-\text{OH}$, fluro y oxo, y da como resultado un compuesto de fórmula general (XIV) o un compuesto de fórmula general (XVI). Un compuesto de fórmula general (XIV) o un compuesto de fórmula general (XVI) puede experimentar el cierre del anillo en condiciones propicias para la metátesis con un catalizador como el catalizador de Grubbs de 2.^a generación, lo que da como resultado la formación de un compuesto de Fórmula general (Ia), donde Y^* representa un alquenodiilo y Z un enlace sencillo. La hidrogenación del doble enlace forma un compuesto de fórmula general (Ib), donde Y^{**} representa un alcanodiilo y Z un enlace sencillo.



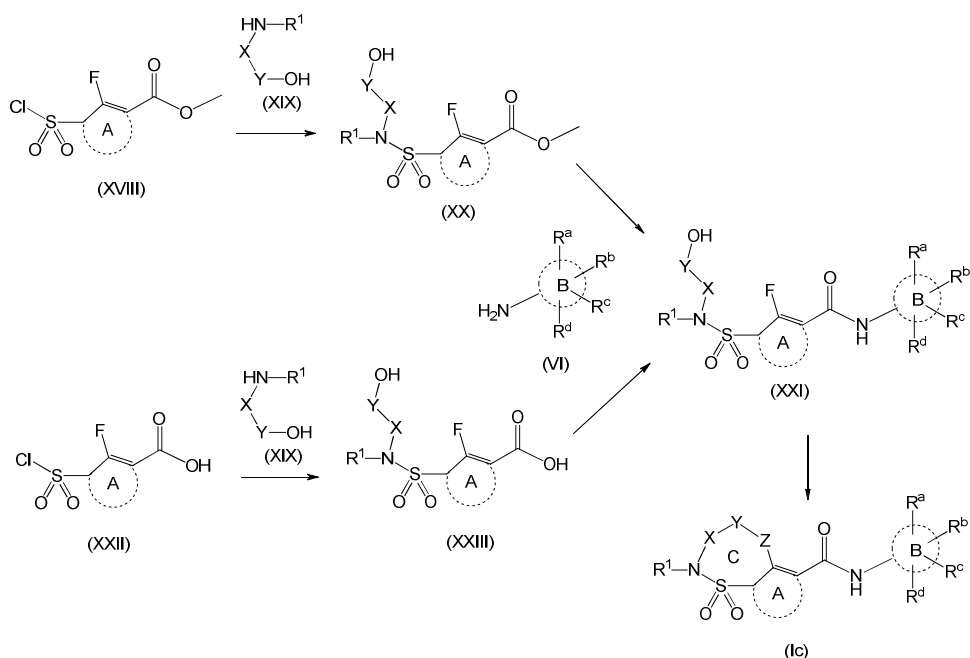




Esquema 2

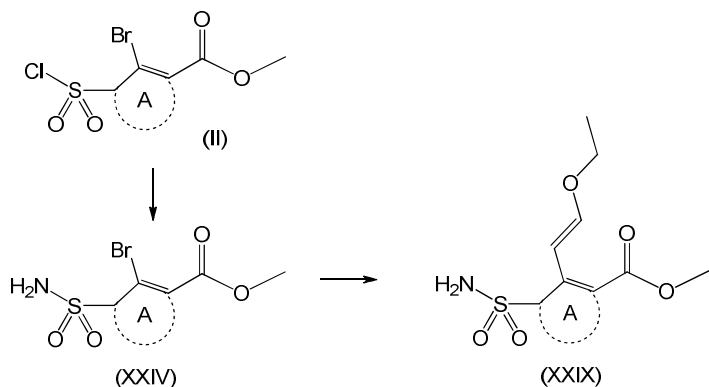
Como alternativa, como se describe en el Esquema 3, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) con un alcohol de fórmula general (XIX), por ejemplo, en un disolvente orgánico como THF o DCM, posiblemente en presencia de una base orgánica como, por ejemplo, trietilamina o DIPEA, o una base inorgánica como, por ejemplo, bicarbonato de sodio. El compuesto formado de fórmula general (XX) se puede acoplar con una amina de fórmula general (VI) en presencia de una base como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, en un disolvente como, por ejemplo, THF. El compuesto formado de fórmula general (XXI) puede experimentar el cierre del anillo en presencia de una base como CsF, lo que da como resultado un compuesto de fórmula general (Ic) donde Z es oxígeno.

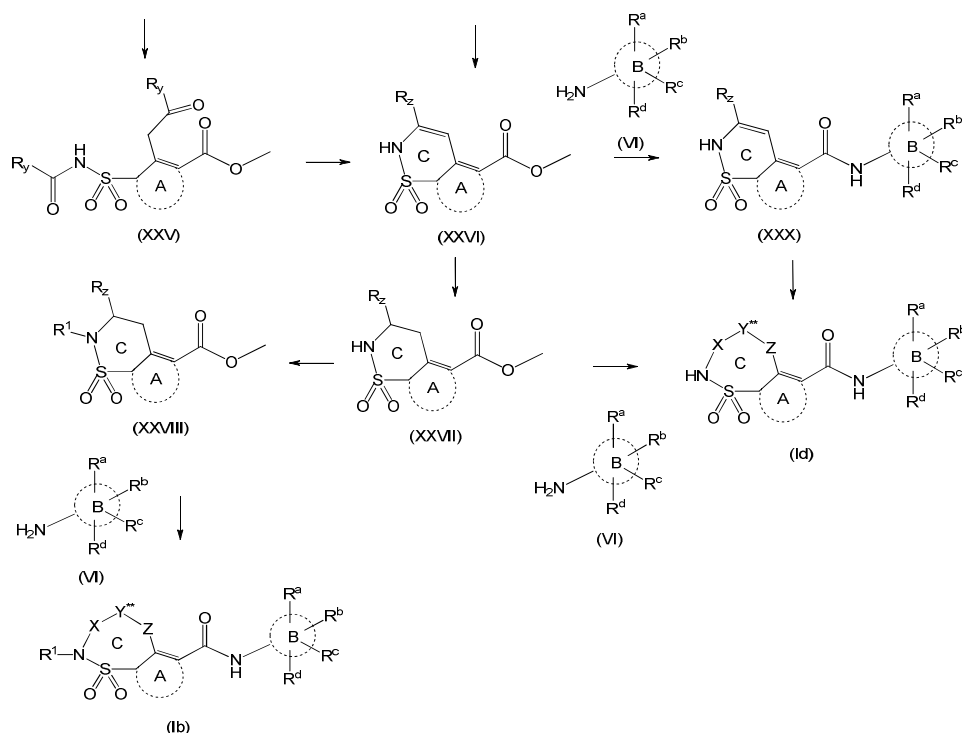
Un compuesto de fórmula (XXII) se puede hacer reaccionar con un alcohol de fórmula general (XIX), por ejemplo, en una mezcla de un disolvente orgánico como THF o DCM con agua, posiblemente en presencia de una base orgánica como, por ejemplo, trietilamina o DIPEA, o una base inorgánica como, por ejemplo, bicarbonato de sodio. El compuesto formado de fórmula general (XXIII) se puede acoplar con una amina de fórmula general (VI) en presencia de un reactivo activante como, por ejemplo, HATU y una base orgánica como trietilamina o DIPEA, lo que da como resultado un compuesto de Fórmula general (XXI).



Esquema 3

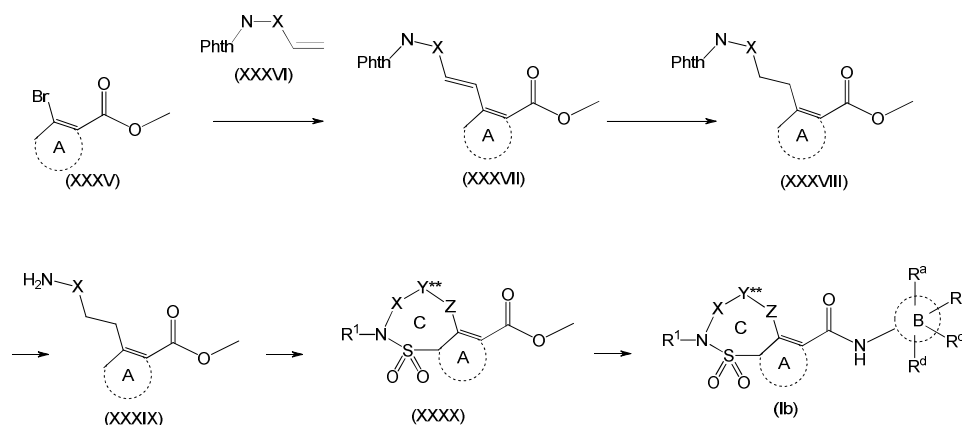
Como alternativa, como se describe en el Esquema 4, se puede tratar un compuesto de fórmula (II) con amoníaco en un disolvente como dioxano, lo que da como resultado un compuesto de fórmula general (XXIV). El compuesto formado (XXIV) se puede acoplar con un 1,3-dicetoalcano, como pentano-2,4-diona o heptano-3,5-diona, lo que da como resultado un compuesto de fórmula general (XXV) donde Ry es un alquilo C₁-C₄ o en condiciones de Stille con un estannano como (Z)-1-etoxi-1-(tributilestaño)eteno, lo que da como resultado un compuesto de fórmula general (XXIX). Los compuestos de fórmula general (XXV) pueden experimentar el cierre del anillo en condiciones ácidas utilizando un ácido como TFA para obtener un compuesto de fórmula general (XXVI) donde Rz es un alquilo C₁-C₄. Los compuestos de fórmula general (XXIX) pueden experimentar el cierre del anillo en condiciones ácidas utilizando un ácido como TFA para obtener un compuesto de fórmula general (XXVI) donde Rz es hidrógeno. El compuesto formado de fórmula general (XXVI) también se puede hidrogenar para formar un compuesto de fórmula general (XXVII) o acoplar con una amina de fórmula general (VI) en presencia de una base como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, en un disolvente como, por ejemplo, THF, lo cual da como resultado un compuesto de fórmula general (XXX). El compuesto de fórmula general (XXVII) se puede hacer alquilar, por ejemplo, con un bromuro de alquilo y a continuación acoplar con una amina de fórmula general (VI) en presencia de una base como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, en un disolvente como, por ejemplo, THF, lo cual da como resultado la formación de un compuesto de fórmula general (lb), donde Y** representa un alcanodiilo y Z un enlace sencillo. El compuesto de fórmula general (XXX) se puede hidrogenar para formar un compuesto de fórmula general (ld), donde Y** representa un alcanodiilo y Z un enlace sencillo. Un compuesto de fórmula general (XXVII) se puede acoplar con una amina de fórmula general (VI) en presencia de una base como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, en un disolvente como, por ejemplo, THF, lo cual da como resultado un compuesto de fórmula general (ld), donde Y** representa un alcanodiilo y Z un enlace sencillo.





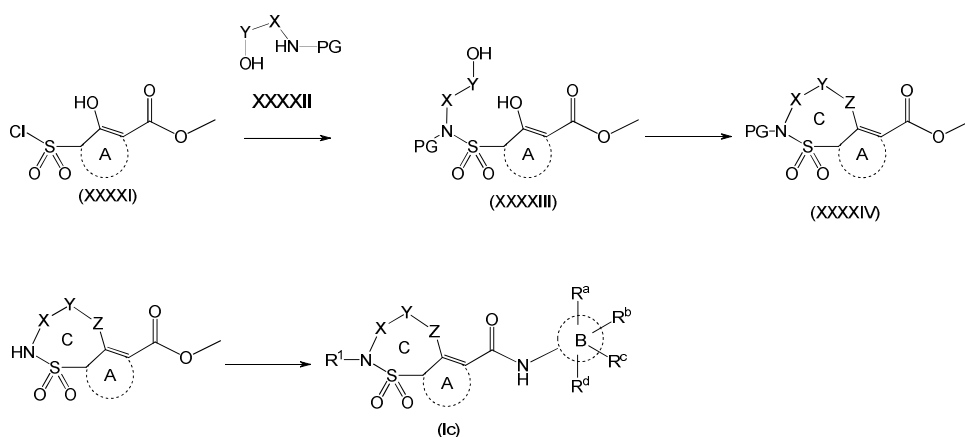
Esquema 4

Como alternativa, tal como se describe en el Esquema 5, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXXV) con un compuesto de fórmula general (XXXVI), donde X tiene el significado definido en las reivindicaciones, por ejemplo, un alcanodiilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro y oxo, por ejemplo, en un disolvente como DMF en condiciones de Suzuki con un ligando como bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) en presencia de una base orgánica como la base de Hunigs. El compuesto formado de fórmula general (XXXVII) se puede reducir en condiciones catalíticas utilizando paladio sobre carbón en una atmósfera de hidrógeno gaseoso. El compuesto formado de fórmula general (XXXVIII) se puede desproteger con un reactivo como etilendiamina en un disolvente como *n*-butanol para formar un compuesto de fórmula general (XXXIX). Un compuesto de fórmula general (XXXIX) se puede clorosulfonar en presencia de ácido clorosulfónico y cloruro de tionilo y a continuación inducir el cierre del anillo mediante la desactivación en una solución acuosa saturada de una base inorgánica como NaHCO₃ o Na₂CO₃ para obtener un compuesto de fórmula general (XXXX) donde Y** representa un alcanodiilo y Z un enlace sencillo. Un compuesto de fórmula general (XXXX) se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula general (VI) en presencia de una base como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amidiuro de litio, en un disolvente como, por ejemplo, THF, lo cual da como resultado la formación de un compuesto de fórmula general (Ib).



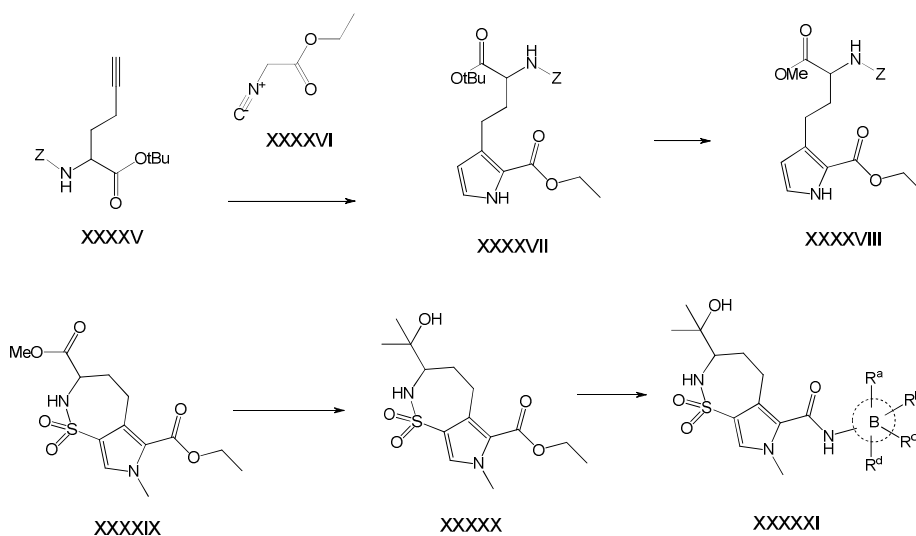
Esquema 5

5 Como alternativa, tal como se describe en el Esquema 6, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXXXI) con un compuesto de fórmula general (XXXXII), donde X tiene el significado definido en las reivindicaciones, por ejemplo, un alcanodiilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluro y oxo, por ejemplo, en un disolvente como ACN en presencia de una base orgánica como la base de Hunigs. El compuesto formado de fórmula general (XXXXII) puede experimentar el cierre del anillo en las condiciones de Mitsunobu. Después de la desprotección del compuesto formado de fórmula general (XXXXIV) y la reacción con una amina de fórmula general (VI) en presencia de una base como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, en un disolvente como, por ejemplo, THF, se puede formar un compuesto de fórmula general (Ic).



10 **Esquema 6**

15 Como alternativa, como se describe en el Esquema 7, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXXXV) con un compuesto de fórmula general (XXXXVI), por ejemplo, en un disolvente como dioxano en presencia de carbonato de plata. El éster *tert*-butílico del compuesto formado de fórmula general (XXXXVII) puede ser escindido utilizando TFA en un disolvente como DCM. La esterificación consecutiva en un disolvente como DMF con yoduro de metilo en presencia de una base inorgánica como Cs₂CO₃ puede dar como resultado un compuesto de fórmula general (XXXXVIII). Un compuesto de fórmula general (XXXXVIII) se puede clorosulfonar en presencia de ácido clorosulfónico y cloruro de tionilo y a continuación inducir el cierre del anillo mediante la desactivación en una solución acuosa saturada de una base inorgánica como NaHCO₃ o Na₂CO₃. El compuesto resultante de fórmula (XXXXIX) se puede hacer reaccionar con un reactivo de Grignard como bromuro de metilmagnesio en un disolvente como THF para formar un compuesto de fórmula general (XXXXX). El compuesto formado de fórmula general (XXXXX) se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula general (VI) en presencia de una base como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, en un disolvente como, por ejemplo, THF, lo cual da como resultado la formación de un compuesto de fórmula general (XXXXXI).



Esquema 7

Procedimiento general de los métodos de LCMS

La medición por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo utilizando una bomba de LC, un haz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifique en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (remítase a la tabla de los métodos que se presenta más adelante).

5 El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), el cual estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustables (p. ej., intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) para obtener iones que permitan identificar el peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se llevó a cabo con el *software* adecuado.

10 Los compuestos se describen según sus iones y tiempos de retención experimentales (t_R). Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En el caso de que el compuesto no se pueda ionizar directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc.). Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con el método utilizado.

15 En lo sucesivo en el presente documento, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "MSD" detector selectivo de masas, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido con puente de etilsiloxano/sílice, "DAD" detector de haz de diodos, "HSS" sílice de alta resistencia, "Q-ToF" espectrómetros de masas con cuadrupolo de tiempo de vuelo, "CLND" detector de nitrógeno quimioluminiscente, "ELSD" detector de barrido de luz evaporativo.

Métodos de LCMS

(El flujo se expresa en mL/min, la temperatura de la columna (T) en °C y el tiempo de análisis en minutos).						
Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ---- T col	Tiempo de análisis
A	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2.10 min, hasta un 0% de A en 0.90 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.8 ---- 55	3.5
B	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1*50 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 95% de A hasta un 5% de A en 1.3 min, se mantiene durante 0.7 min	0.8 ---- 55	2
C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 95% de A hasta un 0% de A en 2.5 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.8 ---- 55	3
D	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2.10 min, hasta un 0% de A en 0.90 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.7 ---- 55	3.5
Z	Waters: Alliance®-DAD – ZMD y CLND 8060 Antek	Columna Atlantis T3 (5 µm, 4.6 x 100 mm)	A: 70% de CH ₃ OH, 30% H ₂ O B: 0.1% de ácido fórmico en 95/5 de H ₂ O/CH ₃ OH	Desde un 100% de B hasta un 5% de B en 9 min, se mantiene 3.0 min, hasta un 100% de B en 1 min y se mantiene 0.5 min	1.5 ---- 45	13.5

Procedimiento general para los métodos SFC-MS

5 La medición de SFC se realizó usando un sistema de cromatografía analítica de fluidos supercríticos (SFC) compuesto de una bomba binaria para suministrar dióxido de carbono (CO₂) y un modificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de haz de diodos equipado con una celda de flujo de alta presión que resiste una presión de hasta 400 bar. Si se configura con un espectrómetro de masas (MS) el flujo desde la columna se lleva al (MS). Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustables (p. ej., intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) para obtener iones que permitan identificar el peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se 10 llevó a cabo con el *software* adecuado.

ES 2 759 775 T3

Métodos de SFC-MS analíticos (Flujo expresado en mL/min; temperatura de la columna (T) en °C; Tiempo de análisis en minutos, Contrapresión (BPR) en bar).

Código del método	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de análisis
				T col	BPR
E	columna Daicel Chiralpak® AD-H (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂	25% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
F	columna Daicel Chiralpak® AD-H (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂	30% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
G	columna Whelk®-O-(R,R) (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH + 0.2% de iPrNH ₂	35% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
H	columna Daicel Chiralpak® AD-H (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂	10% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
I	columna Daicel Chiralpak® AD-H (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂	20% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
J	columna Daicel Chiralpak® AD-H (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂	45% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
K	columna Daicel Chiralpak® AD-H (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂	40% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
L	columna Whelk®-O-(R,R) (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂	40% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110

ES 2 759 775 T3

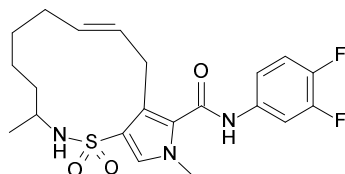
M	columna Whelk®-O-(R,R) (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: iPrOH + 0.2% de iPrNH ₂	40% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
N	columna Daicel Chiralpak® AD-H (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂	35% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
O	columna Daicel Chiralpak® ID-H (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂	35% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
P	columna Daicel Chiralpak® AD-H (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH-iPrOH + 0.2% de iPrNH ₂	35% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
Q	columna Daicel Chiralpak® AD-H (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂	5% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
R	columna Daicel Chiralpak® AD3 (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂	10%-50% de B en 6 min, se mantiene 3.5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
S	columna Whelk®-O-(R,R) (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH-iPrOH + 0.2% de iPrNH ₂	35% de B, se mantiene 4 min, hasta un 50% en 1 min, se mantiene 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
T	columna Daicel Chiralpak® AS3 (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂ + 3% de H ₂ O	10%-50% de B en 6 min, se mantiene 3.5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
U	columna Daicel Chiralpak® ID-H (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂ + 3% de H ₂ O	10%-50% de B en 6 min, se mantiene 3.5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
V	columna Daicel Chiralpak® AD-H (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH + 0.2% de iPrNH ₂ + 3% de H ₂ O	10%-50% de B en 6 min, se mantiene 3.5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110

W	columna Daicel Chiralpak® AD-H (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: iPrOH + 0.2% de iPrNH ₂ + 3% de H ₂ O	10%-50% de B en 6 min, se mantiene 3.5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
X	columna Whelk® O-(R,R) (5.0 µm, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂	10%-50% de B en 6 min, se mantiene 3.5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
Y	columna Daicel Chiralpak® OD-H (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂ + 3% de H ₂ O	10%-50% de B en 6 min, se mantiene 3.5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
AA	columna Daicel Chiralpak® IC-H (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH + 0.2% de iPrNH ₂ + 3% de H ₂ O	10%-50% de B en 6 min, se mantiene 3.5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
AB	columna Daicel Chiralpak® AS3 (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH + 0.2% de iPrNH ₂	10%-50% de B en 6 min, se mantiene 3.5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
AC	columna Daicel Chiralpak® AS3 (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: iPrOH + 0.2% de iPrNH ₂	10%-50% de B en 6 min, se mantiene 3.5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
AD	columna Daicel Chiralpak® AD-H (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH-iPrOH + 0.2% de iPrNH ₂	10%-50% de B en 6 min, se mantiene 3.5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110

Los puntos de fusión (PF) indicados en °C se refieren al máximo observado en la calorimetría diferencial de barrido (CDB): desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min.

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

5 Compuesto 1: (9E)-N-(3,4-difluorofenil)-4,14-dimetil-2,2-dioxo-2λ⁶-tia-3,14-diazabicyclo[10.3.0]pentadeca-1(15),9,12-trieno-13-carboxamida.



10 Se disolvieron 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1.58 mmol), oct-7-en-2-amina (221 mg, 1.74 mmol) y la base de Hunig (0.82 mL, 0.75 g/mL, 4.74 mmol) en THF (5 mL) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-bromo-1-metil-4-(1-metilhept-6-enilsulfamoil)pirrol-2-carboxilato de metilo (507 mg) como un aceite que solidificó al dejarlo reposar. ¹H RMN (400 MHz,

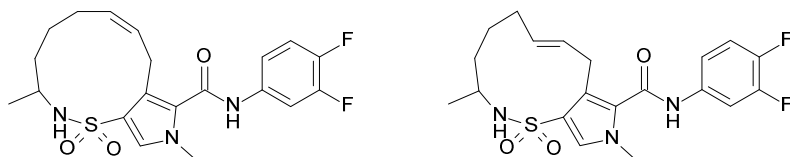
CLOROFORMO-d) δ ppm 1.09 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 1.22 - 1.36 (m, 4 H), 1.37 - 1.50 (m, 2 H), 1.89 - 2.06 (m, 2 H), 3.11 - 3.38 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.92 - 3.95 (m, 3 H), 4.53 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 4.89 - 5.01 (m, 2 H), 5.76 (ddt, $J=17.1, 10.3, 6.7, 6.7$ Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H).

5 Se disolvieron 3-bromo-1-metil-4-(1-metilhept-6-enilsulfamoil)pirrol-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0.25 mmol), aliltrifluoroborato de potasio (109 mg, 0.74 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (12.6 mg, 0.025 mmol) y Cs_2CO_3 (240 mg, 0.74 mmol) en una mezcla de DME (5 mL) y agua (1 mL) y se calentó en el horno microondas a 120° durante 30 minutos. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-alil-1-metil-4-(1-metilhept-6-enilsulfamoil)pirrol-2-carboxilato de metilo (62 mg) como un aceite transparente.

10 Se disolvió 3-alil-1-metil-4-(1-metilhept-6-enilsulfamoil)pirrol-2-carboxilato de metilo (62 mg, 0.17 mmol) en DCE (50 mL) y se calentó hasta 80 °C a la vez que se burbujeaba N_2 a través de la mezcla de reacción. Se añadió el catalizador de Grubbs de 2.ª generación (14.3 mg, 0.017 mmol) y se siguió calentando durante 2 h. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar (9Z)-4,14-dimetil-2,2-dioxo-2-tia-3,14-diazabicyclo[10.3.0]pentadeca-1(15),9,12-trieno-13-carboxilato de metilo (35 mg). Método B; TR: 1.19 min. m/z : 341 (M+H)⁺ Masa exacta: 340.1.

20 Se disolvieron (9Z)-4,14-dimetil-2,2-dioxo-2-tia-3,14-diazabicyclo[10.3.0]pentadeca-1(15),9,12-trieno-13-carboxilato de metilo (35 mg, 0.1 mmol) y 3,4-difluoroanilina (12.4 μL , 1.29 g/mL, 0.12 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.31 mL, 1 M en THF, 0.31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (ac., sat., 5 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 X 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. El producto obtenido se cristalizó en una mezcla de DCM:DIPE para proporcionar el compuesto **1** como un polvo blanquecino. ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.15 - 1.21 (m, 1 H) 1.22 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H) 1.23 - 1.30 (m, 1 H) 1.41 - 1.49 (m, 3 H) 1.66 - 1.73 (m, 1 H) 2.02 - 2.10 (m, 1 H) 2.32 (d a, $J=13.5$ Hz, 1 H) 3.27 (dt, $J=12.3, 6.2$ Hz, 1 H) 3.64 (d a, $J=18.5$ Hz, 1 H) 3.85 (dd a, $J=18.3, 5.0$ Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.24 (d, $J=6.2$ Hz, 1 H) 5.28 - 5.36 (m, 1 H) 5.93 (d a, $J=15.6$ Hz, 1 H) 7.01 - 7.06 (m, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.58 (ddd, $J=12.0, 7.1, 2.6$ Hz, 1 H) 7.94 (s a, 1 H). Método B; TR: 1.17 min. m/z : 438 (M+H)⁺ Masa exacta: 437.2.

30 Compuestos **2a** y **2b**: 8Z-N-(3,4-difluorofenil)-4,13-dimetil-2,2-dioxo-2- λ^6 -tia-3,13-diazabicyclo[9.3.0]tetradeca-1(14),8,11-trieno-12-carboxamida y 8E-N-(3,4-difluorofenil)-4,13-dimetil-2,2-dioxo-2- λ^6 -tia-3,13-diazabicyclo[9.3.0]tetradeca-1(14),8,11-trieno-12-carboxamida.



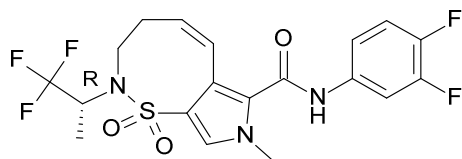
35 Se disolvieron 3-bromo-1-metil-4-(1-metilhept-6-enilsulfamoil)pirrol-2-carboxilato de metilo (420 mg, 1.03 mmol), aliltrifluoroborato de potasio (458 mg, 3.09 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (52.7 mg, 0.1 mmol) y Cs_2CO_3 (1008 mg, 3.09 mmol) en una mezcla de DME (5 mL) y agua (1 mL) y se calentó en el horno microondas a 120 °C durante 30 minutos. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-alil-1-metil-4-[(E)-1-metilhept-5-enil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (258 mg) como un aceite transparente.

40 Se disolvió 3-alil-1-metil-4-[(E)-1-metilhept-5-enil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (258 mg, 0.7 mmol) en DCE (50 mL) y se burbujeó N_2 a través de la mezcla de reacción. Se añadió el catalizador de Grubbs de 2.ª generación (38.7 mg, 0.046 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 5 h. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar (8Z)-4,13-dimetil-2,2-dioxo-2-tia-3,13-diazabicyclo[9.3.0]tetradeca-1(14),8,11-trieno-12-carboxilato de metilo como un polvo blanquecino.

45 Se disolvieron (8Z)-4,13-dimetil-2,2-dioxo-2-tia-3,13-diazabicyclo[9.3.0]tetradeca-1(14),8,11-trieno-12-carboxilato de metilo (22 mg, 0.067 mmol) y 3,4-difluoroanilina (8.2 μL , 1.29 g/mL, 0.081 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF) (202 μL , 1 M en THF, 0.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (ac., sat., 5 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 X 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. El producto obtenido se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μm , 30x250 mm; fase móvil: solución al 0.25% de

NH₄HCO₃ en agua, ACN) para proporcionar el compuesto **2a** (7.2 mg) ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.30 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.36 - 1.48 (m, 4 H), 1.84 (dd a, *J*=13.0, 5.1 Hz, 1 H), 1.93 - 2.10 (m, 1 H), 3.30 - 3.41 (m, 1 H), 3.56 - 3.68 (m, 1 H), 3.77 - 3.84 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.02 - 4.26 (m, 1 H), 5.54 - 5.74 (m, 2 H), 7.09 - 7.19 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 8.11 (s a, 1 H). Método D; TR: 2.05 min. m/z : 424 (M+H)⁺ Masa exacta: 423.1 y compuesto **2b** (18.2 mg) ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -0.05 - 0.05 (m, 1 H), 1.25 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 1.36 - 1.45 (m, 1 H), 1.47 - 1.65 (m, 3 H), 2.00 - 2.27 (m, 2 H), 3.05 (s a, 1 H), 3.48 - 3.69 (m, 2 H), 3.75 - 3.90 (m, 3 H), 4.34 (s a, 1 H), 5.34 (dt, *J*=15.6, 7.5 Hz, 1 H), 5.84 (dt, *J*=15.7, 4.1 Hz, 1 H), 7.08 - 7.22 (m, 2 H), 7.63 - 7.72 (m, 1 H), 7.91 (s a, 1 H). Método D; TR: 2.09 min. m/z : 424 (M+H)⁺ Masa exacta: 423.1.

Compuesto 3: (5*Z*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-8-metil-1,1-dioxo-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-3,4-dihidropirrol[3,4-*g*]tiazocino-7-carboxamida.



Se dispersaron 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (5 mg, 15.79 mmol), (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (2.68 mg, 23.7 mmol), NaHCO₃ (3.98 g, 47.4 mmol) y tamices moleculares (10 g) en ACN (75 mL) en un tubo resistente a la presión de 150 mL. Esta suspensión se agitó durante toda la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se filtró y se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-bromo-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (4.89 g) como un polvo blanco.

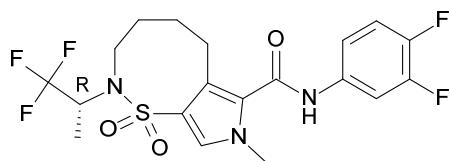
Se disolvieron 3-bromo-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (2 mg, 5.09 mmol), aliltrifluoroborato de potasio (2.26 mg, 15.3 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (260 mg, 0.51 mmol) y Cs₂CO₃ (4.97 mg, 15.3 mmol) en una mezcla de DME (15 mL) y agua (3 mL) y se calentó en el horno microondas a 100 °C durante 30 minutos. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 1-metil-3-[(*E*)-prop-1-enil]-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (1.18 g) como un polvo color café claro.

Se disolvieron 1-metil-3-[(*E*)-prop-1-enil]-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (1.18 mg, 3.33 mmol) y 3,4-difluoroanilina (404 µL, 1.29 g/L, 4 mmol) en THF (25 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (10 mL, 1 M en THF, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (ac., sat., 10 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 X 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar *N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-3-[(*E*)-prop-1-enil]-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida (1.08 g) como un polvo color café.

Se añadió DIAD (0.12 mL, 1.04 g/mL, 0.6 mmol) a una solución de *N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-3-[(*E*)-prop-1-enil]-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida (180 mg, 0.4 mmol), 3-buten-1-ol (31.6 mg, 0.44 mmol) y trifetilfosfina (157 mg, 0.6 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El análisis de LC-MS mostró una conversión de un 60% en el producto deseado. Se añadieron 3-buten-1-ol (31.6 mg, 0.44 mmol), trifetilfosfina (157 mg, 0.6 mmol) y DIAD (0.12 mL, 1.04 g/mL, 0.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 4-[but-3-enil-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-3-[(*E*)-prop-1-enil]pirrol-2-carboxamida (120 mg) como un aceite transparente.

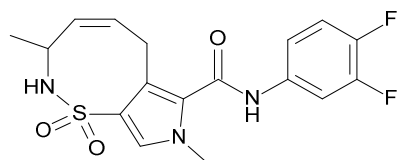
Se disolvió 4-[but-3-enil-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-3-[(*E*)-prop-1-enil]pirrol-2-carboxamida (120 mg, 0.24 mmol) en DCE (150 mL) y se burbujeó N₂ a través de la mezcla de reacción. Se añadió el catalizador de Grubbs de 2.^a generación (20.2 mg, 0.024 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **3** (92 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.37 (d a, *J*=7.0 Hz, 3 H), 2.39 (s a, 2 H), 3.49 - 3.61 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.71 (dt, *J*=14.9, 7.6 Hz, 1 H), 6.24 (dt, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H), 7.07 - 7.17 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 2 H); Método B; TR: 1.13 min. m/z : 464 (M+H)⁺ Masa exacta: 463.1.

Compuesto 4: -*N*-(3,4-difluorofenil)-8-metil-1,1-dioxo-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*g*]tiazocino-7-carboxamida.



5 Se disolvió el compuesto **3** (80 mg, 0.17 mmol) en MeOH (20 mL), se añadió Pd/C (al 10%) (18 mg, 0.017 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche en una atmósfera de hidrógeno. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **4** (63.1 mg) como un polvo blanco después de la cristalización en DCM:DIPE. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.36 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 1.63 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 1.86 (m, 2 H), 3.13 - 3.34 (m, 2 H), 3.51 - 3.60 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.76 (dt, *J*=15.1, 7.5 Hz, 1 H), 7.08 - 7.20 (m, 3 H), 7.53 (s, 1 H), 7.67 (ddd, *J*=12.0, 7.2, 2.4 Hz, 1 H); Método B; TR: 1.18 min. *m/z* : 466 (M+H)⁺ Masa exacta: 465.1; PF: 137.3 °C.

Compuesto **5**: (4*Z*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3,8-dimetil-1,1-dioxo-3,6-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*g*]tiazocino-7-carboxamida.



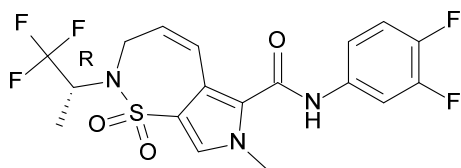
10 Se disolvieron 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1000 mg, 3.16 mmol) y clorhidrato de 3-buten-2-amina (374 mg, 3.47 mmol) en THF (5 mL). Se añadió la base de Hunig (1.63 mL, 0.75 g/mL, 9.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl (sat., ac., 5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-bromo-1-metil-4-(1-metilalilsulfamoil)pirrol-2-carboxilato de metilo (981 g) como un polvo blanco.

15 Se disolvieron 3-bromo-1-metil-4-(1-metilalilsulfamoil)pirrol-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0.57 mmol), alitrifluoroborato de potasio (253 mg, 1.71 mmol), bis(*tri-tert*-butilfosfina)paladio(0) (29 mg, 0.057 mmol) y Cs₂CO₃ (557 mg, 1.71 mmol) en una mezcla de DME (5 mL) y agua (1 mL) y se calentó en el horno microondas a 80 °C durante 30 minutos. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-alil-1-metil-4-(1-metilalilsulfamoil)pirrol-2-carboxilato de metilo (47 mg) y 3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (79 mg).

20 Se disolvió 3-alil-1-metil-4-(1-metilalilsulfamoil)pirrol-2-carboxilato de metilo (47 mg, 0.15 mmol) en DCE (100 mL) y se burbujeó N₂ a través de la mezcla de reacción. Se añadió el catalizador de Grubbs de 2.^a generación (26 mg, 0.03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar (4*Z*)-3,8-dimetil-1,1-dioxo-3,6-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*g*]tiazocino-7-carboxilato de metilo (31 mg).

25 Se disolvieron (4*Z*)-3,8-dimetil-1,1-dioxo-3,6-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*g*]tiazocino-7-carboxilato de metilo (31 mg, 0.11 mmol) y 3,4-difluoroanilina (13.2 μL, 1.29 g/mL, 0.13 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.33 mL, 1 M en THF, 0.33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (ac., sat., 5 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 X 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. Se purificó el producto obtenido mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar el compuesto **5** (9.7 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.16 - 3.29 (m, 1 H), 3.58 (dd, *J*=13.5, 10.2 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 4.37 - 4.48 (m, 1 H), 5.30 (dd, *J*=10.0, 7.6 Hz, 1 H), 5.69 (q, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.28 (d a, *J*=9.9 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.81 - 7.90 (m, 1 H), 10.56 (s, 1 H); Método B; TR: 0.97 min. *m/z* : 382 (M+H)⁺ Masa exacta: 381.1.

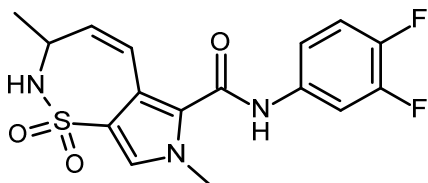
30 Compuesto **6**: -*N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletill]-3*H*-pirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



Se añadió DIAD (0.16 mL, 1.04 g/mL, 0.8 mmol) a una solución de *N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-3-[(*E*)-prop-1-enil]-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida (180 mg, 0.4 mmol), 2-propen-1-ol (25.5 mg, 0.44 mmol) y trifetilfosfina (209 mg, 0.8 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, MeOH) para proporcionar 4-[alil-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-3-[(*E*)-prop-1-enil]pirrol-2-carboxamida (81 mg).

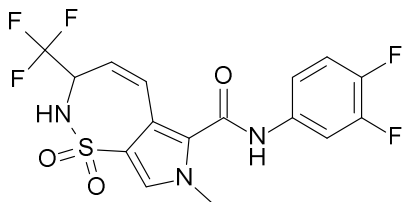
Se disolvió 4-[alil-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-3-[(*E*)-prop-1-enil]pirrol-2-carboxamida (81 mg, 0.16 mmol) en DCE (100 mL) y se burbujeó N_2 a través de la mezcla de reacción. Se añadió el catalizador de Grubbs de 2.^a generación (28 mg, 0.033 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar el compuesto **6** (50.1 mg) como un polvo blanco después de la cristalización en DCM:DIPE. ^1H RMN (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.17 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 4.10 (dd, $J=21.2, 4.8$ Hz, 1 H), 4.28 - 4.37 (m, 1 H), 4.37 - 4.45 (m, 1 H), 5.68 - 5.75 (m, 1 H), 6.57 (d a, $J=12.8$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.81 - 7.89 (m, 1 H), 10.76 (s, 1 H); Método B; TR: 1.13 min. m/z : 450 (M+H)⁺ Masa exacta: 449.1.

Compuesto 7: *N*-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



Se disolvieron 3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (79 mg, 0.29 mmol) y 3,4-difluoroanilina (36 μ L, 1.29 g/mL, 0.35 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.88 mL, 1 M en THF, 0.88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (ac., sat., 5 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 X 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. El producto resultante se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μ m, 30x250 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **7**. ^1H RMN (360 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 1.41 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 3.71 (q, $J=7.0$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.40 (s a, 1 H), 5.61 (dd, $J=12.4, 2.6$ Hz, 1 H), 6.53 (dd, $J=12.4, 2.2$ Hz, 1 H), 7.10 - 7.26 (m, 3 H), 7.71 (ddd, $J=12.0, 7.2, 2.4$ Hz, 1 H), 8.20 (s a, 1 H); Método D; TR: 1.72 min. m/z : 368 (M+H)⁺ Masa exacta: 367.1. Esta mezcla racémica se separó en los enantiómeros **7a** (19.5 mg) y **7b** (13.4 mg) mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO_2 , EtOH con un 0.4% de $i\text{PrNH}_2$). Método E; TR : **7a**:1.80 min, **7b**: 2.33 min.

Compuesto 8: *N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.

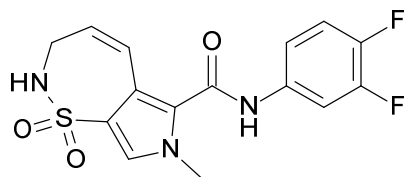


Se dispensaron 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1000 mg, 3.16 mmol), 1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ilamina (612 mg, 3.79 mmol), NaHCO₃ (1062 g, 12.64 mmol) y tamices moleculares (2 g) en ACN (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó 4 días a 80 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-bromo-1-metil-4-[1-(trifluorometil)alilsulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (894 g) como un polvo blanco.

Se disolvieron 3-bromo-1-metil-4-[1-(trifluorometil)alilsulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (837 mg, 2.07 mmol), bis(*tert*-butilfosfina)paladio(0) (211 mg, 0.41 mmol) y TEA (286 µL, 0.73 g/mL, 2.07 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se calentó en el horno microondas durante 30 minutos a 120 °C. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (470 mg).

Se disolvieron 7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (470 mg, 1.45 mmol) y 3,4-difluoroanilina (176 µL, 1.29 g/mL, 1.74 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (4.35 mL, 1 M en THF, 4.35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (ac., sat., 5 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 X 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar el compuesto **8** (28.1 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.75 (s, 3 H), 4.88 (s a, 1 H), 5.80 (dd, *J*=12.2, 3.0 Hz, 1 H), 6.77 - 6.83 (m, 1 H), 7.41 - 7.49 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.81 - 7.89 (m, 1 H), 8.64 (d a, *J*=10.1 Hz, 1 H), 10.83 (s, 1 H); Método D; TR: 1.89 min. m/z : 420 (M-H)⁺ Masa exacta: 421.1; PF: 245.6 °C.

Compuesto 9: N-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.

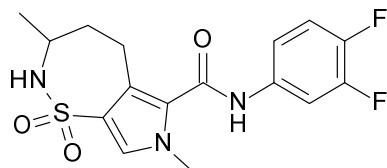


Se disolvieron 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1.58 mmol) y alilamina (223 mg, 3.79 mmol) en THF (5 mL). Se añadió la base de Hunig (1.63 mL, 0.75 g/mL, 9.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl (sat., ac., 5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 4-(alilsulfamoil)-3-bromo-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (488 g) como un polvo blanco.

Se disolvieron 4-(alilsulfamoil)-3-bromo-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (430 mg, 1.28 mmol), bis(*tert*-butilfosfina)paladio(0) (130 mg, 0.26 mmol) y TEA (177 µL, 0.73 g/mL, 1.28 mmol) en DMF (5 mL) y se calentó en el microondas durante 30 minutos a 140 °C. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar 7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (75 mg).

Se disolvieron 7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (75 mg, 0.29 mmol) y 3,4-difluoroanilina (36 µL, 1.29 g/mL, 0.35 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.88 mL, 1 M en THF, 0.88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (ac., sat., 5 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 X 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **9** como un polvo de color café claro después de una cristalización en una mezcla de DCM:DIPE. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.71 (s, 3 H), 3.89 (ddd, *J*=6.4, 3.9, 1.8 Hz, 2 H), 5.65 (dt, *J*=12.5, 4.0 Hz, 1 H), 6.52 (dt, *J*=12.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.62 (t, *J*=6.5 Hz, 1 H), 7.82 - 7.89 (m, 1 H), 10.76 (s, 1 H); Método B; TR: 0.84 min. m/z : 352 (M-H)⁺ Masa exacta: 353.1; PF: 221.9 °C.

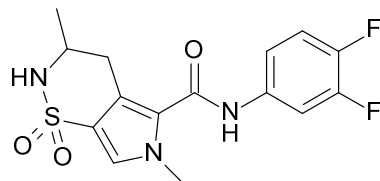
Compuesto 10: N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



Se dispensaron el compuesto **7a** (120 mg, 0.33 mmol) y Pd/C (10%) (35 mg, 0.033 mmol) en MeOH (20 mL). Se colocó la mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto **10a** (111 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 1.23 - 1.40 (m, 1 H), 1.84 (dd a, *J*=14.2, 6.5 Hz, 1 H), 2.78 - 3.01 (m, 2 H), 3.58 - 3.66 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 6.89 - 7.17 (m, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 3 H), 7.81 - 7.89 (m, 1 H), 10.49 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.90 min. m/z : 368 (M-H)⁻ Masa exacta: 369.1; PF: 231.6 °C.

El compuesto **10b** (35.6 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **10a**, utilizando el compuesto **7b** en lugar del compuesto **7a**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 1.29 - 1.40 (m, 1 H), 1.84 (dd a, *J*=14.2, 6.5 Hz, 1 H), 2.78 - 3.02 (m, 2 H), 3.58 - 3.66 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 7.01 (s a, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 3 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 10.48 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.90 min. m/z : 368 (M-H)⁻ Masa exacta: 369.1; PF: 229.8 °C.

Compuesto 11: N-(3,4-difluorofenil)-3,6-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrolol[3,4-e]tiazino-5-carboxamida.



Se disolvió 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (2.2 mg, 6.95 mmol) en amoniac (60 mL, 0.5 M en dioxano, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó 4 días a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron y el residuo se disolvió en 2-Me-THF y se lavó con agua. La fase orgánicas se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 3-bromo-1-metil-4-sulfamoilpirrol-2-carboxilato de metilo (2 g) como un polvo blanco. Método B; TR: 0.55 min. m/z : 295 (M-H)⁻ Masa exacta: 296.

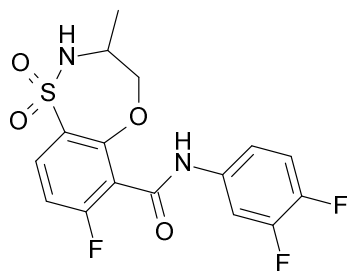
Se agitó una mezcla de 3-bromo-1-metil-4-sulfamoilpirrol-2-carboxilato de metilo (1.20 g, 3.92 mmol), pentano-2,4-diona (1.18 g, 11.8 mmol), yoduro de cobre(I) (74.6 mg, 0.39 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1.66 g, 7.83 mmol) en DMSO (18 mL) en una atmósfera de N₂ a 90 °C durante toda la noche. La mezcla se desactivó con HCl (ac., 1 M, 20 mL) y la solución se extrajo utilizando EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo color café se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar 3-acetonil-4-(acetilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1.22 g) como un polvo color café claro. Método B; TR: 0.41 min. m/z : 315 (M-H)⁻ Masa exacta: 316.0.

Se disolvió 3-acetonil-4-(acetilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1.22 mg, 3.86 mmol) en TFA y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ (ac., sat., 2 X 5 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo crudo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano, desde un 0% hasta un 100%) para proporcionar 3,6-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirrolol[3,4-e]tiazino-5-carboxilato de metilo (203 mg). ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.02 (d, *J*=1.1 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 6.24 (s a, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 10.52 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.59 min. m/z : 255 (M-H)⁻ Masa exacta: 256.0.

A una solución de 3,6-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirrolol[3,4-e]tiazino-5-carboxilato de metilo (203 mg, 0.79 mmol) y 3,4-difluoroanilina (123 mg, 0.95 mmol) en THF (5 mL), se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (3.17 mL, 1 M en THF, 3.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y se desactivó con NH₄Cl (ac., sat., 5 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y el residuo se purificó en gel de sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc que proporcionó un polvo de color café que se purificó disgregándolo en metanol. Se filtró el precipitado y los sólidos se lavaron con metanol para proporcionar N-(3,4-difluorofenil)-3,6-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirrolol[3,4-e]tiazino-5-carboxamida (33 mg) como un polvo blanco. Método B; TR: 0.80 min. m/z : 354 (M+H)⁺ Masa exacta: 353.0.

Se disolvió *N*-(3,4-difluorofenil)-3,6-dimetil-1,1-dioxo-2*H*-pirrolo[3,4-*e*]tiazino-5-carboxamida (33 mg, 0.093 mmol) en THF (40 mL) y, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd/C (al 10%) (56 mg, 0.053 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite. El filtrado se lavó con THF (3 X 50 mL). El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar el compuesto **11** (18 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 2.51 - 2.58 (m, 1 H), 2.83 (dd, *J*=16.3, 3.5 Hz, 1 H), 3.55 - 3.70 (m, 1 H), 3.77 (s a, 3 H), 7.08 (d a, *J*=10.9 Hz, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.77 - 7.85 (m, 1 H), 10.15 (s, 1 H); Método B; TR: 0.87 min. m/z : 354 (M-H) Masa exacta: 355.0.

Compuesto 12: *N*-(3,4-difluorofenil)-7-fluoro-3-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-5,1λ⁶-2-benzoxatiazepino-6-carboxamida.

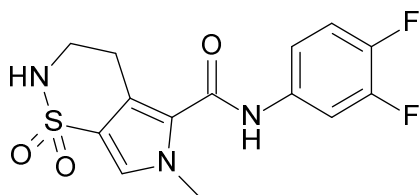


Se disolvió Na₂CO₃ (2.06 g, 19.5 mmol) en agua (30 mL). A esto, se añadió DL-alaninol (2.93 g, 39.0 mmol) de una vez y a continuación THF (30 mL). La solución obtenida se agitó y se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió ácido 3-(clorosulfonyl)-2,6-difluorobenzoico (5.00 g, 19.5 mmol) en THF (40 mL) y esta disolución se añadió gota a gota a la solución en agitación. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a la vez que se siguió enfriando. A continuación, la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío hasta que únicamente quedó agua. A continuación, se añadieron 20 mL de agua y la mezcla se acidificó con exactamente 20 mL de HCl (ac., 1 M). Esto se extrajo utilizando 2-Me-THF (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 2,6-difluoro-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)sulfamoil]benzoico como un polvo amarillo (4.9 g). Método D; TR: 0.75 min. m/z : 294 (M-H) Masa exacta: 295.0.

Se disolvieron ácido 2,6-difluoro-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)sulfamoil]benzoico (1.00 g, 3.18 mmol), 3,4-difluoroanilina (623 mg, 4.78 mmol), HATU (1.33 mg, 3.5 mmol) y DIPEA (1.65 mL, 0.75 g/mL, 9.55 mmol) en DMF (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mezcla se inyectó directamente sobre un lecho de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 100:0) para proporcionar *N*-(3,4-difluorofenil)-2,6-difluoro-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)sulfamoil]benzamida (987 mg) como un aceite.

Se trató *N*-(3,4-difluorofenil)-2,6-difluoro-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)sulfamoil]benzamida (887 mg, 2.18 mmol) en DMF (8 mL) con NaH (437 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 10.9 mmol) a temperatura ambiente y esta mezcla se agitó durante 2 minutos. A continuación, se calentó con irradiación de microondas a 110 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo (100 mL) y se extrajo utilizando EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 30:70) para obtener un aceite que cristalizó en éter diisopropílico/acetonitrilo hirviendo para proporcionar el compuesto **12** (191 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 (d, *J*=7.04 Hz, 3 H) 3.66 (dd, *J*=12.32, 9.68 Hz, 1 H) 3.77 - 3.88 (m, 1 H) 4.45 (dd, *J*=12.43, 2.31 Hz, 1 H) 7.32 (t, *J*=8.69 Hz, 1 H) 7.35 - 7.50 (m, 2 H) 7.79 - 7.91 (m, 3 H) 10.97 (s, 1 H); Método B; TR: 0.89 min. m/z : 387 (M+H)⁺ Masa exacta: 386.1.

Compuesto 13: *N*-(3,4-difluorofenil)-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*e*]tiazino-5-carboxamida.



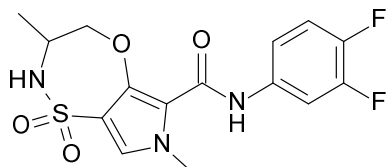
5 A una solución de 3-bromo-1-metil-4-sulfamoilpirrol-2-carboxilato de metilo (300 mg, 0.98 mmol) en DMF (10 mL) se añadió (Z)-1-etoxi-2-(tributylestano)eteno (490 µL, 1.08 g/mL, 1.47 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (150 mg, 0.29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener un aceite marrón. Este aceite se disolvió en acetonitrilo y se lavó con heptano. La solución se concentró a sequedad para proporcionar 3-[(*E*)-2-etoxivinil]-1-metil-4-sulfamoilpirrol-2-carboxilato de metilo (707 mg) como un aceite color café. Método B; TR: 0.63 min. m/z : 289 (M+H)⁺ Masa exacta: 288.0.

10 Se disolvió 3-[(Z)-2-etoxivinil]-1-metil-4-sulfamoilpirrol-2-carboxilato de metilo (707 mg, 1.15 mmol) en TFA (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en THF (50 mL) y se concentró para obtener 6-metil-1,1-dioxo-2*H*-pirrolo[3,4-*e*]tiazino-5-carboxilato de metilo (600 mg) como un aceite color café. Método D; TR: 1.10 min. m/z : 243 (M+H)⁺ Masa exacta: 242.0.

15 Se disolvió 6-metil-1,1-dioxo-2*H*-pirrolo[3,4-*e*]tiazino-5-carboxilato de metilo (70 mg, 0.29 mmol) en THF (20 mL) y, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd/C (al 10%) (26.4 mg, 0.025 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite. El filtrado se lavó con THF (3 X 20 mL). Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar 6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*e*]tiazino-5-carboxilato de metilo (73 g) como un polvo blanco. Método B; TR: 0.62 min. m/z : 243 (M-H)⁻ Masa exacta: 244.0.

20 A una solución de 6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*e*]tiazino-5-carboxilato de metilo (20 mg, 0.078 mmol) y 3,4-difluoroanilina (12.1 mg, 0.093 mmol) en THF (2 mL), se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.31 mL, 1 M en THF, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se desactivó con NH₄Cl (ac., sat., 2 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 mL) y acetato de etilo (15 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó dos veces sobre sílice (EtOAc en heptano desde un 0 hasta un 100%) y mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **13** (15 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.72 - 2.79 (m, 2 H), 3.42 - 3.50 (m, 2 H), 3.78 (s a, 3 H), 7.18 (s a, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.78 - 7.85 (m, 1 H), 10.21 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.82 min. m/z : 340 (M-H)⁻ Masa exacta: 341.0.

Compuesto 14: *N*-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



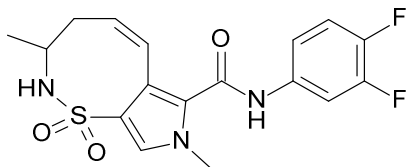
30 Se disolvieron 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1.85 mmol), DL-alaninol (209 mg, 2.78 mmol) y la base de Hunig (0.96 mL, 0.75 g/mL, 5.56 mmol) en THF (5 mL) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado formado se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-fluoro-4-[(2-hidroxi-1-metiletil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (513 g) como un polvo blanco.

35 Se disolvieron 3-fluoro-4-[(2-hidroxi-1-metiletil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (240 mg, 0.78 mmol) y 3,4-difluoroanilina (0.094 mL, 1.29 g/mL, 0.93 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (2.34 mL, 1 M en THF, 2.34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.5 mL, 1 M en THF, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió NH₄Cl (sat., ac., 5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-4-[(2-hidroxi-1-metiletil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (225 g) como un polvo blanco tras la cristalización en una mezcla de DCM:DIPE.

45 Se dispensaron *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-4-[(2-hidroxi-1-metiletil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (183 mg, 0.47 mmol) y fluoruro de cesio (15.5 mg, 0.94 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se calentó en el horno microondas durante 2 horas a 140 °C. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **14** (130 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 - 1.20 (m, 3 H), 3.78 - 3.86 (m, 5 H), 4.51 - 4.59 (m, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 3 H), 7.61 (s a, 1 H), 7.85 (ddd, *J*=13.1, 7.4, 2.3 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H); Método D; TR: 1.82 min. m/z : 372 (M+H)⁺

Masa exacta: 371.1. Esta mezcla racémica se separó en los enantiómeros **14a** (40.6 mg) y **14b** (36.9 mg) mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH con un 0.4% de iPrNH₂). Metod F; TR : **14a**:1.52 min, **14b**: 2.14 min.

Compuesto 15: (5Z)-N-(3,4-difluorofenil)-3,8-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-g]tiazocino-7-carboxamida.



5

Se disolvieron 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1000 mg, 3.16 mmol) y clorhidrato de pent-4-en-2-ilamina (423 mg, 3.47 mmol) en THF (5 mL). Se añadió la base de Hunig (1.63 mL, 0.75 g/mL, 9.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl (sat., ac., 5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-bromo-1-metil-4-(1-metilbut-3-enilsulfamoil)pirrol-2-carboxilato de metilo (965 g) como un polvo blanco.

10

Se disolvieron 3-bromo-1-metil-4-(1-metilbut-3-enilsulfamoil)pirrol-2-carboxilato de metilo (97 mg, 0.28 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (13.6 mg, 0.027 mmol) y TEA (36.8 µL, 0.73 g/mL, 0.27 mmol) en DMF (5 mL) y se calentó en el horno microondas a 150 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar (5Z)-3,8-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-g]tiazocino-7-carboxilato de metilo (41 mg).

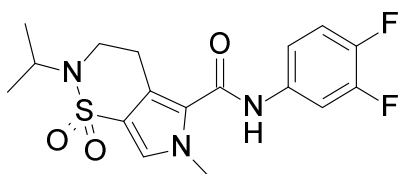
15

Se disolvieron (5Z)-3,8-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-g]tiazocino-7-carboxilato de metilo (41 mg, 0.14 mmol) y 3,4-difluoroanilina (17.5 µL, 1.29 g/mL, 0.17 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (433 µL, 1 M en THF, 0.43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (ac., sat., 5 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 X 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar el compuesto **15**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 2.08 - 2.16 (m, 1 H), 2.46 (ddd, *J*=13.6, 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.51 (quind, *J*=6.9, 6.9, 6.9, 6.9, 1.8 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 6.08 (dt, *J*=11.0, 8.8 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=11.0 Hz, 1 H), 7.31 (dt, *J*=10.4, 9.0 Hz, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 2 H), 7.89 (ddd, *J*=13.0, 7.4, 2.6 Hz, 1 H); Método D; TR: 1.78 min. *m/z* : 382 (M+H)⁺ Masa exacta: 381.1. Esta mezcla racémica se separó en los enantiómeros **15a** (4.7 mg) y **15b** (4.2 mg) mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Kromasil (*R,R*) Whelk-O 1 10/100, fase móvil: CO₂, MeOH + 0.4% de iPrNH₂). Método G; TR : **15a**: 2.31 min, **15b**: 2.75 min.

20

25

Compuesto 16: N-(3,4-difluorofenil)-2-isopropil-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirrol[3,4-e]tiazino-5-carboxamida.



30

Se disolvió 6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-e]tiazino-5-carboxilato de metilo (40 mg, 0.11 mmol) en DMF (1 mL) y se añadió 2-bromopropano (17.2 µL, 2.28 g/mL, 0.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a sequedad. El sólido blanco se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar 2-isopropil-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirrol[3,4-e]tiazino-5-carboxilato de metilo (20 g) como un polvo blanco. Método B; TR: 0.84 min. *m/z* : 287 (M+H)⁺ Masa exacta: 286.0.

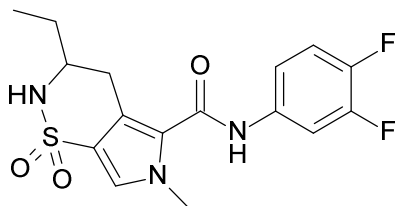
35

A una solución de 2-isopropil-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirrol[3,4-e]tiazino-5-carboxilato de metilo (20 mg, 0.07 mmol) y 3,4-difluoroanilina (10.82 mg, 0.084 mmol) en THF (2 mL), se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.28 mL, 1 M en THF, 0.28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.28 mL, 1 M en THF, 0.28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 5 minutos a temperatura ambiente y se desactivó con

40

5 NH_4Cl (ac., sat., 2 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó sobre sílice (EtOAc en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar un polvo color café. Este se purificó disgregándolo en metanol caliente. La suspensión blanca se filtró para proporcionar el compuesto **16** (18 mg) como un polvo blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.16 (d, $J=6.8$ Hz, 6 H), 2.83 - 2.90 (m, 2 H), 3.58 - 3.65 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.09 - 4.21 (m, 1 H), 7.36 - 7.46 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.77 - 7.83 (m, 1 H), 10.08 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.98 min. m/z : 384 (M+H)⁺ Masa exacta: 383.0.

Compuesto 17: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-etil-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*e*]tiazino-5-carboxamida.

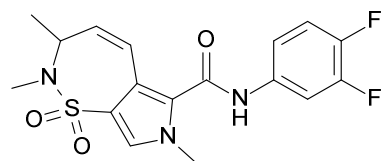


10 Se preparó 3-etil-6-metil-1,1-dioxo-2*H*-pirrolo[3,4-*e*]tiazino-5-carboxilato de metilo de un modo similar al descrito para 3,6-dimetil-1,1-dioxo-2*H*-pirrolo[3,4-*e*]tiazino-5-carboxilato de metilo, utilizando heptano-3,5-diona en lugar de pentano-2,4-diona.

15 Se disolvió 3-etil-6-metil-1,1-dioxo-2*H*-pirrolo[3,4-*e*]tiazino-5-carboxilato de metilo (128 mg, 0.18 mmol) en MeOH (10 mL) y, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd/C (al 10%) (20 mg, 0.018 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 18 horas. Se añadió Pd/C (al 10%) (20 g, 0.018 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 18 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite. La masa retenida sobre el filtro se lavó con MeOH (3 X 20 mL). El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar 3-etil-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*e*]tiazino-5-carboxilato de metilo (20 mg). Método B; TR: 0.74 min. m/z : 271 (M-H)⁻ Masa exacta: 272.0.

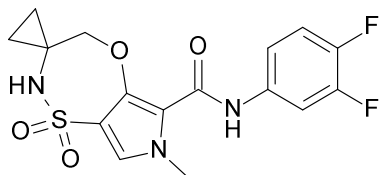
20 A una solución de 3-etil-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*e*]tiazino-5-carboxilato de metilo (20 mg, 0.073 mmol) y 3,4-difluoroanilina (9.5 mg, 0.073 mmol) en THF (2 mL), se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio (0.29 mL, 1 M en THF, 0.29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se desactivó con NH_4Cl (ac., sat., 2 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **17** (4.5 mg) como un polvo blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.96 (tt, $J=7.3$, 1.0 Hz, 3 H), 1.54 - 1.63 (m, 2 H), 2.45-2.55 (m, 1 H), 2.80 - 2.92 (m, 1 H), 3.16 - 3.44 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 6.92 - 7.05 (m, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.77 - 7.84 (m, 1 H), 10.09 - 10.19 (m, 1 H); Método B; TR: 0.91 min. m/z : 368 (M-H)⁻ Masa exacta: 369.1.

Compuesto 18: *N*-(3,4-difluorofenil)-2,3,7-trimetil-1,1-dioxo-3*H*-pirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



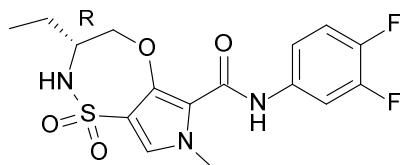
30 Se disolvieron yoduro de trimetilsulfoxonio (123 mg, 0.56 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (58 mg, 0.52 mmol) en DMSO (5 mL) a 50 °C. El compuesto **7** (100 mg, 0.27 mmol) disuelto en DMSO (5 mL) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 50 °C. Se disolvieron yoduro de trimetilsulfoxonio (123 mg, 0.56 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (58 mg, 0.52 mmol) en DMSO (5 mL) y esta disolución se añadió a la mezcla de reacción, la cual se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar el compuesto **18** (23.7 mg). ^1H RMN (400 MHz, ACETONA- d_6) δ ppm 1.41 (d, $J=7.5$ Hz, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.88 (qt, $J=7.5$, 2.6 Hz, 1 H), 5.40 (dd, $J=12.4$, 2.5 Hz, 1 H), 6.67 (dd, $J=12.5$, 2.9 Hz, 1 H), 7.34 (dt, $J=10.4$, 9.0 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 1 H), 7.94 (ddd, $J=12.9$, 7.5, 2.6 Hz, 1 H), 9.84 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.99 min. m/z : 382 (M+H)⁺ Masa exacta: 381.1.

Compuesto 19: *N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxoespiro[2,4-dihidropirroló[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-3,1'-ciclopropano]-6-carboxamida.



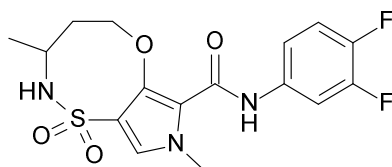
5 El compuesto **19** (18.1 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando 1-aminociclopropanometanol en lugar de DL-alaninol. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.91 - 1.04 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 4.15 (s, 2 H), 7.36 - 7.47 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.84 (ddd, $J=13.2, 7.5, 2.2$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 9.51 (s, 1 H); Método B; TR: 0.94 min. m/z : 384 (M+H) $^+$ Masa exacta: 383.1.

Compuesto 20: (3*R*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-etil-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



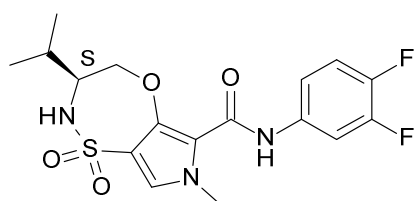
10 El compuesto **20** (36.6 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando (*R*)-(-)-2-amino-1-butanol en lugar de DL-alaninol. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.37 - 1.55 (m, 2 H), 3.47 - 3.59 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.83 - 3.89 (m, 1 H), 4.56 - 4.62 (m, 1 H), 7.36 - 7.49 (m, 3 H), 7.54 (d a, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.85 (ddd, $J=13.2, 7.5, 2.4$ Hz, 1 H), 9.43 (s, 1 H); Método B; TR: 0.99 min. m/z : 386 (M+H) $^+$ Masa exacta: 385.1.

15 **Compuesto 21:** *N*-(3,4-difluorofenil)-3,8-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazocino-7-carboxamida.



20 El compuesto **21** (137.3 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando 3-aminobutan-1-ol en lugar de DL-alaninol. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 (d, $J=5.9$ Hz, 3 H), 1.21 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 1.66 - 1.76 (m, 1 H), 1.97 - 2.05 (m, 1 H), 3.78 - 3.85 (m, 4 H), 4.21 (ddd, $J=11.8, 8.4, 3.2$ Hz, 1 H), 4.31 - 4.38 (m, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 3 H), 7.63 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.86 (ddd, $J=13.3, 7.4, 2.4$ Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H); Método B; TR: 0.96 min. m/z : 386 (M+H) $^+$ Masa exacta: 385.1.

Compuesto 22: (3*S*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-isopropil-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.

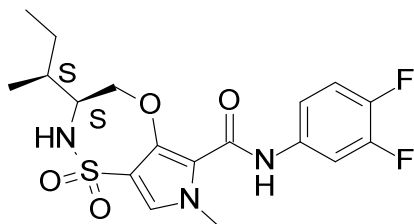


25

El compuesto **22** (46.5 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol en lugar de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.97 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 1.85 (dq, *J*=13.4, 6.8 Hz, 1 H), 3.46 (s a, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.94 (dd, *J*=12.7, 9.1 Hz, 1 H), 4.70 (dd, *J*=12.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.36 - 7.55 (m, 4 H), 7.86 (ddd, *J*=13.1, 7.4, 2.5 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H); Método B; TR: 1.05 min. *m/z* : 400 (M+H)⁺ Masa exacta: 399.1.

5

Compuesto **23**: (3*S*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-3-[(1*S*)-1-metilpropil]-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.

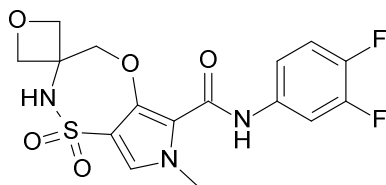


El compuesto **23** (30.8 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando L-isoleucinol en lugar de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.87 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 0.94 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 1.22 - 1.33 (m, 1 H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H), 1.56 - 1.65 (m, 1 H), 3.53 (s a, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.94 (dd, *J*=12.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.71 (d, *J*=11.0 Hz, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 2 H), 7.56 (s a, 1 H), 7.86 (ddd, *J*=13.2, 7.4, 2.5 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H); Método B; TR: 1.10 min. *m/z* : 414 (M+H)⁺ Masa exacta: 413.1.

10

Compuesto **24**: *N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxoespiro[2,4-dihidropirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-3,3'-oxetano]-6-carboxamida.

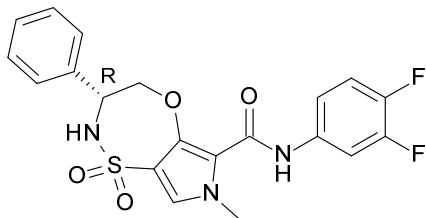
15



El compuesto **24** (51.6 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando (3-aminooxetan-3-il)metanol en lugar de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.82 (s, 3 H), 4.47 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 4.65 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 7.38 - 7.46 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.89 (ddd, *J*=13.1, 7.4, 2.5 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H); Método B; TR: 0.88 min. *m/z* : 400 (M+H)⁺ Masa exacta: 399.1.

20

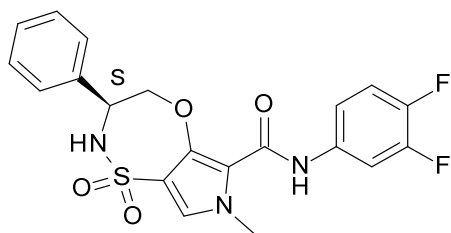
Compuesto **25**: (3*R*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-fenil-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **25** (5 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando alcohol (D)-beta-aminofenilico en lugar de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.86 (s a, 3 H), 4.15 - 4.26 (m, 1 H), 4.74 (d a, *J*=11.7 Hz, 1 H), 4.92 (d a, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.28 - 7.44 (m, 4 H), 7.48 (s a, 3 H), 7.58 (s, 1 H), 7.85 (s a, 1 H), 9.43 (s a, 1 H); Método B; TR: 1.07 min. *m/z* : 432 (M-H)⁻ Masa exacta: 433.1.

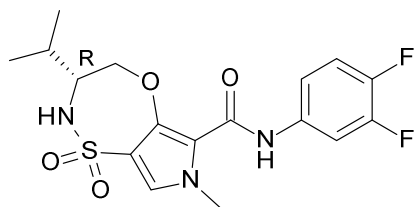
25

Compuesto **26**: (3*S*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-fenil-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



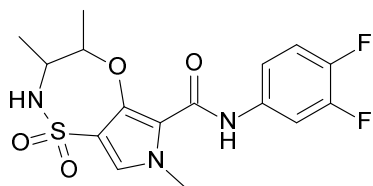
5 El compuesto **26** (8.8 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando (S)-(+)-2-fenilglicinol en lugar de DL-alaninol. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.86 (s, 3 H), 4.20 (dd, $J=12.8, 9.7$ Hz, 1 H), 4.74 (dd, $J=12.8, 2.0$ Hz, 1 H), 4.92 (d a, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.44 (m, 4 H), 7.44 - 7.51 (m, 3 H), 7.56 (s, 1 H), 7.85 (ddd, $J=13.2, 7.5, 2.4$ Hz, 1 H), 8.24 (s a, 1 H), 9.43 (s a, 1 H); Método B; TR: 1.07 min. m/z : 432 (M-H) Masa exacta: 433.1.

Compuesto **27**: (3R)-N-(3,4-difluorofenil)-3-isopropil-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



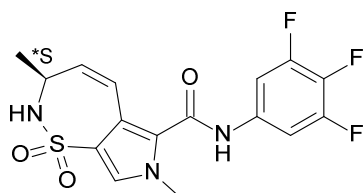
10 El compuesto **27** (22.7 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando D-valinol en lugar de DL-alaninol. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.96 (dd, $J=12.1, 6.8$ Hz, 6 H), 1.85 (dq, $J=13.3, 6.7$ Hz, 1 H), 3.46 (d a, $J=6.8$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.94 (dd, $J=12.8, 9.2$ Hz, 1 H), 4.69 (dd, $J=12.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.54 (m, 4 H), 7.86 (ddd, $J=13.2, 7.4, 2.5$ Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H); Método D; TR: 2.00 min. m/z : 400 (M+H)⁺ Masa exacta: 399.1.

Compuesto **28**: N-(3,4-difluorofenil)-3,4,7-trimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



15 El compuesto **28** (18.1 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando 3-amino-2-butanol en lugar de DL-alaninol. Método B; TR: 0.94 min. m/z : 384 (M+H)⁺ Masa exacta: 383.1.

Compuesto **29**: (*S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



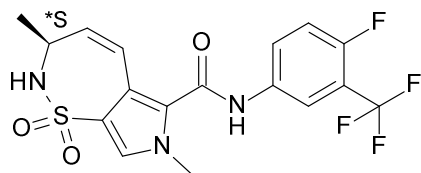
20 Se añadió 3-cloro-1-buteno (88.1 g, 973 mmol) a una suspensión agitada con un agitador suspendido de ftalimida de potasio (157 g, 848 mmol) y K_2CO_3 (23.5 g, 170 mmol) en DMF (1.3 L). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 5 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó en agua enfriada con hielo (6 L) y se filtró. La masa retenida sobre el filtro se lavó con agua fría (300 mL), se secó al aire durante una hora y a continuación en el horno a vacío durante 3 días para proporcionar 2-(1-metilalil)isoindolino-1,3-diona (148 g) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.51 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 4.79 - 4.87 (m, 1 H), 5.10 - 5.20 (m, 2 H), 6.11 (ddd, *J*=17.3, 10.5, 5.7 Hz, 1 H), 7.82 - 7.89 (m, 4 H). Esta mezcla racémica se separó en los enantiómeros (**R*)-2-(1-metilalil)isoindolino-1,3-diona (43.6 g) y (**S*)-2-(1-metilalil)isoindolino-1,3-diona (48 g) mediante HPLC quiral preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 microhm 2000 g, fase móvil: isocrática, 100% de MeOH), donde **R* se refiere al enantiómero que eluye en primer lugar y **S* se refiere al enantiómero que eluye en segundo lugar.

A una solución de (**S*)-2-(1-metilalil)isoindolino-1,3-diona (5.03 g, 25 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió etanolamina (6.34 mL, 1.01 g/mL, 105 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C durante 20 h, se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y a continuación se calentó a 90 °C durante 5 horas. El matraz se equipó con una aparato de destilación de recorrido corto y el etanol y la amina libre destilaron como un azeótropo a presión atmosférica. La temperatura del recipiente fue de 120 °C y el punto de ebullición del destilado de etanol + amina fue de 80 °C. Al destilado (6.8% molar en etanol) se añadió una solución de 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (5.00 g, 15.8 mmol) en DCM (100 mL) y la base de Hunig (5.44 mL, 0.75 g/mL, 31.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar 3-bromo-1-metil-[[1(**S*)-1-metilalil]sulfamoi]pirrol-2-carboxilato de metilo (4.08 g) como un polvo blanco.

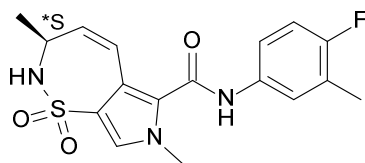
El compuesto **29** (139 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **8**, utilizando 3-bromo-1-metil-[[1(**S*)-1-metilalil]sulfamoi]pirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-bromo-1-metil-4-[1-(trifluorometil)alilsulfamoi]pirrol-2-carboxilato de metilo y calentando 5 minutos en lugar de 30 minutos, utilizando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 4.20 - 4.33 (m, 1 H), 5.59 (dd, *J*=12.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.43 (dd, *J*=12.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.48 - 7.68 (m, 4 H), 10.86 (s, 1 H); Método B; TR: 0.97 min. m/z : 384 (M-H)⁺. Masa exacta: 385.1.

Compuesto **30**: (**S*)-*N*-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



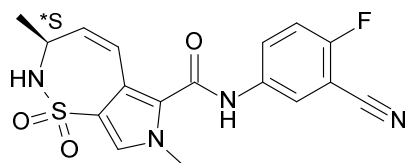
El compuesto **30** (126 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **29**, utilizando 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina en lugar de 3,4,5-trifluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.22 - 4.32 (m, 1 H), 5.58 (dd, *J*=12.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.48 (dd, *J*=12.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.48 - 7.61 (m, 3 H), 7.92 - 8.00 (m, 1 H), 8.20 (dd, *J*=6.5, 2.7 Hz, 1 H), 10.84 (s a, 1 H); Método B; TR: 1.00 min. m/z : 416 (M-H)⁺. Masa exacta: 417.1.

Compuesto **31**: (**S*)-*N*-[4-fluoro-3-metilfenil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



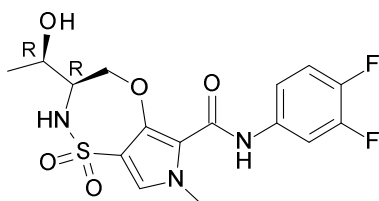
El compuesto **31** (106 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **29**, utilizando 4-fluoro-3-metilfenilina en lugar de 3,4,5-trifluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 2.19 - 2.26 (m, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 4.22 - 4.31 (m, 1 H), 5.55 (dd, *J*=12.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.43 (dd, *J*=12.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.11 (t, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.37 - 7.79 (m, 4 H), 10.50 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.92 min. m/z : 362 (M-H)⁺. Masa exacta: 363.1.

Compuesto **32**: (**S*)-*N*-[3-ciano-4-fluorofenil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



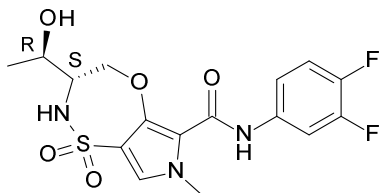
- 5 El compuesto **32** (78 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **29**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4,5-trifluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 (d, *J*=7.5 Hz, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.23 - 4.32 (m, 1 H), 5.58 (dd, *J*=12.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.47 (dd, *J*=12.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.51 - 7.60 (m, 3 H), 7.97 (ddd, *J*=9.2, 4.9, 2.7 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J*=5.8, 2.7 Hz, 1 H), 10.86 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.84 min. *m/z* : 373 (M-H)⁻ Masa exacta: 374.1.

Compuesto **33**: (3*R*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-[(1*R*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



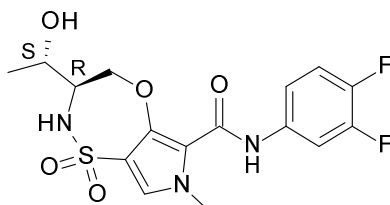
- 10 El compuesto **33** (44.1 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando L-treoninol en lugar de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 3.60 - 3.70 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.85 - 4.00 (m, 2 H), 4.74 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H), 4.96 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.44 - 7.50 (m, 2 H), 7.87 (ddd, *J*=13.2, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H); Método B; TR: 0.87 min. *m/z* : 402 (M+H)⁺ Masa exacta: 401.1.

- 15 Compuesto **34**: (3*S*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-[(1*R*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



- 20 El compuesto **34** (93.6 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando D-alo-treoninol en lugar de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H), 3.56 - 3.64 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.97 (dd, *J*=12.5, 9.0 Hz, 1 H), 4.89 (dd, *J*=12.8, 2.0 Hz, 1 H), 5.05 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.61 (d, *J*=9.7 Hz, 1 H), 7.87 (ddd, *J*=13.2, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H); Método B; TR: 0.86 min. *m/z* : 402 (M+H)⁺ Masa exacta: 401.1.

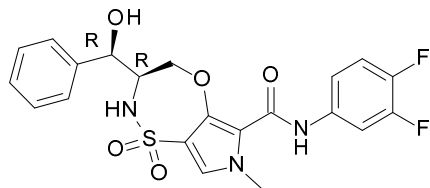
Compuesto **35**: (3*R*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **35** (68.5 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando L-alo-treoninol en lugar de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 3.60 (dt, *J*=8.1, 6.1 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.97 (dd, *J*=12.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.89 (dd, *J*=12.7, 1.9 Hz, 1 H), 5.04 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.61 (d, *J*=9.7 Hz, 1 H), 7.87 (ddd, *J*=13.1, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H); Método B; TR: 0.86 min. m/z : 402 (M+H)⁺ Masa exacta: 401.1.

5

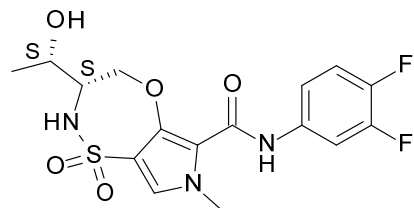
Compuesto **36**: (3*R*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **36** (81.4 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando (1*R*,2*R*)-(-)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol en lugar de DL-alaninol. Método B; TR: 1.00 min. m/z : 464 (M+H)⁺ Masa exacta: 463.1.

10

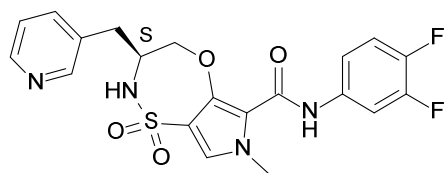
Compuesto **37**: (3*S*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-[(1*S*)-1-hidroxi(1-etil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **37** (105.5 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando D-treoninol en lugar de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.85 - 3.99 (m, 2 H), 4.74 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H), 4.96 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 2 H), 7.44 - 7.50 (m, 2 H), 7.87 (ddd, *J*=13.2, 7.5, 2.6 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H); Método B; TR: 0.87 min. m/z : 402 (M+H)⁺ Masa exacta: 401.1.

15

Compuesto **38**: (3*S*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.

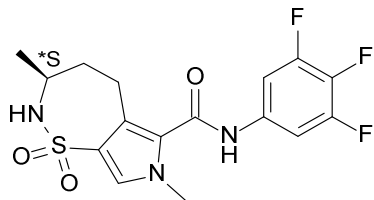


20

El compuesto **38** (7.1 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando (2*S*)-2-amino-3-(3-piridil)propan-1-ol en lugar de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.86 - 3.10 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.13 (s a, 1 H), 4.36 (dd, *J*=13.0, 9.0 Hz, 1 H), 4.66 (dd, *J*=12.9, 3.0 Hz, 1 H), 5.35 (s a, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.06 - 7.16 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.61 - 7.70 (m, 2 H), 8.45 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 8.51 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H); Método B; TR: 0.91 min. m/z : 449 (M+H)⁺ Masa exacta: 448.1.

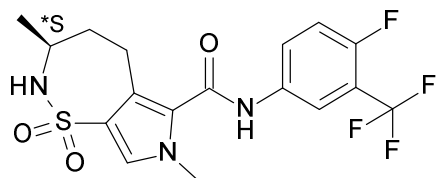
25

Compuesto 39: (3*S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



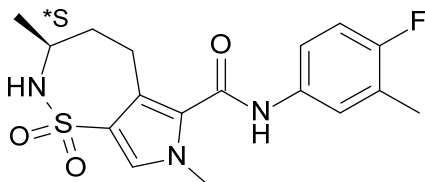
5 El compuesto **39** (41 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **10**, utilizando el compuesto **29** en lugar del compuesto **7**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.34 (q, $J=12.2$ Hz, 1 H), 1.84 (dd a, $J=14.0$, 6.4 Hz, 1 H), 2.78 - 2.99 (m, 1 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 7.03 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.54 - 7.66 (m, 1 H), 10.59 (s, 1 H); Método B; TR: 0.91 min. m/z : 386 (M-H) $^-$ Masa exacta: 387.1.

Compuesto 40: (3*S)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



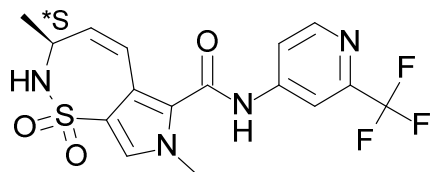
10 El compuesto **40** (49 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **10**, utilizando el compuesto **30** en lugar del compuesto **7**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.27 - 1.41 (m, 1 H), 1.81 - 1.88 (m, 1 H), 2.80 - 2.89 (m, 1 H), 2.94 - 3.02 (m, 1 H), 3.59 - 3.67 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 7.02 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.51 (t, $J=9.8$ Hz, 1 H), 7.91 - 7.96 (m, 1 H), 8.20 (dd, $J=6.6$, 2.7 Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H); Método B; TR: 1.01 min. m/z : 418 (M-H) $^-$ Masa exacta: 419.1.

15 Compuesto 41: (3*S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



20 El compuesto **41** (52 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **10**, utilizando el compuesto **31** en lugar del compuesto **7**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.35 (q, $J=12.3$ Hz, 1 H), 1.84 (dd a, $J=14.0$, 6.4 Hz, 1 H), 2.20 - 2.24 (m, 3 H), 2.78 - 2.98 (m, 2 H), 3.59 - 3.73 (m, 4 H), 7.00 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 7.10 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.62 (dd, $J=7.1$, 2.7 Hz, 1 H), 10.23 (s, 1 H); Método B; TR: 0.92 min. m/z : 364 (M-H) $^-$ Masa exacta: 365.1.

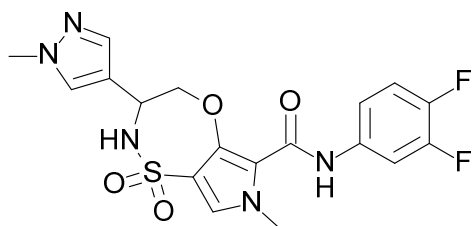
Compuesto 42: (3*S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



25 El compuesto **42** (115 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **29**, utilizando 4-amino-2-trifluorometilpiridina en lugar de 3,4,5-trifluoroanilina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 3.74 (s,

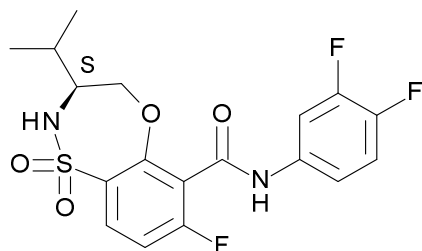
3 H), 4.22 - 4.34 (m, 1 H), 5.61 (dd, $J=12.6, 2.4$ Hz, 1 H), 6.49 (dd, $J=12.6, 2.6$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H), 7.89 (dd, $J=5.5, 2.0$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.67 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 11.21 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.86 min. m/z : 401 (M+H)⁺ Masa exacta: 400.1.

5 Compuesto 43: N-(3,4-difluorofenil)-7-metil-3-[(1-metilpirazol-4-il)-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



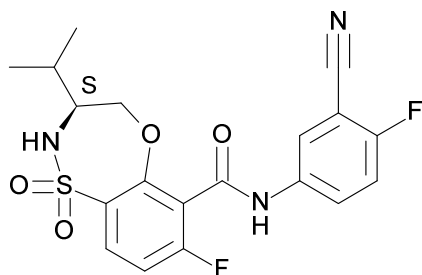
10 El compuesto **43** (53.6 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando 2-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etan-1-ol en lugar de DL-alaninol. El cierre del anillo se logró tras calentar durante toda la noche a 140 °C en DMA y el compuesto **43** se purificó utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc:EtOH 3:1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.81 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.98 - 4.11 (m, 1 H), 4.72 (dd, $J=12.5, 2.2$ Hz, 1 H), 4.86 (td, $J=9.6, 1.9$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.82 - 7.89 (m, 1 H), 8.02 (d, $J=9.7$ Hz, 1 H), 9.46 (s, 1 H); Método B; TR: 0.90 min. m/z : 438 (M+H)⁺ Masa exacta: 437.1.

Compuesto 44: (3S)-N-(3,4-difluorofenil)-7-fluoro-3-isopropil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-5,1 λ ⁶,2-benzoxatiazepino-6-carboxamida.



15 El compuesto **44** (11.5 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **12**, utilizando L-valinol en lugar de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (dd, $J=6.71, 1.65$ Hz, 6 H) 1.80 (dq, $J=13.70, 6.80$ Hz, 1 H) 3.43 - 3.56 (m, 1 H) 3.80 (dd, $J=12.43, 10.01$ Hz, 1 H) 4.55 (dd, $J=12.54, 2.20$ Hz, 1 H) 7.31 (t, $J=8.69$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.51 (m, 2 H) 7.70 (d a, $J=8.58$ Hz, 1 H) 7.80 - 7.92 (m, 2 H) 10.98 (s, 1 H); Método B; TR: 1.03 min. m/z : 413 (M-H)⁻ Masa exacta: 414.1.

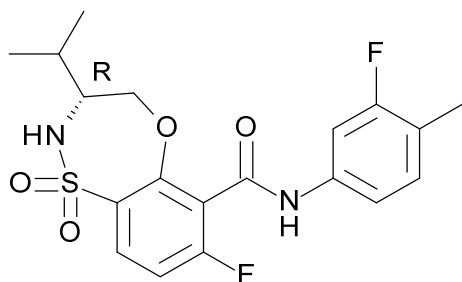
20 Compuesto 45: (3S)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-fluoro-3-isopropil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-5,1 λ ⁶,2-benzoxatiazepino-6-carboxamida.



25 El compuesto **45** (378.5 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **44**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (dd, $J=6.82, 2.20$ Hz, 6 H) 1.80 (dq, $J=13.78, 6.78$ Hz, 1 H) 3.48 (s a, 1 H) 3.80 (dd, $J=12.54, 10.12$ Hz, 1 H) 4.56 (dd, $J=12.54, 2.20$ Hz, 1 H) 7.33 (t,

$J=8.69$ Hz, 1 H) 7.56 (t, $J=9.13$ Hz, 1 H) 7.70 (s a, 1 H) 7.85 - 7.98 (m, 2 H) 8.20 (dd, $J=5.72$, 2.64 Hz, 1 H) 11.14 (s, 1 H); Método B; TR: 0.98 min. m/z : 420 (M-H)⁻ Masa exacta: 421.1.

Compuesto 46: (3*R*)-7-fluoro-*N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-isopropil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-5,1*λ*⁶-2-benzoxatiazepino-6-carboxamida.

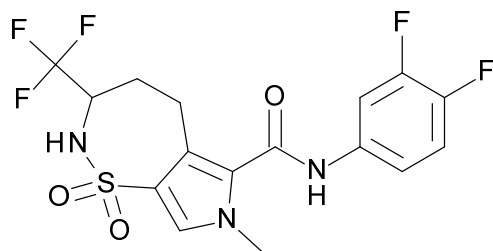


5

El compuesto **46** (155.1 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **44**, utilizando 4-fluoro-3-metilaniлина en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (dd, $J=6.82$, 1.98 Hz, 6 H) 1.80 (dq, $J=13.78$, 6.78 Hz, 1 H) 2.24 (d, $J=1.54$ Hz, 3 H) 3.41 - 3.60 (m, 1 H) 3.80 (dd, $J=12.32$, 9.90 Hz, 1 H) 4.53 (dd, $J=12.54$, 2.20 Hz, 1 H) 7.13 (t, $J=9.24$ Hz, 1 H) 7.29 (t, $J=8.58$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.52 (m, 1 H) 7.63 (dd, $J=6.93$, 2.53 Hz, 1 H) 7.68 (d a, $J=7.48$ Hz, 1 H) 7.87 (dd, $J=8.80$, 6.38 Hz, 1 H) 10.70 (s, 1 H); Método B; TR: 1.04 min. m/z : 409 (M-H)⁻ Masa exacta: 410.1.

10

Compuesto 47: *N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



15 Se disolvió 1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ilamina (306 mg, 1.90 mmol) en piridina (5 mL). Se añadió 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1.58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 50% de EtOAc en heptano a lo largo de 15 volúmenes de columna. Las fracciones con el producto se concentraron al vacío para proporcionar 3-bromo-1-metil-4-[1-(trifluorometil)alilsulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (385 mg) como un polvo blanco. Método D; TR: 1.74 min. m/z : 405 (M+H)⁺ Masa exacta: 404.0.

20

Se disolvieron 3-bromo-1-metil-4-[1-(trifluorometil)alilsulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (385 mg), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (211 mg, 0.41 mmol) y trimetilamina (286 μL, 2.07 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se calentó en el horno microondas durante 30 minutos a 120 °C. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 50% de EtOAc en heptano a lo largo de 15 volúmenes de columna. Las fracciones con el producto se concentraron al vacío para proporcionar 7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (152 mg) como un sólido blanco. Método D; TR: 1.64 min. m/z : 405 (M+H)⁺ Masa exacta: 404.0.

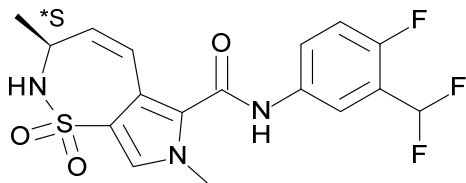
25

30 Se dispensaron 7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (152 mg) y Pd/C (al 10%) (50 mg, 0.047 mmol) en MeOH (50 mL). Se colocó la mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar 7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (153 mg) como un polvo blanco.

30

1.9 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 11.05 (s, 1 H); Método D; TR: 1.52 min. m/z : 411 (M+H)⁺
Masa exacta: 410.0.

Compuesto 51: (3^{*}S)-N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.

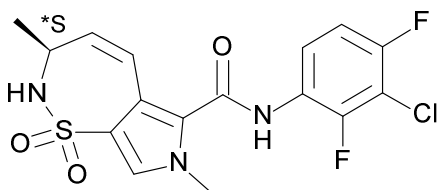


5

El compuesto **51** (46 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **29**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4,5-trifluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 (d, J=7.5 Hz, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 4.20 - 4.33 (m, 1 H), 5.57 (dd, J=12.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.46 (dd, J=12.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.23 (t a, J=54.4 Hz, 1 H), 7.38 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 7.51 - 7.58 (m, 2 H), 7.77 - 7.87 (m, 1 H), 8.06 (dd, J=6.3, 2.7 Hz, 1 H), 10.75 (s, 1 H); Método B; TR: 0.90 min. m/z : 398 (M-H)⁻ Masa exacta: 399.1.

10

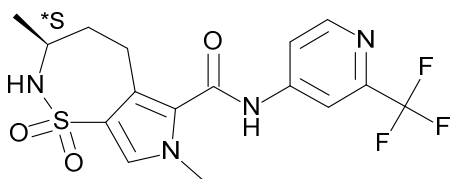
Compuesto 52: (3^{*}S)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



15

El compuesto **52** (40 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **29**, utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de 3,4,5-trifluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 (d, J=7.5 Hz, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.20 - 4.33 (m, 1 H), 5.60 (dd, J=12.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.58 (dd, J=12.7, 2.5 Hz, 1 H), 7.36 (td, J=9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.57 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.64 (td, J=8.7, 5.8 Hz, 1 H), 10.45 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.93 min. m/z : 400 (M-H)⁻ Masa exacta: 401.0.

Compuesto 53: (3^{*}S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



20

A una solución de 3-bromo-1-metil-4-[[1^{*}S]-1-metilalil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (3.5 g, 10 mmol) en DMA (200 mL), en un tubo resistente a la presión, purgado con nitrógeno, se añadió la base de Hunig (1.89 mL, 0.75 g/mL, 11.0 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (0.76 g, 1.49 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 10 minutos a 140 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl (ac., 0.5 M, 150 mL). La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), concentraron y el residuo (8 g) se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano, desde un 0 hasta un 40%). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. Esto se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar (3^{*}S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (640 mg) como un sólido blanco. Método B; TR: 0.74 min. m/z : 269 (M-H)⁻ Masa exacta: 270.1.

25

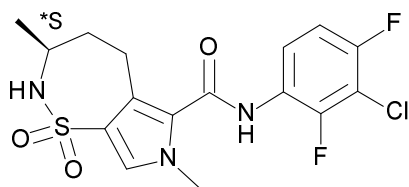
30

Se disolvió (3^{*}S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (400 mg, 1.48 mmol) en MeOH (40 mL). Se añadió Pd/C (al 10%) (157 g, 0.15 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite. El filtrado se evaporó a sequedad para

obtener (3S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (360 mg) como un polvo blanco.

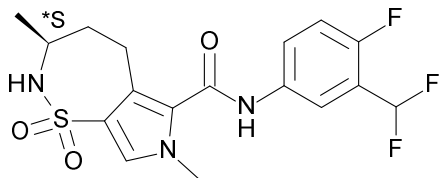
5 A una solución de (3S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (72 mg) y 4-amino-2-trifluorometilpiridina (51 mg, 0.32 mmol) en THF (5 mL), se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1.06 mL, 1 M en THF, 1.06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl (sat., ac., 5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **53** (60 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.29 - 1.42 (m, 1 H), 1.79 - 1.89 (m, 1 H), 2.80 - 2.91 (m, 1 H), 2.94 - 3.05 (m, 1 H), 3.56 - 3.67 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 7.04 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.86 (dd, J=5.6, 2.0 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.94 (s a, 1 H); Método D; TR: 1.63 min. m/z : 403 (M+H)⁺ Masa exacta: 402.1.

Compuesto **54**: (3^{*}S)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



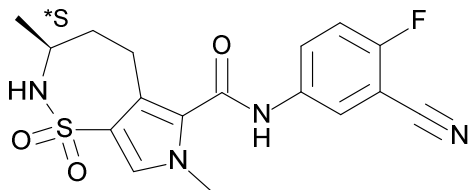
15 El compuesto **54** (24 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **53**, utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de 4-amino-2-trifluorometilpiridina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.38 (q, J=12.4 Hz, 1 H), 1.87 (dd a, J=14.1, 6.6 Hz, 1 H), 2.76 - 2.89 (m, 1 H), 3.12 (dd a, J=15.5, 6.6 Hz, 1 H), 3.56 - 3.68 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 7.02 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.35 (td, J=9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.65 (td, J=8.8, 5.8 Hz, 1 H), 10.18 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.94 min. m/z : 402 (M-H)⁻ Masa exacta: 403.1.

Compuesto **55**: (3^{*}S)-N-(difluorometil)-4-fluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



25 El compuesto **55** (55 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **53**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 4-amino-2-trifluorometilpiridina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.36 (q, J=12.3 Hz, 1 H), 1.85 (dd a, J=13.9, 6.4 Hz, 1 H), 2.76 - 2.90 (m, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 1 H), 3.57 - 3.74 (m, 4 H), 7.01 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=54.4 Hz, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.74 - 7.86 (m, 1 H), 8.06 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H); Método B; TR: 0.91 min. m/z : 400 (M-H)⁻ Masa exacta: 401.1.

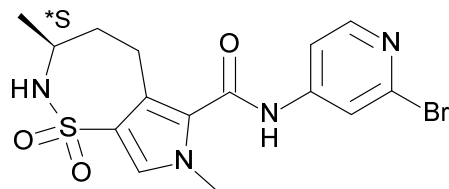
Compuesto **56**: (3^{*}S)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



30 El compuesto **56** (53 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **53**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 4-amino-2-trifluorometilpiridina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H),

1.35 (c a, J=12.5 Hz, 1 H), 1.84 (dd a, J=14.1, 6.4 Hz, 1 H), 2.78 - 2.89 (m, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 1 H), 3.56 - 3.66 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 7.02 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.95 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.7 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1 H), 10.59 (s, 1 H); Método B; TR: 0.84 min. m/z : 375 (M-H)⁻ Masa exacta: 376.1.

Compuesto 57: (3*S)-N-(2-bromo-4-piridil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.

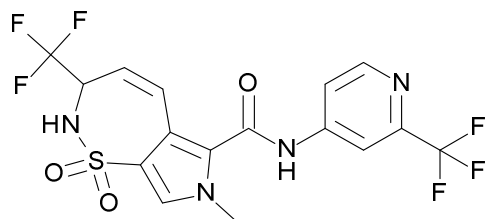


5

El compuesto **57** (25 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **53**, utilizando 4-amino-2-bromopiridina en lugar de 4-amino-2-trifluorometilpiridina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.35 (q, J=12.3 Hz, 1 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 2.79 - 2.89 (m, 1 H), 2.91 - 3.00 (m, 1 H), 3.55 - 3.67 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 7.04 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.61 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 10.78 (s, 1 H); Método B; TR: 0.84 min. m/z : 411 (M-H)⁻ Masa exacta: 412.0.

10

Compuesto 58: 7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluorometil)-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.

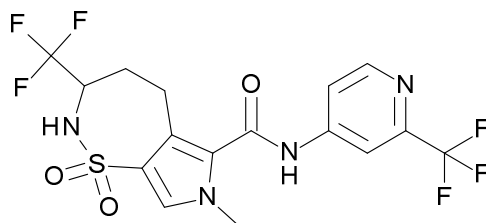


Se disolvieron 7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (200 mg) y 4-amino-2-trifluorometilpiridina (102 mg, 0.62 mmol) en THF (4 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (1.85 mL, 1 M, 1.85 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac., 5 mL) y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **58** (10 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.78 (s, 3 H), 4.89 (dd a, J=11.1, 8.2 Hz, 1 H), 5.82 (dd, J=12.2, 3.0 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J=12.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.89 (dd, J=5.5, 2.0 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 8.67 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 11.27 - 11.32 (m, 1 H); Método D; TR: 1.76 min. m/z : 455 (M+H)⁺ Masa exacta: 454.1.

15

20

Compuesto 59: 7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluorometil)-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



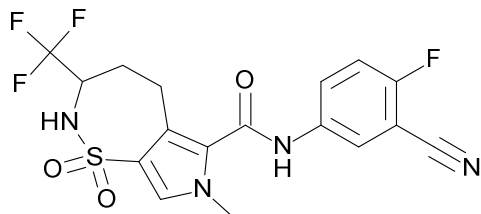
25

El compuesto **59** (118 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **47**, utilizando 4-amino-2-trifluorometilpiridina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.64 (q, J=12.2 Hz, 1 H), 2.06 - 2.15 (m, 1 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 3.13 - 3.29 (m, 1 H), 3.68 - 3.80 (m, 3 H), 4.20 - 4.32 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.87 (dd, J=5.5, 2.0 Hz, 1 H), 8.07 (d a, J=9.9 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.66 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 11.03 (s, 1 H); Método D; TR: 1.75 min. m/z : 457 (M+H)⁺ Masa exacta: 456.1. Esta mezcla racémica se separó en los enantiómeros **59a** y **59b**

30

mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH con un 0.4% de iPrNH₂). Método H; tr: **59a**:1.65 min, **59b**: 2.36 min.

Compuesto 60: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.

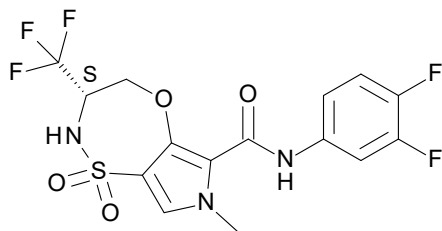


5

El compuesto **60** (139 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **47**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.59 - 1.70 (m, 1 H), 2.06 - 2.16 (m, 1 H), 2.84 - 2.96 (m, 1 H), 3.10 - 3.21 (m, 1 H), 3.66 - 3.78 (m, 3 H), 4.19 - 4.32 (m, 1 H), 7.51 - 7.58 (m, 2 H), 7.96 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1 H), 10.61 - 10.71 (m, 1 H); Método D; TR: 1.73 min. m/z : 429 (M-H)⁻ Masa exacta: 430.1. Esta mezcla racémica se separó en los enantiómeros **60a** y **60b** mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH con un 0.4% de iPrNH₂). Método I, tr: **60a**: 1.16 min, **60b**: 1.61 min.

10

Compuesto 61: (3*S*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-pirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



15

Se disolvieron 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (250 mg) y clorhidrato de (2*S*)-2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (153 mg, 0.93 mmol) en piridina (2 mL) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[[1*S*]-2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (254 mg).

20

Se disolvieron 3-fluoro-1-metil-4-[[1*S*]-2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (254 mg) y 3,4-difluoroanilina (0.071 mL, 0.7 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (2.8 mL, 1 M en THF, 2.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl (sat., ac., 50 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc:EtOH 3:1 para proporcionar *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1*S*]-2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida (198 mg). Método B; TR: 0.91 min. m/z : 446 (M+H)⁺ Masa exacta: 445.1.

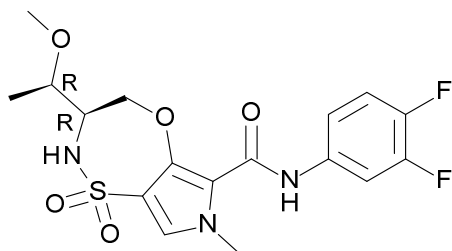
25

Se disolvieron *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1*S*]-2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida (198 mg) y fluoruro de cesio (173 mg, 1.14 mmol) en DMF (5 mL) y se calentó durante toda la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **61** (15 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.83 (s, 3 H), 4.29 (dd, J=12.7, 9.4 Hz, 1 H), 4.49 - 4.62 (m, 1 H), 4.91 (dd, J=13.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.86 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H); Método B; TR: 0.99 min. m/z : 426 (M+H)⁺ Masa exacta: 425.1.

30

Compuesto 62: (3*R*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-[(1*R*)-1-metoxietil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.

35



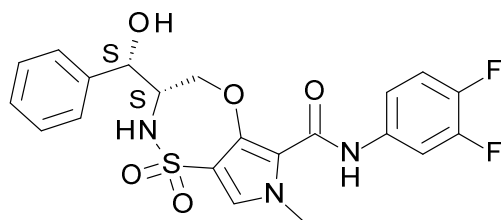
5 Se disolvieron 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (250 mg), *O*-metil-L-treonina (119 mg, 0.89 mmol) y la base de Hunig (0.46 mL, 2.68 mmol) en DCM (5 mL) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se colocó directamente en un cartucho de sílice y se aplicó un gradiente desde heptano hasta EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0.1 para proporcionar ácido (2*S*,3*R*)-2-[[5-(*o*-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-il)sulfonilamino]-3-metoxibutanoico como un polvo blanquecino (310 mg).

10 Se disolvieron ácido (2*S*,3*R*)-2-[[5-(*o*-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-il)sulfonilamino]-3-metoxibutanoico (310 mg) y 3,4-difluoroanilina (86 μ L, 0.85 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (4.23 mL, 1 M en THF, 4.23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl (sat., ac., 50 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0.1 para proporcionar ácido (2*S*,3*R*)-2-[[5-[[3,4-difluorofenil]carbamoil]-4-fluoro-1-metilpirrol-3-il]sulfonilamino]-3-metoxibutanoico como un polvo blanquecino (324 mg).

15 Se disolvió ácido (2*S*,3*R*)-2-[[5-[[3,4-difluorofenil]carbamoil]-4-fluoro-1-metilpirrol-3-il]sulfonilamino]-3-metoxibutanoico en THF (10 mL), se añadió una solución de hidruro de aluminio y litio (1.44 mL, 1 M en THF, 1.44 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió sulfato de sodio decahidratado (348 mg, 1.08 mmol) y a continuación Na₂SO₄. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc:EtOH 3:1 para proporcionar *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-4-[[[(1*R*,2*R*)-1-(hidroximetil)-2-metoxipropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (50 mg).

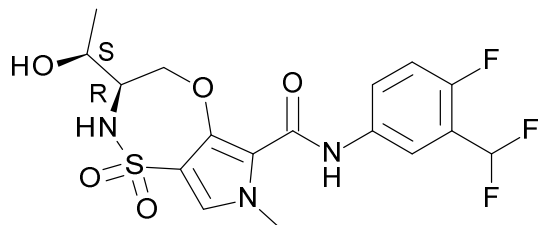
20 Se disolvió *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-4-[[[(1*R*,2*R*)-1-(hidroximetil)-2-metoxipropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (50 mg) en DMF (5 mL). Se añadió fluoruro de cesio (70 mg, 0.46 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se colocó directamente en un cartucho de sílice y se aplicó un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **62** (23.9 mg) como un polvo blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.77 (dd a, J=7.9, 3.3 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.00 (dd, J=12.5, 9.0 Hz, 1 H), 4.70 (dd, J=12.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 2 H), 7.51 - 7.62 (m, 1 H), 7.86 (ddd, J=13.3, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H); Método B; TR: 0.99 min. m/z : 416 (M+H)⁺ Masa exacta: 415.1.

Compuesto **63**: (3*S*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-[(*S*)-hidroxi(fenil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



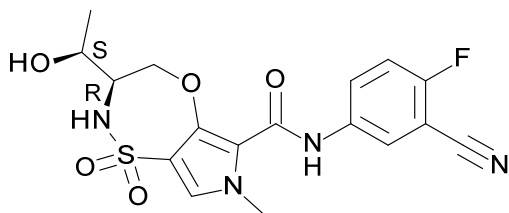
30 El compuesto **63** (32.7 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando (1*S*,2*S*)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol en lugar de DL-alaninol. El cierre del anillo se logró tras calentar durante toda la noche a 100 °C en DMF y el compuesto **63** se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.80 (s, 3 H), 3.85 - 3.96 (m, 1 H), 4.01 (dd, J=12.4, 9.1 Hz, 1 H), 4.72 (d a, J=11.9 Hz, 1 H), 4.86 (t, J=4.3 Hz, 1 H), 5.67 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 7.31 - 7.48 (m, 8 H), 7.79 - 7.90 (m, 1 H), 9.44 (s, 1 H); Método B; TR: 0.98 min. m/z : 462 (M-H)⁻ Masa exacta: 463.1.

Compuesto 64: (3*R*)-*N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



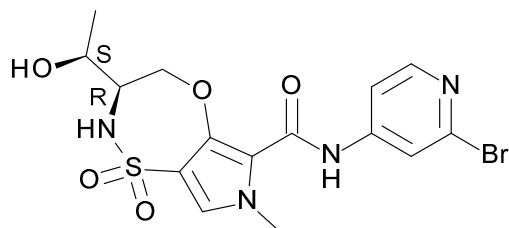
5 El compuesto **64** (124.8 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **35**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina y se calentó durante toda la noche a 100 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 3.55 - 3.67 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.99 (dd, J=12.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.89 (dd, J=12.8, 1.8 Hz, 1 H), 5.05 (s a, 1 H), 7.21 (t, J=54.4 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=9.5 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.61 (s a, 1 H), 7.82 (dt, J=8.1, 4.1 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H), 9.41 - 9.51 (m, 1 H); Método B; TR: 0.87 min. m/z : 432 (M-H)⁻ Masa exacta: 433.1.

10 Compuesto 65: (3*R*)-*N*-[3-ciano-4-fluorofenil]-3-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



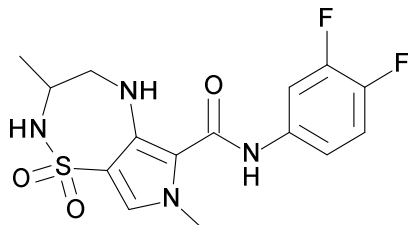
15 El compuesto **65** (29.2 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **64**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.41 (t a, J=8.0 Hz, 1 H), 3.61 (s a, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.97 (dd, J=12.9, 9.1 Hz, 1 H), 4.88 - 4.96 (m, 1 H), 5.06 (s a, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.51 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.64 (s a, 1 H), 8.05 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H); Método B; TR: 0.81 min. m/z : 407 (M-H)⁻ Masa exacta: 408.1.

Compuesto 66: (3*R*)-*N*-(2-bromo-4-piridil)-3-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



20 El compuesto **66** (82.9 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **64**, utilizando 4-amino-2-bromopiridina en lugar de 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.34 - 3.46 (m, 1 H), 3.56 - 3.66 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.01 (dd, J=12.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.92 (dd, J=12.7, 1.9 Hz, 1 H), 5.07 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.61 - 7.70 (m, 1 H), 7.72 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.65 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.75 min. m/z : 443 (M-H)⁻ Masa exacta: 444.0.

25

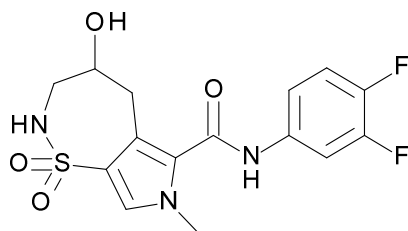
Compuesto 67: *N*-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*][1,2,5]tiadiazepino-6-carboxamida.

5 Se disolvió el éster *n*-2-aminopropílico y 1,1-dimetilético del ácido carbámico (850 mg, 4.64 mmol) en DCM (20 mL). Se añadió la base de Hunig (1.92 mL, 11.1 mmol) y a continuación se añadió 4-clorosulfonyl-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 50% de EtOAc en heptano a lo largo de 15 volúmenes de columna. Las fracciones con el producto se concentraron al vacío para proporcionar 4-[[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-metiletil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1.3 mg) como un polvo blanco.

10 Se disolvió 4-[[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-metiletil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1.3 g) en 1,4-dioxano (15 mL). Se añadió HCl (8 mL, 4 M en dioxano, 31.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto precipitado se separó por filtración y se secó al vacío para proporcionar el clorhidrato de 4-[[2-(2-amino-1-metiletil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1 g) como un sólido blanco. Método B; TR: 0.50 min. m/z : 208 (M+H)⁺ Masa exacta: 307.1.

15 Se disolvieron el clorhidrato de 4-[[2-(2-amino-1-metiletil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (539 mg) y 3,4-difluoroanilina (0.19 mL, 1.88 mmol) en THF (20 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (7.8 mL (1 M en THF), 7.8 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se desactivó con NH₄Cl (sat., 15 mL). La mezcla de reacción se diluyó con 2-MeTHF y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó añadiendo DIPE, se separó por filtración y se secó al vacío para proporcionar 4-[[2-(2-amino-1-metiletil)sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida (500 mg) como un sólido de color café pálido.

25 Se introdujeron 4-[[2-(2-amino-1-metiletil)sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida (200 mg), agua (15 mL) y 1,4-dioxano (3 mL) en un vial de microondas. Se tapó el vial y la mezcla se irradió a 150 °C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con HCl (ac., 1 M). La mezcla se extrajo con DCM, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar el compuesto 67 (16 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 2.80 (dd, *J*=14.1, 8.5 Hz, 1 H), 3.39 (dd, *J*=13.7, 1.6 Hz, 1 H), 3.48 - 3.60 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 5.45 (s a, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.31 - 7.35 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 1 H), 7.78 (ddd, *J*=13.4, 7.4, 2.2 Hz, 1 H), 10.45 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.91 min. m/z : 369 (M-H)⁻ Masa exacta: 370.1.

Compuesto 68: *N*-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiadiazepino-6-carboxamida.

35 Se añadieron 1-penten-4-ino (6.2 g) e isocianoacetato de etilo (35.3 g, 297 mmol) disueltos en dioxano (100 mL) gota a gota a una suspensión de carbonato de plata (3.88 g, 14.1 mmol) en dioxano (200 mL) entre 80 y 90 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano a lo largo de 10 volúmenes de columna para proporcionar 3-alil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (15.7 g) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 3.48 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H), 4.22 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 4.93 - 4.98 (m, 1 H),

4.98 - 5.06 (m, 1 H), 5.93 (ddt, J=16.9, 10.1, 6.6, 6.6 Hz, 1 H), 6.01 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 6.88 (t, J=2.9 Hz, 1 H), 11.51 (s a, 1 H); Método D; TR: 1.83 min. m/z : 180 (M+H)⁺ Masa exacta: 179.1.

5 Se disolvieron 3-alil-1-*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (15.7 g) y yoduro de metilo (14.3 g, 100 mmol) en DMF (150 mL) y se agitaron en un baño de hielo. Se añadió NaH (4.37 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 109 mmol) en porciones durante 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió otra cantidad de NaH (2.27 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 56.8 mmol) en porciones y después yoduro de metilo (7.19 g, 50.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora en un baño de hielo. La mezcla de reacción se desactivó con etanol (10 mL) y se diluyó con agua (500 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano a lo largo de 10 volúmenes de columna para proporcionar 3-alil-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (13.2 g) como un aceite amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.45 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.21 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.93 - 5.04 (m, 2 H), 5.86 - 5.97 (m, 2 H), 6.97 (d, J=2.4 Hz, 1 H); Método D; TR: 2.07 min. m/z : 194 (M+H)⁺ Masa exacta: 193.1.

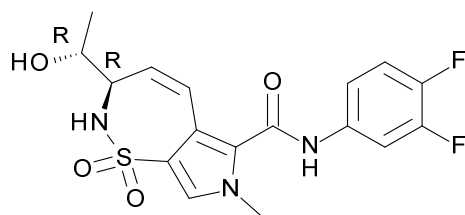
15 Se añadió tetróxido de osmio (2.43 g, 2.5 % en *t*-butanol, 0.239 mmol) a 3-alil-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1156 mg, 5.982 mmol) en ACN (50 mL) y se agitó 10 minutos. Se añadió agua (10 mL) y a continuación 4-clorobenzoato de benciloxicarbonilamino (1.83 g, 5.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y a continuación se desactivó con K₂S₂O₅ (ac., sat., 10 mL), se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano a lo largo de 10 volúmenes de columna para proporcionar 3-[3-(benciloxicarbonilamino)-2-hidroxiopropil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1.25 g) como un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.67 (dd, J=14.0, 7.2 Hz, 1 H), 2.81 - 2.96 (m, 2 H), 3.00 - 3.08 (m, 1 H), 3.60 - 3.75 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.19 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.57 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 6.01 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.06 (t a, J=5.6 Hz, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 5 H); Método D; TR: 1.76 min. m/z : 361 (M+H)⁺ Masa exacta: 360.1.

25 Se disolvió 3-[3-(benciloxicarbonilamino)-2-hidroxiopropil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (920 mg) en EtOH (100 mL). Se añadió Pd/C (al 10%) (100 g, 0.094 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 3-(3-amino-2-hidroxiopropil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (549 mg) como un aceite. Método D; TR: 1.00 min. m/z : 227 (M+H)⁺ Masa exacta: 226.1.

30 Se añadió ácido clorosulfónico (2.06 g, 17.7 mmol) disuelto en diclorometano (10 mL) a 3-(3-amino-2-hidroxiopropil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (500 mg) en DCM (25 mL) en un baño de hielo y se agitó durante 1 hora. Se añadió ACN (150 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió Na₂CO₃ (2.58 g, 24.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 hora. Se añadió Na₂CO₃ (2.58 g, 24.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 2 horas más. Se añadieron 5 g de Na₂CO₃ y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (5 mL), se filtró y se sometió a cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano a lo largo de 10 volúmenes de columna para proporcionar 4-hidroxi-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de etilo (51 mg) como una resina transparente.

40 Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1.4 mL, 1 M en THF, 1.4 mmol) a una solución de 4-hidroxi-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de etilo (51 mg) y 3,4-difluoroanilina (40 mg, 0.31 mmol) en THF (10 mL) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac., 25 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones con el producto se concentraron y el residuo se disolvió en metanol (5 mL) y se añadió agua hasta que el producto cristalizó. El compuesto **68** (15.5 mg) se separó por filtración como unos cristales de color beige y se secó al vacío a 50 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.92 - 3.09 (m, 2 H), 3.21 - 3.27 (m, 2 H), 3.49 - 3.59 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 5.06 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.34 (t a, J=6.7 Hz, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 3 H), 7.82 - 7.90 (m, 1 H), 10.48 (s, 1 H); Método D; TR: 1.76 min. m/z : 372 (M+H)⁺ Masa exacta: 371.1; PF: 229.0 °C.

Compuesto 69: (3*R*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-[(1*R*)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



A una solución del éster metílico de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-treonina (10 g, 42.9 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se añadió 2-metoxipropeno (8.22 mL, 85.7 mmol) y ácido canforsulfónico (100 mg, 0.43 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la reacción se desactivó con Et₃N (5 mL) y los disolventes orgánicos se eliminaron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, desde un 0 hasta un 15% de EtOAc en heptanos) proporcionó (4*S*,5*R*)-2,2,5-trimetiloxazolidino-3,4-dicarboxilato de *O*3-*tert*-butilo y *O*4-metilo (10.5 g) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.25 - 1.54 (m, 18 H), 3.66 - 3.72 (m, 3 H), 3.86 - 3.91 (m, 1 H), 4.06 - 4.13 (m, 1 H) (rotámeros).

A una solución agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (27.4 g, 76.7 mmol) en THF (77 mL) a 0 °C se añadió KO^tBu (8.39 g, 74.8 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante una hora más a la misma temperatura antes de su uso. A una solución agitada de (4*S*,5*R*)-2,2,5-trimetiloxazolidino-3,4-dicarboxilato de *O*3-*tert*-butilo y *O*4-metilo (10.5 g, 38.42 mmol) en CH₂Cl₂ (125 mL) se añadió DIBAL-H (1 M en hexanos, 77 mL) gota a gota durante 1 hora a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas más a la misma temperatura, se añadió la suspensión del iluro en THF gota a gota durante 40 minutos. Después de 15 minutos más, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y, después de 3 horas más a la misma temperatura, la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C. Después de 14 horas más a la misma temperatura, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (50 mL), a continuación con HCl acuoso (ac., 1 M, 150 mL) y se separaron las fases. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (4 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 X 250 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (desde un 1 hasta un 23% de EtOAc en heptano) sobre gel de sílice para proporcionar (4*R*,5*R*)-2,2,5-trimetil-4-viniloxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (4.5 g). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (d, J=6.0 Hz, 3 H), 1.36 - 1.49 (m, 9 H), 1.49 - 1.53 (m, 3 H), 1.57 - 1.63 (m, 3 H), 3.72 (s a, 1 H), 3.78 - 3.89 (m, 1 H), 5.08 - 5.29 (m, 2 H), 5.44 - 5.92 (m, 1 H).

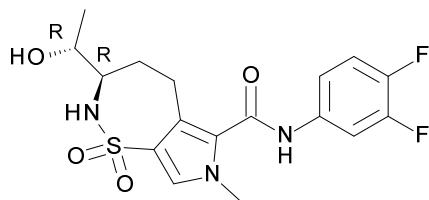
Se disolvió (4*R*,5*R*)-2,2,5-trimetil-4-viniloxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (4.5 g) en éter dietílico (150 mL) y se añadió HCl (47 mL, 4 M en dioxano, 186 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó añadiendo éter dietílico y se concentró a sequedad. A este residuo se añadió una solución premezclada de 4.7 mL de H₂O en 47 mL de HCl 4 M en dioxano enfriado hasta 0 °C utilizando un baño de hielo/agua y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas dejando que se calentara hasta temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con tolueno (50 mL) y se concentró a sequedad a presión reducida. A continuación, se añadió tolueno (3 X 50 mL) al residuo para formar un azeótropo con el fin de eliminar todas las trazas de agua para obtener clorhidrato de (2*R*,3*R*)-3-aminopent-4-en-2-ol (3.35 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 3.32 - 3.48 (m, 1 H), 3.62 - 3.78 (m, 1 H), 5.22 - 5.50 (m, 2 H), 5.80 (ddd, J=17.3, 10.5, 7.9 Hz, 1 H), 8.16 (s a, 3 H).

Se disolvió 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (2.12 g) en DCM (200 mL) y se añadieron (2*R*,3*R*)-3-aminopent-4-en-2-ol (3.35 g, 32.1 mmol) y la base de Hunig (13.9 mL, 80.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac., 40 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un residuo de color café que se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptanos, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar 3-bromo-4-[[[(1*R*)-1-[(1*R*)-1-hidroxi-etil]alil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (2.60 g) como un polvo blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 (d, J=6.0 Hz, 3 H), 3.55 - 3.67 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.57 - 4.77 (m, 1 H), 4.97 - 5.10 (m, 2 H), 5.71 (ddd, J=17.3, 10.5, 5.7 Hz, 1 H), 7.35 (s a, 1 H), 7.70 (s, 1 H); Método B; TR: 0.70 min. m/z : 379 (M-H)⁺ Masa exacta: 380.0.

A una solución de 3-bromo-4-[[[(1*R*)-1-[(1*R*)-1-hidroxi-etil]alil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (600 mg) en DMA (5 mL) purgada con nitrógeno, se añadió la base de Hunig (0.3 mL, 1.73 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (0.16 g, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 5 minutos a 140 °C. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (60 mL) y se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μm, 30x250 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar (3*R*)-3-[[[(1*R*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol-3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (160 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.4 Hz, 3 H) 3.73 - 3.87 (m, 6 H) 3.87 - 3.93 (m, 1 H) 4.09 (s a, 1 H) 4.94 (d a, J=4.0 Hz, 1 H) 5.93 (dd, J=12.8, 2.6 Hz, 1 H) 7.17 (dd, J=12.9, 2.8 Hz, 1 H) 7.31 (s a, 1 H) 7.69 (s, 1 H); Método B; TR: 0.60 min. m/z : 299 (M-H)⁺ Masa exacta: 300.1.

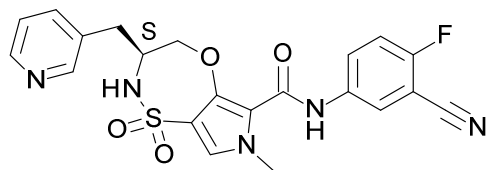
Se disolvieron (3*R*)-3-[(1*R*)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (160 mg) y 3,4-difluoroanilina (76 mg, 0.59 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (2.4 mL, 1 M en THF, 2.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 3,4-difluoroanilina (21 mg, 0.16 mmol) y a continuación bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 mL, 1 M en THF, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió NH₄Cl (sat., ac., 5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice dos veces (acetato de etilo en heptano, desde un 0 hasta un 100%) y a continuación HPLC prep. (Hypersyl C18 BDS-3µm, 100 x 4.6 mm), fase móvil (NH₄HCO₃ al 0.2% en agua, ACN) para proporcionar el compuesto **69** (68 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.85 - 3.94 (m, 1 H), 4.11 (s a, 1 H), 4.92 (s a, 1 H), 5.81 (dd, J=12.7, 2.5 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J=12.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.22 (s a, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.82 - 7.88 (m, 1 H), 10.74 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.79 min. m/z : 396 (M-H)⁻ Masa exacta: 397.1.

Compuesto 70: (3*R*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-[(1*R*)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



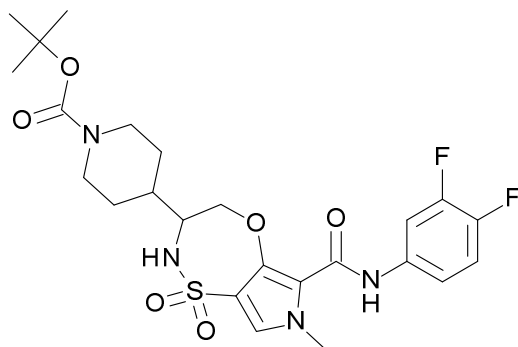
El compuesto **69** (32 mg) se disolvió en MeOH (40 mL). Se añadió Pd/C (al 10%) (24 g, 0.022 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener un residuo blanco que se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar el compuesto **70** (23 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.04 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.44 (q, J=12.1 Hz, 1 H), 1.90 (dd a, J=14.1, 6.6 Hz, 1 H), 2.78 (t a, J=13.2 Hz, 1 H), 3.02 (dd a, J=15.3, 5.4 Hz, 1 H), 3.38 - 3.48 (m, 1 H), 3.63 - 3.73 (m, 4 H), 4.61 (d a, J=3.7 Hz, 1 H), 6.69 (d a, J=8.6 Hz, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 3 H), 7.81 - 7.89 (m, 1 H), 10.48 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.79 min. m/z : 398 (M-H)⁻ Masa exacta: 399.1

Compuesto 71: (3*S*)-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **71** (11.2 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **38**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.66 - 2.76 (m, 1 H) 2.88 (dd, J=14.1, 4.8 Hz, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.86 - 3.98 (m, 1 H) 4.03 (dd, J=12.7, 9.1 Hz, 1 H) 4.67 (d a, J=12.3 Hz, 1 H) 7.37 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 2 H) 7.68 - 7.81 (m, 2 H) 7.99 - 8.04 (m, 1 H) 8.18 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H) 8.45 - 8.50 (m, 2 H) 9.55 (s, 1 H); Método B; TR: 0.85 min. m/z : 456 (M+H)⁺ Masa exacta: 455.1.

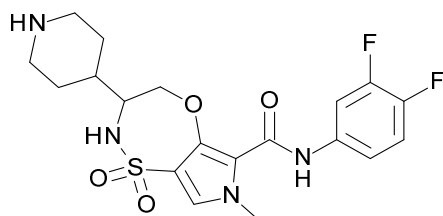
Compuesto 72: 4-[6-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



5 A una solución enfriada (-78 °C) de 4-(1-amino-2-metoxi-2-oxoetil)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g) en THF (50 mL) se añadió gota a gota hidruro de aluminio y litio (3.56 mL, 1 M en THF, 3.562 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó además a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió cuidadosamente sulfato de sodio decahidratado (1.72 g, 5.34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió Na₂SO₄ y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de MeOH/NH₃ (90/10) en DCM a lo largo de 10 volúmenes de columna. Las fracciones con el producto se concentraron al vacío para proporcionar 4-(1-amino-2-hidroxietil)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (513 mg) como un aceite.

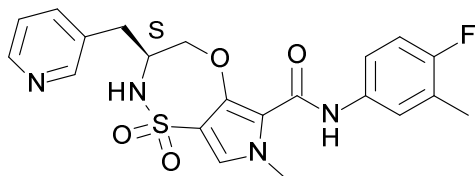
15 El compuesto **72** (127 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando 4-(1-amino-2-hidroxietil)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de DL-alaninol y calentando 6 horas a 110 °C en lugar de 2 horas a 140 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12 - 1.27 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H), 1.71 (t a, *J*=12.7 Hz, 3 H), 2.67 (s a, 2 H), 3.47 - 3.55 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.90 - 4.05 (m, 2 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 4.71 (d, *J*=10.9 Hz, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 2 H), 7.62 (d, *J*=9.7 Hz, 1 H), 7.85 (ddd, *J*=13.2, 7.4, 2.4 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H); Método B; TR: 1.13 min. m/z : 539 (M-H)⁻ Masa exacta: 540.2.

Compuesto **73**: N-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(4-piperidil)-3,4-dihidro-2H-pirroló[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



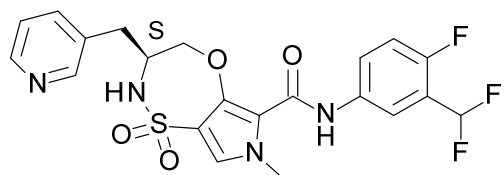
20 El compuesto **72** (119 mg) se suspendió en DCM (5 mL). Se añadió TFA (0.25 mL, 3.30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se lavó con una solución de NHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones del producto para proporcionar el compuesto **73** (21 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 - 1.25 (m, 2 H), 1.51 - 1.71 (m, 3 H), 1.75 (s, 1 H), 2.34 - 2.45 (m, 2 H), 2.89 - 2.97 (m, 2 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 3.80 - 3.85 (m, 3 H), 3.95 (dd, *J*=12.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.72 (dd, *J*=12.9, 1.9 Hz, 1 H), 7.36 - 7.57 (m, 4 H), 7.86 (ddd, *J*=13.2, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 9.34 - 9.48 (m, 1 H); Método B; TR: 0.72 min. m/z : 441 (M+H)⁺ Masa exacta: 440.1.

Compuesto **74**: (3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-3,4-dihidro-2H-pirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



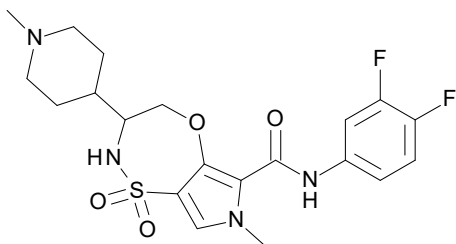
5 El compuesto **74** (29 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **38**, utilizando 4-fluoro-3-metilaniлина en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 2.66 - 2.75 (m, 1 H), 2.85 - 2.92 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.93 (s a, 1 H), 3.99 - 4.11 (m, 1 H), 4.67 (dd, J=12.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.10 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=7.7, 5.1 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.49 (d a, J=4.6 Hz, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 2 H), 8.46 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H); Método B; TR: 0.91 min. m/z : 445 (M+H)⁺ Masa exacta: 444.1.

10 Compuesto **75**: (3S)-N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-7-metil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-3,4-dihidro-2H-pirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



15 El compuesto **75** (5 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **38**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.65 - 2.76 (m, 1 H), 2.87 (dd a, J=14.3, 4.8 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.93 (s a, 1 H), 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 4.65 (dd, J=12.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.20 (t, J=48.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.70 - 7.83 (m, 3 H), 8.02 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H); Método B; TR: 0.90 min. m/z : 481 (M+H)⁺ Masa exacta: 480.1.

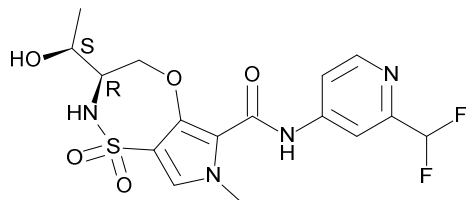
Compuesto **76**: N-(3,4-difluorofenil)-7-metil-3-(1-metil-4-piperidil)-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



20 El compuesto **73** (109 mg) se disolvió en MeOH (1 mL) y DCE (2 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se añadió formaldehído (22 μL, 1.09 g/mL, 0.297 mmol) y a continuación cianoborohidruro de sodio (33 mg, 0.50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre NaOH (ac., 1M) y Me-THF. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de una sol. de DCM/NH₃ en MeOH (90/10) en DCM a lo largo de 10 volúmenes de columna. Las fracciones con el producto se concentraron al vacío. El producto se cristalizó en agua:MeOH para proporcionar el compuesto **76** (51 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 - 1.47 (m, 3 H), 1.64 - 1.83 (m, 4 H), 2.09 - 2.16 (m, 3 H), 2.71 - 2.84 (m, 2 H), 3.39 - 3.53 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.95 (dd, J=12.9, 9.1 Hz, 1 H), 4.73 (dd, J=13.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.36 - 7.53 (m, 3 H), 7.58 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 7.86 (ddd, J=13.2, 7.4, 2.5 Hz, 1 H), 9.38 - 9.43 (m, 1 H); Método B; TR: 0.75 min. m/z : 455 (M+H)⁺ Masa exacta: 454.1.

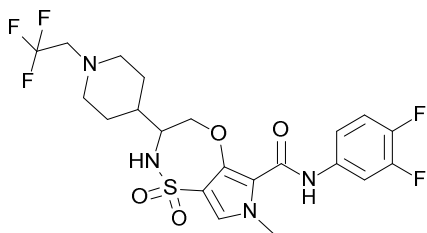
25

Compuesto **77**: (3*R*)-*N*-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-[(1*S*)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



5 El compuesto **77** (72.7 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **64**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.12 (s, 1 H), 3.85 (tdd, J=9.2, 9.2, 4.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.19 (quin, J=6.1 Hz, 1 H), 4.35 (dd, J=13.0, 8.8 Hz, 1 H), 4.90 (dd, J=13.0, 2.4 Hz, 1 H), 5.18 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 6.62 (t, J=55.5 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.71 - 7.73 (m, 1 H), 7.74 - 7.75 (m, 1 H), 8.53 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.05 (s, 1 H); Método B; TR: 0.71 min. m/z: 415 (M-H)⁺ Masa exacta: 416.1.

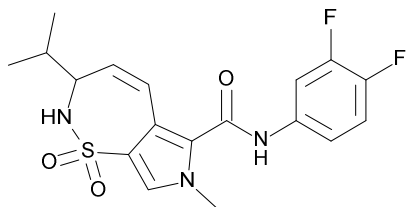
10 Compuesto **78**: *N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



15 En un vial de microondas se introdujeron el compuesto **73** (50 mg, 0.11 mmol), triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (34 mg, 0.11 mmol), K₂CO₃ (19 mg, 0.14 mmol) en acetona (1 mL). Se tapó el vial y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano a lo largo de 10 volúmenes de columna. Las fracciones con el producto se concentraron al vacío. El producto se purificó añadiendo DIPE, se separó por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto **78** (38 mg) como un sólido blanco.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 - 1.44 (m, 2 H), 1.44 - 1.54 (m, 1 H), 1.64 - 1.76 (m, 2 H), 2.20 - 2.36 (m, 2 H), 2.89 - 2.98 (m, 2 H), 3.05 - 3.20 (m, 2 H), 3.42 - 3.56 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 4.68 - 4.76 (m, 1 H), 7.36 - 7.51 (m, 3 H), 7.59 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 7.86 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 9.38 - 9.43 (m, 1 H); Método D; TR: 2.06 min. m/z: 521 (M+H)⁺ Masa exacta: 522.1.

Compuesto **79**: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-isopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



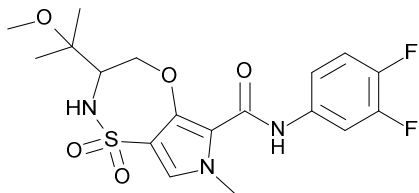
25 Se disolvió 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (2 g, 6.32 mmol) en DCM (100 mL). A esto se añadió la base de Hunig (4.36 mL, 25.3 mmol). A esto se añadió 4-metil-1-penten-3-amina (1.71 g, 12.6 mmol) en DCM (100 mL). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche, se concentró al vacío y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 100:0) para proporcionar 3-bromo-4-(1-isopropilalilsulfamoi)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1.88 g) como un polvo beige que se utilizó tal cual. Método B; TR: 0.98 min. m/z: 379 (M+H)⁺ Masa exacta: 378.0.

30

Se agitó 3-bromo-4-(1-isopropilalilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1.70 g, 4.48 mmol) y TEA (0.62 mL, 0.73 g/mL, 4.48 mmol) en DMF (10 mL) y se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (458 mg, 0.90 mmol) y se siguió agitando y purgando durante 5 minutos más. La mezcla se calentó con irradiación de microondas hasta 100 °C durante 75 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de dicalite y se lavó con 150 mL de EtOAc. A continuación, el filtrado se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 100:0) para proporcionar una mezcla de 2 isómeros. Esta mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar 3-isopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (203 mg). Método B; TR: 0.88 min. m/z: 299 (M+H)⁺ Masa exacta: 298.1.

Una mezcla de 3-isopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (101 mg, 0.34 mmol) y 3,4-difluoroanilina (49 mg, 0.37 mmol) en THF (5 mL) se trató con LiHMDS (0.64 mL, 1.06 M en THF, 0.68 mmol) y esto se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desactivó con NH₄Cl (ac., sat., 5 mL). A continuación, se añadió salmuera (5 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo utilizando EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos combinados se concentraron al vacío y el crudo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 100:0). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **79** (15 mg) como un polvo blanco intenso (60.3 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.47 - 1.51 (m, 3 H) 1.51 - 1.56 (m, 3 H) 3.20 - 3.24 (m, 1 H) 3.20 - 3.24 (m, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 4.53 - 4.63 (m, 1 H) 6.21 (dd, *J*=12.32, 2.86 Hz, 1 H) 6.49 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H) 7.15 (dd, *J*=12.32, 2.64 Hz, 1 H) 7.76 - 7.89 (m, 2 H) 7.95 - 8.05 (m, 1 H) 8.43 (ddd, *J*=12.87, 7.37, 2.64 Hz, 1 H) 10.23 (s, 1 H); Método D; TR: 1.90 min. m/z: 396 (M+H)⁺ Masa exacta: 395.1. Esta mezcla racémica se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar los compuestos **79a** y **79b**. Método E; TR : **79a**:1.22 min, **79b**: 2.09 min.

Compuesto 80: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-(1-metoxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



Se disolvieron 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (250 mg, 0.89 mmol), ácido 2-amino-3-metoxi-3-metilbutanoico (131 mg, 0.89 mmol) y la base de Hunig (0.46 mL, 0.75 g/mL, 2.68 mmol) en DCM (5 mL) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se colocó directamente en un cartucho de sílice y se aplicó un gradiente desde heptano hasta EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0.02 para proporcionar ácido 2-[(5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-il)sulfonilamino]-3-metoxi-3-metilbutanoico (143 mg).

Se disolvieron ácido 2-[(5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-il)sulfonilamino]-3-metoxi-3-metilbutanoico (143 mg, 0.38 mmol) y 3,4-difluoroanilina (38 µL, 1.29 g/mL, 0.38 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1.88 mL, 1 M en THF, 1.88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl (sat., ac., 5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0.02 para proporcionar ácido 2-[[5-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-4-fluoro-1-metilpirrol-3-il]sulfonilamino]-3-metoxi-3-metilbutanoico (123 mg).

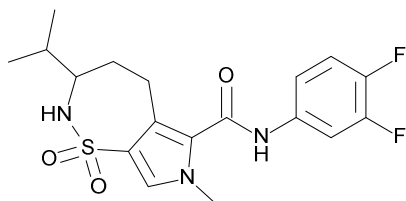
Se disolvió ácido 2-[[5-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-4-fluoro-1-metilpirrol-3-il]sulfonilamino]-3-metoxi-3-metilbutanoico (123 mg, 0.27 mmol) en THF (10 mL) y se añadió LAH (0.27 mL, 1 M en THF, 0.27 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió LAH (0.27 mL, 1 M en THF, 0.27 mmol) y se continuó agitando durante 24 horas. La mezcla de reacción se desactivó con sulfato de sodio decahidratado (128 mg, 0.4 mmol) y después se añadió Na₂SO₄. Después de la filtración y evaporación, se obtuvo un residuo oleoso que se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc:EtOH 3:1 para proporcionar *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-2-metoxi-2-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (17 mg).

Se dispensaron *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-2-metoxi-2-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (17 mg, 0.038 mmol) y fluoruro de cesio (23 mg, 0.15 mmol) en DMF (5 mL) y se calentó hasta 100 °C durante

4 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **80** (6.3 mg) como un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.31 - 1.43 (m, 6 H), 3.19 (s, 3 H), 3.85 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.04 (dd, $J=12.8, 8.8$ Hz, 1 H), 4.82 - 4.93 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 2 H), 7.62 - 7.69 (m, 1 H), 8.81 (s, 1 H); Método B; TR: 1.04 min. m/z: 428 (M-H)⁻ Masa exacta: 429.1.

5

Compuesto **81**: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-isopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



Un matraz de hidrogenación se purgó con nitrógeno y a continuación se introdujo Pd/C (al 10%) (10 mg, 0.0094 mmol). A esto se añadió, en nitrógeno, el compuesto **79** (50 mg, 0.13 mmol) en MeOH (30 mL). A continuación, se agitó la suspensión resultante en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación, la mezcla se filtró sobre un lecho de dicalite bajo un flujo de nitrógeno constante y este lecho se lavó con MeOH (50 mL). El filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 100:0). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y se secaron en un horno a vacío a 55 °C para proporcionar el compuesto **81** (36 mg) como un polvo de color blanco intenso.

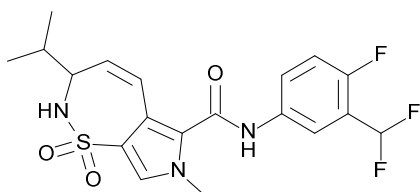
10

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.88 (d, $J=3.74$ Hz, 3 H) 0.90 (d, $J=3.52$ Hz, 3 H) 1.31 - 1.48 (m, 1 H) 1.68 (dq, $J=12.90, 6.56$ Hz, 1 H) 1.79 - 1.95 (m, 1 H) 2.72 - 2.86 (m, 1 H) 2.94 - 3.07 (m, 1 H) 3.18 - 3.29 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 6.90 (d, $J=10.12$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.49 (m, 3 H) 7.78 - 7.92 (m, 1 H) 10.48 (s, 1 H); Método B; TR: 1.03 min. m/z: 396 (M-H)⁻ Masa exacta: 397.1.

15

Compuesto **82**: *N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-isopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.

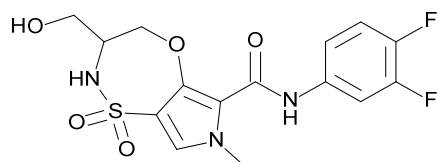
20



El compuesto **82** (70.9 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **79**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.95 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H) 0.98 (d, $J=6.60$ Hz, 3 H) 1.85 - 2.01 (m, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.91 - 3.98 (m, 1 H) 5.70 (dd, $J=12.43, 2.75$ Hz, 1 H) 6.57 (dd, $J=12.43, 2.75$ Hz, 1 H) 7.06 - 7.43 (m, 3 H) 7.58 (s, 1 H) 7.78 - 7.87 (m, 1 H) 8.06 (dd, $J=6.27, 2.53$ Hz, 1 H) 10.75 (s, 1 H); Método B; TR: 1.02 min. m/z: 426 (M-H)⁻ Masa exacta: 427.1.

25

Compuesto **83**: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.

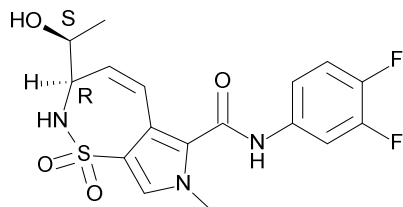


El compuesto **83** (216 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando 2-amino-1,3-propanodiol en lugar de DL-alaninol. El cierre del anillo se logró tras calentar durante toda la noche a 100 °C en DMF y el compuesto **83** se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc:EtOH 3:1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.35 - 3.42 (m, 1 H), 3.56 (dt, $J=10.8, 5.2$ Hz, 1 H), 3.63 - 3.73 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.94 (dd, $J=12.8,$

30

8.8 Hz, 1 H), 4.74 (dd, J=12.7, 1.9 Hz, 1 H), 5.10 (dd, J=6.5, 5.0 Hz, 1 H), 7.36 - 7.50 (m, 3 H), 7.61 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 7.87 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.6 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H); Método B; TR: 0.81 min. m/z: 386 (M-H)· Masa exacta: 387.1.

Compuesto 84: (3*R*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



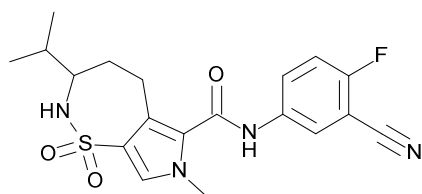
5

Se disolvió 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (10.8 g, 34.1 mmol) en ACN (200 mL) y se añadieron clorhidrato de (2*R*,3*R*)-3-aminopent-4-en-2-ol (4.99 g, 36.2 mmol) y la base de Hunig (14.7 mL, 0.75 g/mL, 85.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar 3-bromo-4-[[[(1*R*)-1-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]alil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (11.4 g) como un polvo blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.53 - 3.63 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.62 (d a, J=5.1 Hz, 1 H), 4.91 - 4.95 (m, 1 H), 4.97 (d, J=0.7 Hz, 1 H), 5.63 - 5.74 (m, 1 H), 7.33 (s a, 1 H), 7.69 (s, 1 H); Método B; TR: 0.68 min. m/z: 379 (M-H)· Masa exacta: 380.0.

A una solución de 3-bromo-4-[[[(1*R*)-1-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]alil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1.10 g, 2.89 mg) en DMF (5 mL) purgada con nitrógeno, se añadió la base de Hunig (0.55 mL, 0.75 g/mL, 3.17 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (147 g, 0.29 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el horno microondas durante 10 minutos a 130 °C. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 50x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar (3*R*)-3-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (380 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.62 - 3.72 (m, 1 H), 3.76 - 3.88 (m, 7 H), 4.98 (d a, J=3.7 Hz, 1 H), 6.07 (dd, J=12.9, 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=12.8, 2.6 Hz, 1 H), 7.49 (s a, 1 H), 7.69 (s, 1 H); Método B; TR: 0.59 min. m/z: 299 (M-H)· Masa exacta: 300.1 y 3-acetil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.46 - 1.59 (m, 1 H), 2.12 - 2.20 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.77 - 2.87 (m, 1 H), 3.58 (dd a, J=15.7, 7.7 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.19 (t a, J=9.5 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.68 (d a, J=9.3 Hz, 1 H); Método B; TR: 0.67 min. m/z: 299 (M-H)· Masa exacta: 300.1

Se disolvieron (3*R*)-3-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (95 mg, 0.32 mmol) y 3,4-difluoroanilina (53 mg, 0.41 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (2 mL, 1 M en THF, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se desactivó después de 1 hora con NH₄Cl (sat., ac., 5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 4 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 50x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). El producto obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar el compuesto **84** (62 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.60 - 3.77 (m, 4 H), 3.77 - 3.87 (m, 1 H), 4.97 (d a, J=5.7 Hz, 1 H), 5.96 (dd, J=12.5, 2.6 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J=12.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.35 - 7.52 (m, 3 H), 7.57 (s, 1 H), 7.81 - 7.89 (m, 1 H), 10.73 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.78 min. m/z: 396 (M-H)· Masa exacta: 397.1.

Compuesto 85: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-isopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



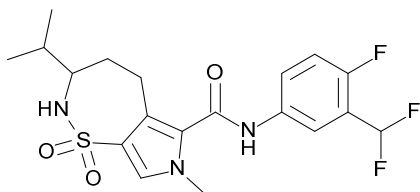
5 Se agitó 3-bromo-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (2.44 g, 11.1 mmol), *N*-(1-isopropilalil)carbamato de *tert*-butilo (2.65 g, 13.3 mmol) y TEA (3 mL, 0.73 g/mL, 22.2 mmol) en DMF (5 mL) y se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (1.13 g, 2.22 mmol) y se siguió agitando y purgando durante 5 minutos más. La mezcla se calentó con irradiación de microondas hasta 100 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de dicalite y se lavó con EtOAc (150 mL). A continuación, el filtrado se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 100:0) para proporcionar 3-[(*E*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metilpent-1-enil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (3.31 g) como un aceite. Método B; TR: 1.18 min. m/z: 335 (M-H)⁺ Masa exacta: 336.2.

10 Un matraz de hidrogenación se purgó con nitrógeno y a continuación se introdujo Pd/C (al 10%) (733 mg, 0.69 mmol). A esto se añadió, en nitrógeno, 3-[(*E*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metilpent-1-enil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (2.20 g, 6.54 mmol) en MeOH (35 mL). A continuación, se agitó la suspensión resultante en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación, la mezcla se filtró sobre un lecho de dicalite bajo un flujo de nitrógeno constante y este lecho se lavó con MeOH (150 mL). El filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 100:0). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío para proporcionar 3-[[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (2.16 mg) como un polvo blanco intenso.

20 Se trató 3-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (250 mg, 0.74 mmol) en DCM (10 mL) con ácido clorosulfónico (246 µL, 1.75 g/mL, 3.69 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C. A continuación, se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. La mezcla se añadió gota a gota sobre agua-hielo (20 mL) y esta mezcla se extrajo con 2-MeTHF (2 x 20 mL). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-isopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrollo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (80 mg).

25 3-Isopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrollo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (80 mg, 0.27 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (36 mg, 0.27 mmol) en THF seco (5 mL) se trató con bis(trimetilsililamiduro) de litio (1.3 mL, 1 M en THF, 1.3 mmol) y esta mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desactivó con NH₄Cl (ac., sat., 5 mL). A continuación, se añadió salmuera (5 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo utilizando EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos combinados se concentraron al vacío y el crudo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 100:0). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **85** (17 mg) como un polvo blanco intenso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (d, J=3.30 Hz, 3 H) 0.90 (d, J=3.08 Hz, 3 H) 1.32 - 1.47 (m, 1 H) 1.69 (dq, J=12.96, 6.54 Hz, 1 H) 1.79 - 1.93 (m, 1 H) 2.72 - 2.85 (m, 1 H) 2.98 - 3.11 (m, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 6.91 (d, J=10.34 Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.54 (t, J=9.13 Hz, 1 H) 7.95 (ddd, J=9.24, 4.84, 2.64 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=5.83, 2.75 Hz, 1 H) 10.59 (s, 1 H); Método B; TR: 0.97 min. m/z: 403 (M-H)⁺ Masa exacta: 404.1.

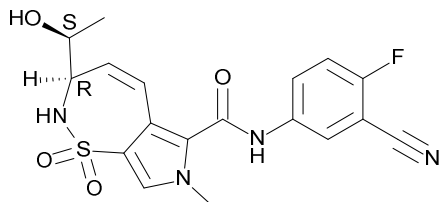
Compuesto **86**: *N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-isopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrollo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



40 El compuesto **86** (17 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **81**, utilizando el compuesto **82** en lugar del compuesto **79**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (d, J=3.30 Hz, 3 H) 0.90 (d, J=3.30 Hz, 3 H) 1.32 - 1.46 (m, 1 H) 1.69 (dq, J=13.04, 6.73 Hz, 1 H) 1.79 - 1.95 (m, 1 H) 2.71 - 2.88 (m, 1 H) 2.95 - 3.11 (m, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 1 H)

3.69 (s, 3 H) 6.89 (d, J=10.34 Hz, 1 H) 7.22 (t, J=54.36 Hz, 1 H) 7.36 (t, J=9.46 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 1 H) 8.02 - 8.08 (m, 1 H) 10.49 (s, 1 H); Método B; TR: 1.02 min. m/z: 428 (M-H) Masa exacta: 429.1.

Compuesto 87: (3R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrolo[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.

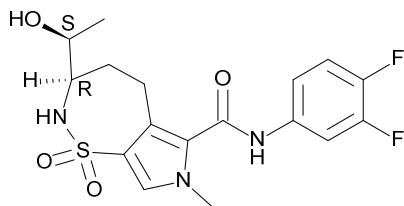


5

El compuesto **87** (55 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **84**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.60 - 3.77 (m, 4 H), 3.77 - 3.87 (m, 1 H), 4.97 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 5.97 (dd, J=12.5, 2.6 Hz, 1 H), 6.57 (dd, J=12.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.40 (d a, J=9.5 Hz, 1 H), 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.98 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.85 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.74 min. m/z: 403 (M-H) Masa exacta: 404.1.

10

Compuesto 88: (3R)-N-(3,4-difluorofenil)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



15

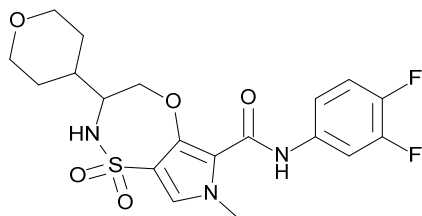
Se disolvió (3R)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrolo[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0.67 mmol) en MeOH (30 mL). Se añadió Pd/C (al 10%) (71 g, 0.067 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se colocó la mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre decaliete y los sólidos se lavaron con metanol (4 x 100 mL) y THF (4 x 100 mL). El filtrado se evaporó a sequedad para obtener (3R)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (180 mg) como un polvo blanco. Método B; TR: 0.59 min. m/z: 301 (M-H) Masa exacta: 302.1.

20

Se disolvieron (3R)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (90 mg, 0.24 mmol) y 3,4-difluoroanilina (40 mg, 0.31 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetililil)amido de litio (1.6 mL, 1 M en THF, 1.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac., 5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 4 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 50x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). El producto obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar el compuesto **88** (35 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.20 - 1.35 (m, 1 H), 2.18 (dd a, J=14.3, 6.8 Hz, 1 H), 2.67 - 2.80 (m, 1 H), 3.02 (dd a, J=14.9, 6.5 Hz, 1 H), 3.14 - 3.27 (m, 1 H), 3.43 - 3.51 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 4.67 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 3 H), 7.81 - 7.89 (m, 1 H), 10.47 (s, 1 H); Método B; TR: 0.78 min. m/z: 398 (M-H) Masa exacta: 399.1.

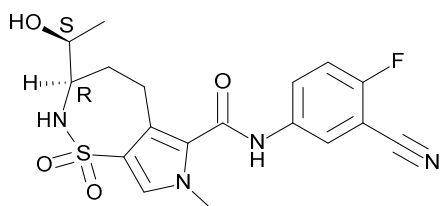
30

Compuesto **89**: *N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-tetrahidropiran-4-il-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



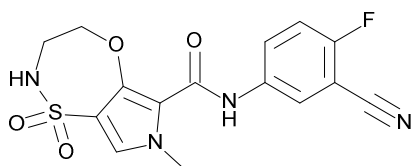
- 5 El compuesto **89** (320 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando clorhidrato de 2-amino-2-(oxan-4-il)etan-1-ol en lugar de DL-alaninol. El cierre del anillo se logró tras calentar durante 90 minutos a 110 °C en DMF y el compuesto **83** se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 - 1.44 (m, 2 H), 1.60 - 1.79 (m, 3 H), 3.20 - 3.29 (m, 2 H), 3.42 - 3.51 (m, 1 H), 3.81 - 4.04 (m, 6 H), 4.72 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 7.36 - 7.50 (m, 3 H), 7.62 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.86 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H); Método D; TR: 1.80 min. m/z: 440 (M-H)⁺ Masa exacta: 441.1. Esta mezcla racémica se separó en los enantiómeros **89a** (101 mg) y **89b** (75 mg) mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂). Método J; TR : **89a**: 1.39 min, **89b**: 2.96 min.

Compuesto **90**: *(3R)*-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-[(1*S*)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



- 15 El compuesto **90** (38 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **88**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.20 - 1.35 (m, 1 H), 2.19 (dd a, J=14.2, 6.9 Hz, 1 H), 2.71 - 2.81 (m, 1 H), 3.05 (dd a, J=15.0, 6.4 Hz, 1 H), 3.16 - 3.27 (m, 1 H), 3.47 (sxt, J=6.4 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.67 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.96 (ddd, J=9.1, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.59 (s, 1 H); Método B; TR: 0.73 min. m/z: 405 (M-H)⁺ Masa exacta: 406.1.

Compuesto **91**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



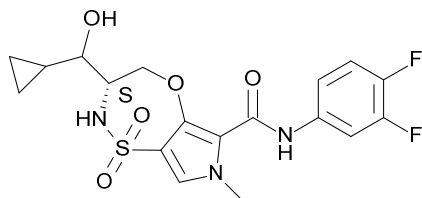
- 25 Se disolvió 3-hidroxi-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (200 mg, 1.0 mmol) en THF (8 mL) en nitrógeno, se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (64 mg, 1.61 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos antes de añadir metanosulfonato de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilo (361 mg, 1.51 mmol). La solución se calentó durante toda la noche a 80 °C. La solución se desactivó con hielo-agua, se diluyó con EtOAc, se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice utilizando una elución en gradiente (heptano/EtOAc, desde 100/0 hasta 50/50) para proporcionar 3-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etoxi]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (238 mg) como un aceite.

- 30 Se disolvió 3-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etoxi]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (235 mg, 0.68 mmol) en DCM (4 mL), se añadió ácido clorosulfónico (0.090 mL, 1.75 g/mL, 1.354 mmol) en una atmósfera inerte a 0 °C y se agitó durante 2 horas. La solución se concentró al vacío para proporcionar ácido 4-(2-aminoetoxi)-5-etoxicarbonil-1-metilpirrol-3-sulfónico (197 mg).

Se disolvió ácido 4-(2-aminoetoxi)-5-etoxicarbonil-1-metilpirrol-3-sulfónico (197 mg, 0.6 mmol) en DCM (4 mL), se añadió SOCl₂ (0.218 mL, 1.64 g/mL, 2.999 mmol) y la solución se calentó durante 2 horas a 70 °C. La solución se coevaporó con tolueno a sequedad. El residuo se redisolvió en MeOH y se desactivó con NaHCO₃ (ac. sat.). Las sales en exceso se separaron por filtración y el residuo se concentró al vacío. A continuación, el crudo se purificó adicionalmente sobre sílice utilizando un gradiente de DCM/MeOH desde 100/0 hasta 90/10 para obtener 7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxilato de etilo (85 mg) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 3.62 - 3.70 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.28 - 4.36 (m, 4 H) 4.87 (s a, 1 H) 7.03 (s, 1 H).

Se disolvió 7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxilato de etilo (67 mg, 0.22 mmol) en THF (4 mL), se añadió 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (33 mg, 0.24 mmol) y a continuación bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.87 mL, 1 M en THF, 0.87 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte y se agitó durante 2 horas. La solución se desactivó con NH₄Cl (sat., ac.) y la fracción orgánica se eliminó al vacío, se diluyó con DCM, se separó, se secó con Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró al vacío. El crudo se purificó a continuación mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **91** (15 mg). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3.77 - 3.83 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 4.43 - 4.47 (m, 2 H), 4.72 (t, J=6.9 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 7.72 (ddd, J=9.1, 4.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J=5.4, 2.8 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H); Método B; TR: 0.82 min. m/z: 363 (M-H)⁺ Masa exacta: 364.1.

Compuesto **92**: (3S)-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-N-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



A una solución enfriada de (S)-(-)-3-boc-2,2-dimetiloxazolidino-4-carboxaldehído en THF seco (20 mL) a -78 °C se añadió un bromuro de ciclopropilmagnesio (4.83 mL, 1M en THF, 4.83 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua (20 mL) y, a continuación, se añadió EtOAc (10 mL) para extraer el producto (se añadió algo de NaCl para eliminar todo el THF de la fase acuosa). La fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad y el aceite crudo se purificó sobre sílice (desde un 0% hasta un 40% de EtOAc en heptano). Todas las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para obtener (4S)-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (679 mg) como un aceite amarillo transparente. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.20 - 0.65 (m, 4 H), 0.75 - 0.99 (m, 1 H), 1.38 - 1.78 (m, 15 H), 2.98 - 3.57 (m, 2 H), 3.87 - 4.35 (m, 3 H).

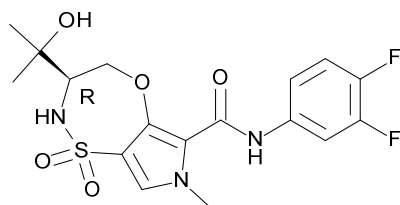
Se añadió HCl (2.35 mL, 4 M en dioxano, 9.41 mmol) a una solución de (4S)-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (679 mg, 2.35 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 150 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de (2S)-2-amino-1-ciclopropilpropano-1,3-diol (308 mg) que se utilizó tal cual.

Se añadió 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (667 mg, 2.47 mmol) a una solución de clorhidrato de (2S)-2-amino-1-ciclopropilpropano-1,3-diol (308.26 mg, 2.35 mmol) y la base de Hunig (2.56 mL, 0.75 g/mL, 14.8 mmol) en DCM (15 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró una parte del DCM y la mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (heptano/acetato de etilo, desde 100/0 hasta 0/100) para proporcionar 4-[[1(S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (756 mg). Método B; TR: 0.66 min. m/z: 363 (M-H)⁺ Masa exacta: 364.1.

Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (5.5 mL, 1 M en THF, 5.5 mmol) gota a gota a una solución de 4-[[1(S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (400 mg, 1.1 mmol) y 3,4-difluoroanilina (0.13 mL, 1.29 g/mL, 1.32 mmol) en THF (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se desactivó añadiendo agua y se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice (heptano/acetato de etilo, desde 100/0 hasta 0/100) para proporcionar 4-[[1(S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida (250 mg).

Se añadió fluoruro de cesio (272 mg, 1.79 mmol) a una solución de 4-[[1(S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]sulfamoi]-N-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida (200 mg, 0.45 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre sílice (heptano/acetato de etilo, desde 100/0 hasta 0/100). El producto obtenido se purificó mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH-iPrOH (50-50) + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **92a** (34 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.25 - 0.50 (m, 4 H), 0.98 - 1.10 (m, 1 H), 3.03 - 3.14 (m, 1 H), 3.56 - 3.67 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.00 (dd, J=12.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.91 (dd, J=12.8, 1.8 Hz, 1 H), 5.00 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 7.35 - 7.50 (m, 3 H), 7.60 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 7.87 (ddd, J=13.3, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 9.43 (s, 1 H); Método D; TR: 1.78 min. m/z: 426 (M-H)⁺ Masa exacta: 427.1, y **92b** (11 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.17 - 0.47 (m, 4 H), 0.95 - 1.08 (m, 1 H), 3.04 - 3.18 (m, 1 H), 3.82 (s, 4 H), 3.93 - 4.10 (m, 1 H), 4.74 (dd, J=12.7, 1.4 Hz, 1 H), 5.00 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.34 - 7.49 (m, 4 H), 7.86 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 9.35 - 9.48 (m, 1 H); Método D; TR: 1.77 min. m/z: 426 (M-H)⁺ Masa exacta: 427.1 donde hay 2 epímeros del compuesto **92**. Método P; tr: **92a**: 1.88 min, **92b**: 2.27 min.

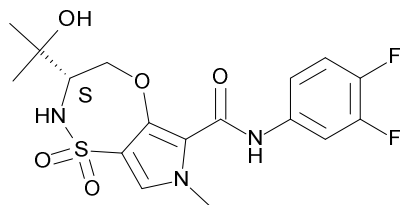
Compuesto **93**: (3R)-N-(3,4-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



Se añadió bromuro de metilmagnesio (12.7 mL, 3 M, 38.2 mmol) a una solución de 2,2-dimetiloxazolidino-3,4-dicarboxilato de (*R*)-3-*tert*-butilo y 4-metilo (3 g, 1.08 g/mL, 11.6 mmol) en THF (100 mL) a -20°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h y a continuación la mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac.) y se diluyó con EtOAc. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice heptano/EtOAc, desde 100/0 hasta 70/30 para proporcionar (*4R*)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (2.11 g) como un aceite amarillo claro.

El compuesto **93** (188 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **92**, utilizando (*4R*)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2,2-dimeiloxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (*4S*)-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.20 - 1.35 (m, 1 H), 2.19 (dd a, J=14.2, 6.9 Hz, 1 H), 2.71 - 2.81 (m, 1 H), 3.05 (dd a, J=15.0, 6.4 Hz, 1 H), 3.16 - 3.27 (m, 1 H), 3.47 (sxt, J=6.4 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.67 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.96 (ddd, J=9.1, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.59 (s, 1 H); Método B; TR: 0.73 min. m/z: 405 (M-H)⁺ Masa exacta: 406.1.

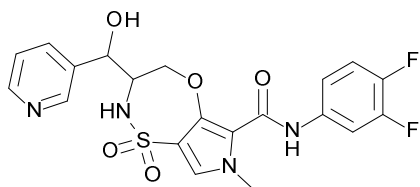
Compuesto **94**: (3S)-N-(3,4-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **94** (300 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **93**, utilizando (*S*)-(-)-3-*tert*-butoxicarbonil-4-metoxicarbonil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina en lugar de 2,2-dimetiloxazolidino-3,4-dicarboxilato de (*R*)-3-*tert*-butilo y 4-metilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 3.55 (t, J=9.4 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H),

3.92 (dd, J=12.5, 9.0 Hz, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.96 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 7.33 - 7.54 (m, 4 H), 7.87 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 9.43 (s, 1 H); Método B; TR: 0.88 min. m/z: 414 (M-H)⁻ Masa exacta: 415.1. PF: 234.1 °C.

Compuesto 95: N-(3,4-difluorofenil)-3-[hidroxi(3-piridil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



5

A una solución de KOH (2.48 g, 44.2 mmol) en EtOH (100 mL) a 0°C se añadieron 3-piridinocarboxaldehído (4.66 mL, 1.14 g/mL, 48.6 mmol) e isocianoacetato de etilo (4.85 mL, 1.03 g/mL, 44.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y a continuación se concentró para proporcionar un aceite. Este se redisolvió en HCl (al 37% en H₂O, 50 mL) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. El precipitado formado se separó por filtración para obtener ácido 2-amino-3-hidroxi-3-(3-piridil)propanoico (8.3 g).

10

En un matraz de 250 mL se disolvió ácido 2-amino-3-hidroxi-3-(3-piridil)propanoico (8.3 g, 32.5 mmol) en MeOH seco (50 mL) y se enfrió hasta 5 °C. Se añadió SOCl₂ (11.8 mL, 1.64 g/mL, 163 mmol) gota a gota y después de la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se repartió entre DCM y NaHCO₃ (sat., ac.). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad para obtener 2-amino-3-hidroxi-3-(3-piridil)propanoato de metilo (8.76 g) como un aceite amarillo claro.

15

Se disolvieron 2-amino-3-hidroxi-3-(3-piridil)propanoato de metilo (8.76 g, 32.5 mmol), anhídrido de BOC (7.32 g, 32.5 mmol) y Et₃N (22.6 mL, 0.73 g/mL, 163 mmol) en THF (150 mL) y se agitó 3 horas a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y 2-MeTHF. Se separó la fase orgánica y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc:EtOH 3:1 para proporcionar 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-(3-piridil)propanoato de metilo (3.3 g). Método B; TR: 0.65 min. m/z: 295 (M-H)⁻ Masa exacta: 296.1.

20

Se dispensó 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-(3-piridil)propanoato de metilo (3.3 g, 11.1 mmol) en dioxano (100 mL). Se añadió LAH (12 mL, 1 M en THF, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se desactivó con sulfato de sodio decahidratado (550 mg, 1.7 mmol) y a continuación se secó con MgSO₄. El sólido se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc:EtOH 3:1 para proporcionar N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-(3-piridil)etil]carbamato de *tert*-butilo (763 g) como un polvo blanco.

25

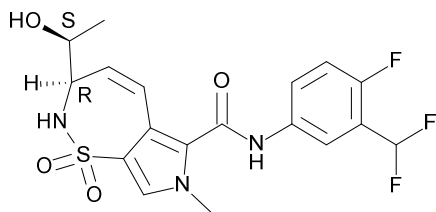
Se disolvió N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-(3-piridil)etil]carbamato de *tert*-butilo (350 g, 1.3 mmol) en DCM (10 mL). Se añadió TFA (300 µL, 1.49 g/mL, 3.91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió TFA (300 µL, 1.49 mg, 3.91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a 40 °C. Se añadió la base de Hunig (2.25 mL, 0.75 g/mL, 13.04 mmol) y esta mezcla de reacción se utilizó tal cual en la síntesis posterior.

30

El compuesto **95** (15.2 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **63**, utilizando la mezcla de reacción descrita previamente en lugar de (1S,2S)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.80 (s, 3 H), 3.91 - 3.97 (m, 1 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 4.82 (d, J=11.7 Hz, 1 H), 4.99 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 5.91 (s a, 1 H), 7.36 - 7.50 (m, 4 H), 7.53 (s a, 1 H), 7.78 (dt, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.82 - 7.90 (m, 1 H), 8.48 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H); Método B; TR: 0.84 min. m/z: 463 (M-H)⁻ Masa exacta: 464.1.

35

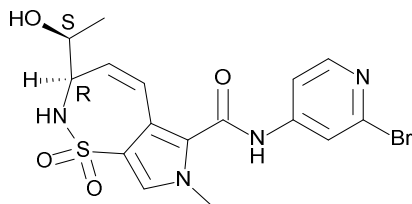
Compuesto 96: (3R)-N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-[(1S)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **96** (177 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **84**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.64 - 3.76 (m, 4 H), 3.76 - 3.88 (m, 1 H), 4.96 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 5.96 (dd, J=12.5, 2.9 Hz, 1 H), 6.56 (dd, J=12.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=54.4 Hz, 1 H), 7.32 - 7.44 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.80 - 7.85 (m, 1 H), 8.07 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1 H), 10.75 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.81 min. m/z: 428 (M-H)⁺ Masa exacta: 429.1. PF: 182.3 °C.

5

Compuesto **97**: (3*R*)-*N*-(2-bromo-4-piridil)-3-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.

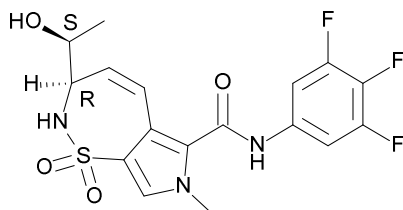


El compuesto **97** (134 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **84**, utilizando 4-amino-2-bromopiridina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.64 - 3.91 (m, 5 H), 4.98 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 5.99 (dd, J=12.5, 2.9 Hz, 1 H), 6.56 (dd, J=12.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 2 H), 7.97 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 11.04 (s, 1 H); Método B; TR: 0.69 min. m/z: 439 (M-H)⁺ Masa exacta: 440.0.

10

Compuesto **98**: (3*R*)-3-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-dihidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.

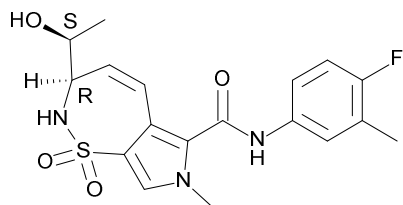
15



El compuesto **98** (146 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **84**, utilizando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.54 - 3.74 (m, 4 H), 3.76 - 3.90 (m, 1 H), 4.98 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 5.98 (dd, J=12.5, 2.6 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J=12.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.40 (d a, J=10.1 Hz, 1 H), 7.54 - 7.66 (m, 3 H), 10.85 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.86 min. m/z: 414 (M-H)⁺ Masa exacta: 415.1. PF: 244.0 °C.

20

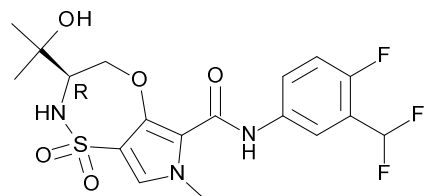
Compuesto **99**: (3*R*)-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **99** (134 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **84**, utilizando 4-fluoro-3-metilfenilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.64 - 3.76 (m, 4 H), 3.76 - 3.88 (m, 1 H), 4.96 (d a, J=5.5 Hz, 1 H), 5.94 (dd, J=12.5, 2.6 Hz, 1 H), 6.53 (dd, J=12.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.12 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.37 (d a, J=8.1 Hz, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.63 (dd, J=6.9, 2.3 Hz, 1 H), 10.49 (s, 1 H); Método B; TR: 0.80 min. m/z: 392 (M-H)⁺ Masa exacta: 393.1.

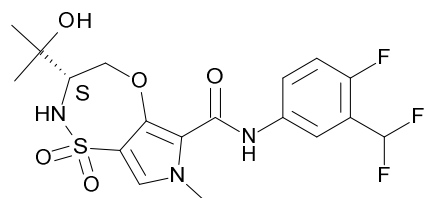
25

Compuesto 100: (3R)-N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



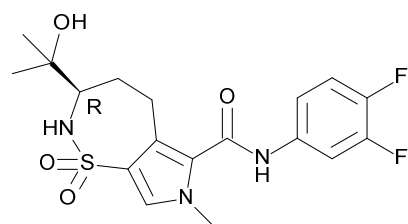
5 El compuesto **100** (216 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **93**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.06 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 3.55 (t a, $J=9.5$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.94 (dd, $J=12.5, 8.8$ Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.95 (d, $J=11.4$ Hz, 1 H), 7.06 - 7.37 (m, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 2 H), 7.77 - 7.85 (m, 1 H), 8.04 (dd, $J=6.3, 2.5$ Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H); Método B; TR: 0.90 min. m/z: 446 (M-H)⁺ Masa exacta: 447.1.

10 **Compuesto 101:** (3S)-N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



15 El compuesto **101** (132.8 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.06 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 3.55 (t, $J=9.4$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.93 (dd, $J=12.5, 9.0$ Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.95 (d, $J=11.4$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.39 (m, 2 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 7.77 - 7.85 (m, 1 H), 8.04 (dd, $J=6.3, 2.5$ Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H); Método B; TR: 0.89 min. m/z: 446 (M-H)⁺ Masa exacta: 447.1. PF: 214.4 °C.

Compuesto 102: (3R)-N-(3,4-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



20 Se añadió una solución de (2R)-2-(benciloxycarbonilamino)hex-5-inoato de *tert*-butilo (5.03 g, 15.8 mmol) e isocianoacetato de etilo (5.10 g, 42.8 mmol) en dioxano (15 mL) gota a gota a 90 °C durante 45 minutos sobre una solución de isocianoacetato de etilo (1.50 g, 12.6 mmol) en dioxano (20 mL), donde se encontraba carbonato de plata (947 mg, 3.44 mmol) en suspensión. La mezcla de reacción se calentó y se agitó adicionalmente a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró mientras todavía estaba caliente y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano para dar como resultado 3-[(3R)-3-(benciloxycarbonilamino)-4-*tert*-butoxi-4-oxobutil]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1.98 g) como un aceite transparente.

25 Se añadió TFA (5.3 mL, 1.49 g/mL, 69 mmol) a 3-[(3R)-3-(benciloxycarbonilamino)-4-*tert*-butoxi-4-oxobutil]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1.98 g, 4.6 mmol) en DCM (50 mL) y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se redisolvió en DMF (50 mL). Se añadieron MeI (6.24 mL, 2.28 g/mL, 100 mmol) y Cs_2CO_3 (13 g, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y se introdujo directamente en un cartucho de sílice. Se aplicó un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano para proporcionar 3-[(3R)-3-

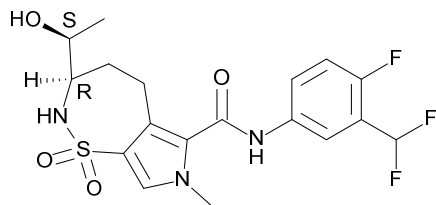
(benciloxicarbonilamino)-4-metoxi-4-oxobutil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1.70 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.76 - 1.87 (m, 1 H), 1.87 - 2.00 (m, 1 H), 2.67 - 2.78 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.94 - 4.06 (m, 1 H), 4.19 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 5.93 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.42 (m, 5 H), 7.77 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H); Método D; TR: 2.07 min. m/z: 401 (M-H) $^-$ Masa exacta: 402.2.

5 Se añadió ácido clorosulfónico (112 mg, 0.96 mmol) a una solución de 3-[(3*R*)-3-(benciloxicarbonilamino)-4-metoxi-4-oxobutil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (193 mg, 0.48 mmol) en DCM (20 mL) y se agitó durante 1 hora. Se añadió cloruro de tionilo (285 mg, 2.4 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas, a continuación se enfrió en un baño de hielo y se desactivó con metanol (1 mL). La mezcla se vertió sobre NaHCO_3 (ac. sat., 100 mL). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano para proporcionar (3*R*)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-3,6-dicarboxilato de *O*6-etilo y *O*3-metilo (58.8 mg) como un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.61 - 1.74 (m, 1 H), 2.16 - 2.26 (m, 1 H), 2.81 (dd a, $J=14.1, 12.1$ Hz, 1 H), 3.62 - 3.72 (m, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 4.22 - 4.30 (m, 3 H), 7.56 (s, 1 H), 7.74 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H); Método D; TR: 1.60 min. m/z: 329 (M-H) $^-$ Masa exacta: 330.1.

15 Se añadió cloruro de metilmagnesio (0.12 mL, 3 M, 0.35 mmol) sobre (3*R*)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-3,6-dicarboxilato de *O*6-etilo y *O*3-metilo (58.8 mg, 0.168 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara inmediatamente la temperatura ambiente. Se añadió otra cantidad igual de cloruro de metilmagnesio (0.12 mL, 3 M, 0.35 mmol) a -78 °C y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió cloruro de metilmagnesio (0.04 mL, 3 M, 0.12 mmol) a 20 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con HCl (ac., 1 M, 30 mL), se diluyó con salmuera (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano para proporcionar (3*R*)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-dicarboxilato de etilo (26 mg) como un aceite transparente. Método D; TR: 1.46 min. m/z: 329 (M-H) $^-$ Masa exacta: 330.1.

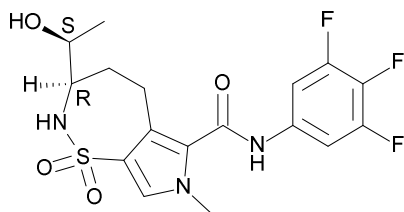
25 Se añadió bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (0.32 mL, 1 M en THF, 0.32 mmol) a una solución de (3*R*)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de etilo (26 mg, 0.0787 mmol) y 3,4-difluoroanilina (21 mg, 0.16 mmol) en THF (2 mL) y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 3 veces esta cantidad de 3,4-difluoroanilina (21 mg, 0.16 mmol) y bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (0.32 mL, 1 M en THF, 0.32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH_4Cl (ac. sat., 10 mL), se diluyó con salmuera (10 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones con el producto se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 5 hasta un 30% de *i*PrOH en heptano para proporcionar el compuesto 102 (12 mg) como una resina beige. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 - 1.31 (m, 6 H), 1.47 - 1.59 (m, 1 H), 1.70 (s a, 1 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 2.89 - 2.99 (m, 1 H), 3.17 (td, $J=7.7, 5.5$ Hz, 1 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.67 (d, $J=10.3$ Hz, 1 H), 7.09 - 7.18 (m, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.70 (ddd, $J=12.0, 7.2, 2.4$ Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H); Método D; TR: 1.58 min. m/z: 412 (M-H) $^-$ Masa exacta: 413.1; PF: 218.2 °C.

Compuesto 103: (3*R*)-*N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-[(1*S*)-1-hidroxi-1-metiletil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



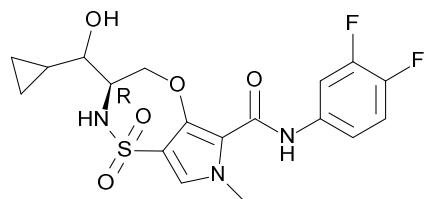
40 El compuesto **96** (109 mg, 0.25 mmol) se disolvió en MeOH (30 mL). Se añadió Pd/C (al 10%) (27 g, 0.025 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite y el sólido se lavó con THF (4 x 80 mL). El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar el compuesto **103** (70 mg) como un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=6.2$ Hz, 3 H), 1.19 - 1.37 (m, 1 H), 2.19 (dd a, $J=14.3, 6.8$ Hz, 1 H), 2.71 - 2.81 (m, 1 H), 3.05 (dd a, $J=15.3, 6.1$ Hz, 1 H), 3.16 - 3.29 (m, 1 H), 3.40 - 3.54 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.67 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H), 7.22 (t, $J=54.2$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 8.04 - 8.09 (m, 1 H), 10.48 (s, 1 H); Método B; TR: 0.80 min. m/z: 430 (M-H) $^-$ Masa exacta: 431.1. PF: 274.7 °C.

Compuesto 104: (3*R*)-3-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



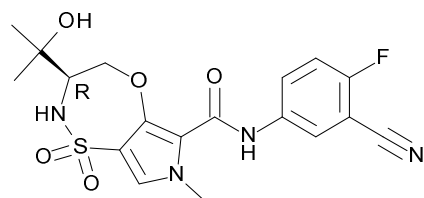
5 El compuesto **98** (75 mg, 0.18 mmol) se disolvió en MeOH (30 mL). Se añadió Pd/C (al 10%) (19 g, 0.018 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite y el sólido se lavó con THF (4 x 80 mL). El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar el compuesto **104** (37 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.19 - 1.36 (m, 1 H), 2.18 (dd a, J=14.2, 7.2 Hz, 1 H), 2.71 - 2.80 (m, 1 H), 3.02 (dd a, J=15.4, 5.9 Hz, 1 H), 3.16 - 3.28 (m, 1 H), 3.33 - 3.54 (m, 1 H), 10 3.68 (s, 3 H), 4.67 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 10.58 (s, 1 H); Método B; TR: 0.85 min. m/z: 416 (M-H)⁺ Masa exacta: 417.1.

Compuesto 105: (3*R*)-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



15 El compuesto **105** (310 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **92**, utilizando (*R*)-(-)-3-boc-2,2-dimetiloxazolidino-4-carboxaldehído en lugar de (*S*)-(-)-3-boc-2,2-dimetiloxazolidino-4-carboxaldehído. El producto obtenido se purificó mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de *i*PrNH₂) para proporcionar el compuesto **105a** (60 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.16 - 0.27 (m, 1 H), 0.27 - 0.36 (m, 1 H), 0.36 - 0.48 (m, 2 H), 0.94 - 1.09 (m, 1 H), 3.13 (dt, J=7.5, 4.0 Hz, 1 H), 3.72 - 3.80 (m, 1 H), 20 3.83 (s, 3 H), 4.04 (dd, J=12.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.75 (dd, J=12.7, 1.4 Hz, 1 H), 5.01 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.33 - 7.52 (m, 4 H), 7.86 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 9.45 (s, 1 H); Método D; TR: 1.77 min. m/z: 426 (M-H)⁺ Masa exacta: 427.1; PF: 243.0 °C, y **105b** (203 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.22 - 0.41 (m, 3 H), 0.41 - 0.53 (m, 1 H), 0.98 - 1.11 (m, 1 H), 3.03 - 3.14 (m, 1 H), 3.56 - 3.70 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.00 (dd, J=12.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.91 (dd, J=12.8, 1.8 Hz, 1 H), 5.01 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.34 - 7.51 (m, 3 H), 7.61 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 7.87 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 9.43 (s, 1 H); Método D; TR: 1.77 min. m/z: 426 (M-H)⁺ Masa exacta: 427.1; P.f.: 244.8 °C, donde hay 2 epímeros del compuesto **105**. Método K, t_R: **105a**: 1.98 min, **105b**: 1.68 min.

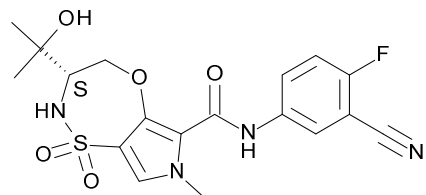
Compuesto 106: (3*R*)-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



30 El compuesto **106** (134 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **93**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 3.55 (t a, J=9.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.93 (dd, J=12.5, 9.0 Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.99 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 3 H),

8.06 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.9 Hz, 1 H), 9.52 (s, 1 H); Método B; TR: 0.83 min. m/z: 421 (M-H)⁺
Masa exacta: 422.1; PF: 260.1 °C.

Compuesto 107: (3S)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.

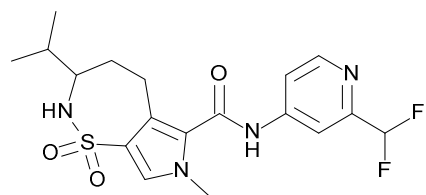


5

El compuesto **107** (111.4 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 3.55 (t a, J=7.6 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.93 (dd, J=12.4, 8.9 Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.99 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 3 H), 8.06 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.9 Hz, 1 H), 9.52 (s, 1 H); Método B; TR: 0.85 min. m/z: 421 (M-H)⁺
Masa exacta: 422.1. PF: 259.8 °C.

10

Compuesto 108: N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-isopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.

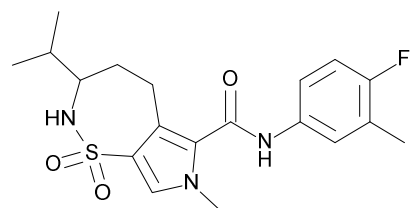


15

El compuesto **108** (10.8 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **85**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.86 - 0.89 (m, 3 H) 0.89 - 0.92 (m, 3 H) 1.32 - 1.47 (m, 1 H) 1.62 - 1.74 (m, 1 H) 1.82 - 1.93 (m, 1 H) 2.74 - 2.88 (m, 1 H) 2.99 - 3.10 (m, 1 H) 3.19 - 3.27 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 6.73 - 7.08 (m, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.70 - 7.82 (m, 1 H) 8.03 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=5.72 Hz, 1 H) 10.85 (s, 1 H); Método B; TR: 0.88 min. m/z: 411 (M-H)⁺ Masa exacta: 412.1.

20

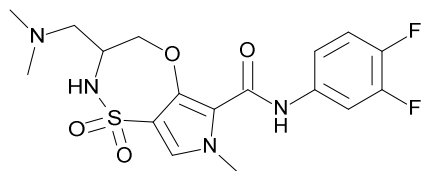
Compuesto 109: N-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-isopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



25

El compuesto **109** (16.1 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **85**, utilizando 4-fluoro-3-metilfenilamina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.89 (dd, J=6.82, 3.52 Hz, 6 H) 1.38 (q, J=11.88 Hz, 1 H) 1.62 - 1.74 (m, 1 H) 1.86 (dd a, J=13.97, 6.71 Hz, 1 H) 2.22 (d, J=1.32 Hz, 3 H) 2.73 - 2.84 (m, 1 H) 2.95 - 3.06 (m, 1 H) 3.18 - 3.28 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 6.87 (d a, J=10.12 Hz, 1 H) 7.10 (t, J=9.13 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.45 - 7.54 (m, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 1 H) 10.23 (s, 1 H); Método B; TR: 1.03 min. m/z: 392 (M-H)⁺ Masa exacta: 393.1.

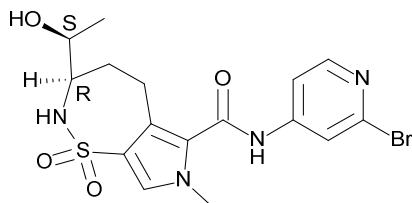
Compuesto **110**: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-(dimetilaminometil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



5 Se disolvieron el compuesto **83** (105 mg, 0.27 mmol), MsCl (31 μ L, 1.48 g/mL, 0.41 mmol) y TEA (150 μ L, 0.73 g/mL, 1.08 mmol) en DCM (10 mL) y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua y apareció un precipitado. Este se separó por filtración, se purificó disgregándolo en DIPE y se secó para proporcionar metanosulfonato de [6-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepin-3-il]metilo (64 mg) como un polvo blanco.

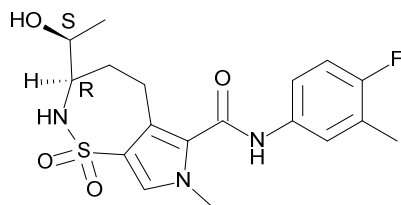
10 Se disolvió metanosulfonato de [6-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepin-3-il]metilo (10 mg, 0.021 mmol) en dimetilamina (3 mL, 2M en THF) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto 110 (2 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.32 (s, 6 H), 2.42 (dd, *J*=12.2, 5.8 Hz, 1 H), 2.66 (dd, *J*=12.2, 9.6 Hz, 1 H), 3.62 - 3.79 (m, 1 H), 3.86 - 3.97 (m, 4 H), 4.14 (dd, *J*=13.0, 5.7 Hz, 1 H), 4.85 (dd, *J*=13.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.07 - 7.15 (m, 2 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 8.72 (s, 1 H); Método B; TR: 0.86 min. *m/z*: 413 (M-H)⁻ Masa exacta: 414.1.

15 Compuesto **111**: (3*R*)-*N*-(2-bromo-4-piridil)-3-[(1*S*)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



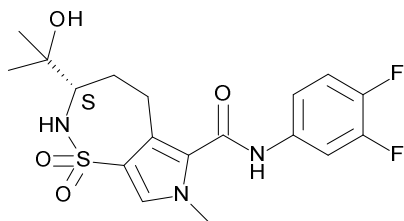
20 El compuesto **111** (20.5 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **90**, utilizando 4-amino-2-bromopiridina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 1.22 - 1.34 (m, 1 H), 2.18 (dd a, *J*=14.2, 6.7 Hz, 1 H), 2.72 - 2.81 (m, 1 H), 3.03 (dd a, *J*=14.7, 6.4 Hz, 1 H), 3.16 - 3.28 (m, 1 H), 3.47 (sxt, *J*=6.2 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 4.68 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.62 (dd, *J*=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 8.27 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 10.78 (s, 1 H); Método B; TR: 0.67 min. *m/z*: 441 (M-H)⁻ Masa exacta: 442.0.

25 Compuesto **112**: (3*R*)-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[(1*S*)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



30 El compuesto **112** (56 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **90**, utilizando 4-fluoro-3-metilaniлина en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 1.29 (q, *J*=11.9 Hz, 1 H), 2.13 - 2.24 (m, 4 H), 2.70 - 2.79 (m, 1 H), 3.02 (dd a, *J*=14.9, 6.5 Hz, 1 H), 3.16 - 3.25 (m, 1 H), 3.47 (sxt, *J*=6.2 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 4.66 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H), 7.10 (t, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H), 7.62 (dd, *J*=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 10.23 (s, 1 H); Método B; TR: 0.79 min. *m/z*: 394 (M-H)⁻ Masa exacta: 395.1. PF: 287.3 °C.

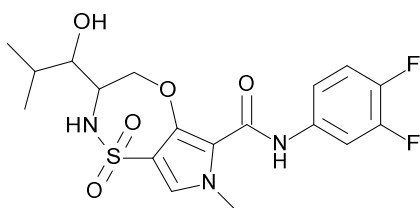
Compuesto 113: (3S)-N-(3,4-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolro[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



5 A una solución de 3-acetil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolro[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (1000 mg, 3.33 mmol) en THF (15 mL) en una atmósfera de nitrógeno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió bromuro de metilmagnesio (2.55 mL, 3 M en éter dietílico, 7.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó 90 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió bromuro de metilmagnesio (2.55 mL, 3 M en éter dietílico, 7.66 mmol) a la mezcla de reacción, se desactivó la reacción con NH_4Cl (sat., ac., 4 mL) y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con THF (3 x 100 mL). El filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener una espuma blanca. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar 3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolro[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (910 g) como un polvo blanco.

15 Se disolvieron 3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolro[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (220 mg, 0.63 mmol) y 3,4-difluoroanilina (106 mg, 0.82 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis-(trimetilsilil)amiduro de litio (4.11 mL, 1 M en THF, 4.11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con NH_4Cl (sat., ac., 5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con 2-MeTHF (2 X 4 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó utilizando HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 50x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, ACN). El producto obtenido (222 mg) se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO_2 , EtOH + 0.4% de $i\text{PrNH}_2$), para proporcionar el compuesto **113** (105 mg), ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.03 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.24 - 1.39 (m, 1 H), 2.16 (dd a, $J=13.9, 6.8$ Hz, 1 H), 2.66 - 2.78 (m, 1 H), 3.03 (dd a, $J=14.6, 6.1$ Hz, 1 H), 3.22 - 3.35 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.39 (s, 1 H), 6.83 (d a, $J=10.1$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 3 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 10.47 (s a, 1 H); Método D; TR: 1.60 min. m/z: 412 (M-H)⁻ Masa exacta: 413.1; PF: 217.7 $^{\circ}\text{C}$ y compuesto **102** (105 mg). Método F; TR: **113**: 1.15 min, **102**: 1.85 min.

25 **Compuesto 114:** N-(3,4-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrolro[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



30 A una solución enfriada ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 2-(bencilamino)acetato de etilo (2.0 g, 7.1 mmol) en THF seco, se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio (24.7 mL, 1 M en THF, 24.7 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución se agitó durante 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. El isobutiraldehído (2.32 mL, 0.79 g/mL, 24.7 mmol) se añadió lentamente manteniendo la temperatura por debajo de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se calentó hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a continuación se desactivó con NH_4Cl (sat., ac.). A continuación, se añadió EtOAc para extraer el producto. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó y se separó en sus 2 diastereoisómeros mediante cromatografía en columna de gel de sílice (desde un 0% hasta un 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el diaestereoisómero 1 (492 mg); ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0.60 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.87 - 1.02 (m, 3 H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.50 - 1.62 (m, 1 H), 3.27 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 3.41 (d, $J=13.2$ Hz, 2 H), 3.84 (dd, $J=9.9, 3.1$ Hz, 1 H), 4.04 (d, $J=13.2$ Hz, 2 H), 4.21 - 4.40 (m, 2 H), 7.18 - 7.39 (m, 10 H); Método D; TR: 2.54 min. m/z: 356 (M+H)⁺ Masa exacta: 355.2 y diastereoisómero 2 (1.45 g); ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0.35 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.92 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 2.08 - 2.20 (m, 2 H), 3.32 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 3.44 (d, $J=13.4$ Hz, 2 H), 3.83 - 3.87 (m, 1 H), 3.90 (d, $J=13.6$ Hz, 2 H), 4.23 - 4.45 (m, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.29 - 7.38 (m, 8 H); Método D; TR: 2.47 min. m/z: 356 (M+H)⁺ Masa exacta: 355.2

A una solución del diastereoisómero 2 (1.35 g, 3.81 mmol) en THF seco (30 mL) se añadió LAH (2.29 mL, 1 M en THF, 4.57 mmol) a -70°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió LAH (0.20 mL, 1 M en THF, 0.20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se desactivó cuidadosamente con EtOAc (30 mL) y se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadió Na₂SO₄·10H₂O y esto se agitó nuevamente durante 15 min. A continuación, se añadió Na₂SO₄ anhidro. El sólido se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice (desde un 0% hasta un 50% de EtOAc en DCM) para proporcionar 2-(dibencilamino)-4-metilpentano-1,3-diol (1.19 g) como un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.65 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.89 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.44 - 1.73 (m, 2 H), 1.99 (dtd, J=13.6, 6.8, 6.8, 4.8 Hz, 1 H), 2.79 (q, J=5.9 Hz, 1 H), 3.61 - 3.86 (m, 6 H), 3.96 (dd, J=11.1, 6.3 Hz, 1 H), 7.14 - 7.45 (m, 10 H); Método D; TR: 2.19 min. m/z: 314 (M+H)⁺ Masa exacta: 313.2.

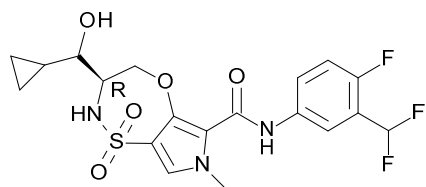
Se añadió Pd(OH)₂/C (50% p/p con respecto a A) a una solución de 2-(dibencilamino)-4-metilpentano-1,3-diol en MeOH desgasificado y la suspensión resultante se agitó 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de dicalite y se concentró al vacío para proporcionar 2-amino-4-metilpentano-1,3-diol (485 mg) ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.93 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.79 (dq, J=13.5, 6.8 Hz, 1 H), 2.44 (s a, 4 H), 3.00 (q, J=4.7 Hz, 1 H), 3.28 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1 H), 3.65 - 3.81 (m, 2 H).

Se suspendió 2-amino-4-metilpentano-1,3-diol (485 mg, 3.64 mmol) en DCM (20 mL) y se añadió DIPEA (1.26 mL, 0.75 g/mL, 7.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (982 mg, 3.64 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con algo de DCM y a continuación se desactivó con NaHCO₃(ac. sat.). La fase acuosa se extrajo dos veces más con DCM. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (desde un 0% hasta un 100% de EtOAc en DCM) para proporcionar 3-fluoro-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (870 mg) como un sólido blanco pegajoso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.68 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.83 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.74 - 1.84 (m, 1 H), 3.05 - 3.17 (m, 1 H), 3.17 - 3.25 (m, 1 H), 3.41 - 3.51 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.27 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.33 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 4.53 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 7.28 (d a, J=8.1 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=4.8 Hz, 1 H); Método D; TR: 1.45 min. m/z: 367 (M+H)⁺ Masa exacta: 366.1.

A una solución de 3-fluoro-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (410 mg, 1.06 mmol) y 3,4-difluoroanilina (0.13 mL, 1.29 g/mL, 1.28 mmol) en THF seco (10 mL), se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio (5.3 mL, 1 M en THF, 5.3 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (ac. sat.) y a continuación se diluyó con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó añadiendo éter dietílico para formar *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (253 mg) como un sólido blanco.

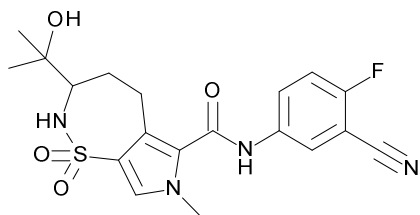
Se disolvieron *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (253 mg, 0.55 mmol) y fluoruro de cesio (335 mg, 2.21 mmol) en DMF seco y se calentó durante toda la noche a 110 °C. La mezcla de reacción se añadió lentamente sobre una mezcla de hielo/agua. Cuando la suspensión hubo alcanzado la temperatura ambiente, el sólido amarillo formado se separó por filtración. La fase acuosa se extrajo con éter. El sólido y el crudo en éter se redisolviéron en MeOH y se evaporaron junto con dicalite para ser purificados mediante cromatografía en gel de sílice (desde un 0% hasta un 75% de EtOAc en DCM) para proporcionar el compuesto **114**. Esta mezcla racémica se separó en los enantiómeros **114a** (69 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.83 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.01 (quind, J=6.8, 6.8, 6.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.21 - 3.29 (m, 1 H), 3.47 - 3.62 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.97 (dd, J=12.7, 8.9 Hz, 1 H), 4.89 (dd, J=12.7, 1.9 Hz, 1 H), 4.95 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.31 - 7.68 (m, 4 H), 7.87 (ddd, J=13.1, 7.4, 2.5 Hz, 1 H), 9.43 (s, 1 H); Método D; TR: 1.83 min. m/z: 430 (M+H)⁺ Masa exacta: 429.1; PF: 245.7 °C y **114b** (62 mg) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.83 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.92 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.01 (quind, J=6.8, 6.8, 6.8, 3.1 Hz, 1 H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 3.49 - 3.62 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.97 (dd, J=12.7, 8.9 Hz, 1 H), 4.89 (dd, J=12.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.95 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 7.33 - 7.51 (m, 3 H), 7.52 - 7.65 (m, 1 H), 7.87 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 9.43 (s, 1 H); Método D; TR: 1.84 min. m/z: 430 (M+H)⁺ Masa exacta: 429.1; PF: 247.3 °C, mediante SFC (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH con un 0.4% de iPrNH₂). Método K, t_R: **114a**: 1.18 min, **114b**: 1.79 min.

Compuesto 115: (3*R*)-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-*N*-[3-(difluorometil-4-fluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



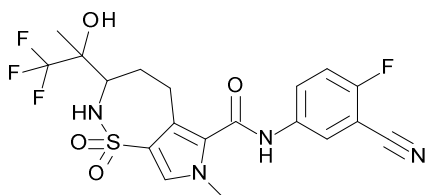
5 El compuesto **115** (541 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **105**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Esta mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂), para proporcionar **115a** (130 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.20 - 0.55 (m, 4 H), 0.98 - 1.12 (m, 1 H), 3.02 - 3.16 (m, 1 H), 3.55 - 3.70 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.02 (dd, J=12.9, 9.1 Hz, 1 H), 4.90 (dd, J=12.8, 1.8 Hz, 1 H), 5.01 (d a, J=4.6 Hz, 1 H), 7.02 - 7.40 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.60 (s a, 1 H), 7.76 - 7.89 (m, 1 H), 8.05 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H); Método D; TR: 1.76 min. m/z: 458 (M-H)⁺ Masa exacta: 459.1 y **115b** (44 mg) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.16 - 0.27 (m, 1 H), 0.27 - 0.36 (m, 1 H), 0.37 - 0.50 (m, 2 H), 0.95 - 1.09 (m, 1 H), 3.05 - 3.19 (m, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.06 (dd, J=12.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.74 (dd, J=12.8, 1.3 Hz, 1 H), 5.00 (d a, J=4.2 Hz, 1 H), 7.02 - 7.57 (m, 4 H), 7.75 - 7.86 (m, 1 H), 8.03 (dd, J=6.4, 2.6 Hz, 1 H), 9.48 (s, 1 H); Método D; TR: 1.76 min. m/z: 458 (M-H)⁺ Masa exacta: 459.1; PF: 240.7 °C. Método N; TR : **115a**: 1.75 min, **115b**: 2.01 min.

15 **Compuesto 116:** *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



20 El compuesto **116** (200 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **113**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. Esta mezcla racémica se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar **116a** (54 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.03 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.28 - 1.39 (m, 1 H), 2.17 (dd a, J=14.0, 6.5 Hz, 1 H), 2.66 - 2.79 (m, 1 H), 3.06 (dd a, J=14.9, 6.3 Hz, 1 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.39 (s, 1 H), 6.84 (d a, J=10.6 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.96 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1 H), 10.59 (s, 1 H); Método D; TR: 1.49 min. m/z: 419 (M-H)⁺ Masa exacta: 420.1 y **116b** (52 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.03 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.34 (q, J=11.5 Hz, 1 H), 2.17 (dd a, J=13.9, 6.8 Hz, 1 H), 2.68 - 2.78 (m, 1 H), 3.06 (dd a, J=14.5, 6.2 Hz, 1 H), 3.23 - 3.29 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.39 (s, 1 H), 6.84 (d a, J=10.6 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.96 (ddd, J=9.1, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.59 (s, 1 H); Método D; TR: 1.49 min. m/z: 419 (M-H)⁺ Masa exacta: 420.1. Método F; TR : **116a**: 1.29 min, **116b**: 2.03 min.

30 **Compuesto 117:** *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-2,3,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida

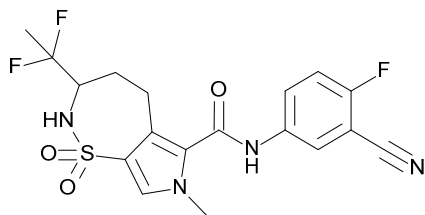


Una solución en DMF (5 mL) de 3-acetil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (156 mg, 0.52 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (220 mg, 1.55 mmol) y TBAF (13.5 mg, 0.052 mmol) se agitó a 100 °C durante 2 horas. Se añadieron (trifluorometil)trimetilsilano (220 mg, 1.55 mmol) y CsF (79 mg, 0.52 mmol) a la mezcla de

reacción. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió HCl (ac., 1M., 2 mL). Después de 18 horas, la mezcla se desactivó con NaHCO₃ (ac., sat., 20 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (4 x 6 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, la evaporación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano, desde un 0 hasta un 100%) proporcionó 7-metil-1,1-dioxo-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (36 mg) como un polvo amarillo. Método B; TR: 0.76 min. m/z: 369 (M-H)⁻ Masa exacta: 370.1.

Se disolvieron 7-metil-1,1-dioxo-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (36 mg, 0.097 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (17 mg, 0.13 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.63 mL, 1 M en THF, 0.63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac., 5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó utilizando HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 50x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). El producto obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar el compuesto **117** (18 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (s, 3 H), 1.38 - 1.46 (m, 1 H), 2.13 (dd a, *J*=13.8, 7.0 Hz, 1 H), 2.75 - 2.80 (m, 1 H), 3.07 - 3.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.78 (t a, *J*=10.8 Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 7.23 (d, *J*=11.2 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.55 (t, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.96 (ddd, *J*=9.2, 4.8, 2.7 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J*=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.63 (s, 1 H); Método B; TR: 0.86 min. m/z: 473 (M-H)⁻ Masa exacta: 474.1.

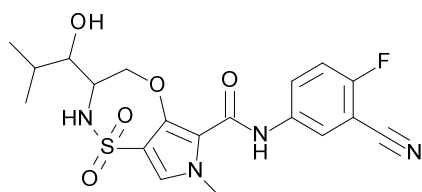
Compuesto 118: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(1,1-difluoroetil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



A temperatura ambiente, se añadió DAST (0.69 mL, 1.32 g/mL, 5.7 mmol) a una solución de 3-acetil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (518 mg, 1.72 mmol) en DCM (7 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Se añadió DAST (0.69 mL, 1.32 g/mL, 5.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición de NaCl (ac. sat., 2 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 8 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano, 0-50%) para proporcionar 3-(1,1-difluoroetil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (56 g). Método B; TR: 0.84 min. m/z: 321 (M-H)⁻ Masa exacta: 322.1.

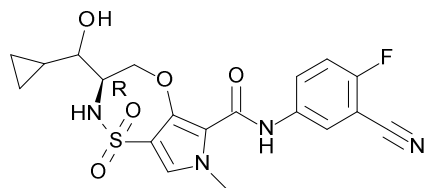
Se disolvieron 3-(1,1-difluoroetil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (56 mg, 0.15 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (26 mg, 0.19 mmol) en THF (3 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 mL, 1 M en THF, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac., 5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano, desde un 0 hasta un 100%). El producto obtenido se purificó mediante HPLC (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 50x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **118** (21 mg). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.48 - 1.59 (m, 1 H), 1.64 (t, *J*=19.3 Hz, 3 H), 2.04 - 2.11 (m, 1 H), 2.77 - 2.88 (m, 1 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 3.69 - 3.86 (m, 4 H), 7.50 - 7.70 (m, 3 H), 7.96 (ddd, *J*=9.2, 4.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J*=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.64 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.93 min. m/z: 425 (M-H)⁻ Masa exacta: 426.1.

Compuesto 119: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **119** (165 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **114**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. Esta mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar **119a** (49 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.83 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.95 - 2.08 (m, 1 H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 3.48 - 3.62 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.97 (dd, J=12.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.87 - 4.99 (m, 2 H), 7.46 - 7.55 (m, 2 H), 7.60 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 8.05 (ddd, J=9.1, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.52 (s, 1 H); Método D; TR: 1.75 min. m/z: 435 (M-H) Masa exacta: 436.1; PF: 213.7 °C y **119b** (44 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.84 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.92 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.02 (quind, J=6.8, 6.8, 6.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.24 - 3.30 (m, 1 H), 3.56 (qd, J=9.4, 1.7 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.97 (dd, J=12.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.86 - 5.01 (m, 2 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 7.60 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 8.05 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 9.52 (s, 1 H); Método D; TR: 1.75 min. m/z: 435 (M-H) Masa exacta: 436.1; PF: 213.7 °C. Método N; TR : **119a**:1.50 min, **119b**: 2.78 min.

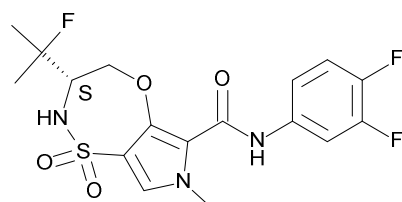
Compuesto **120**: (3*R*)-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **120** (225 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **105**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. Esta mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar **120a** (84 mg) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.23 - 0.52 (m, 4 H), 0.98 - 1.11 (m, 1 H), 3.03 - 3.14 (m, 1 H), 3.57 - 3.69 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.01 (dd, J=12.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.94 (dd, J=12.8, 1.8 Hz, 1 H), 5.01 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 7.62 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 8.06 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 9.52 (s, 1 H)

; Método D; TR: 1.69 min. m/z: 433 (M-H) Masa exacta: 434.1 y **120b** (36 mg) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.15 - 0.28 (m, 1 H), 0.28 - 0.36 (m, 1 H), 0.36 - 0.49 (m, 2 H), 0.95 - 1.08 (m, 1 H), 3.09 - 3.16 (m, 1 H), 3.73 - 3.81 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.05 (dd, J=12.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.77 (dd, J=12.5, 1.3 Hz, 1 H), 5.02 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.41 - 7.58 (m, 3 H), 8.04 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H); Método D; TR: 1.69 min. m/z: 433 (M-H) Masa exacta: 434.1; PF: 233.9 °C. Método O; TR : **120a**:1.81 min, **120b**: 2.77 min.

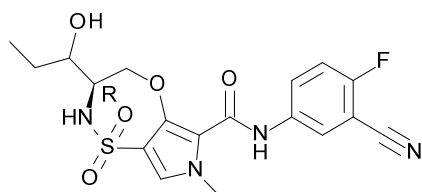
Compuesto **121**: (3*S*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-(1-fluoro-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (90 µL, 1 M, 0.09 mmol) gota a gota sobre una solución del compuesto **94** (25 mg, 0.06 mmol) en DCM (0.46 mL, 1.33 g/mL, 7.2 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200

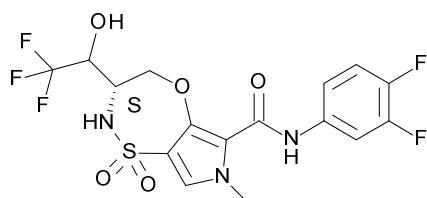
g, 5 cm, fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, MeOH). El producto obtenido se purificó mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 microhm 2000 g, fase móvil: CO_2 , EtOH + 0.4% de $i\text{PrNH}_2$), para proporcionar el compuesto **121** (46.9 mg). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.41 (dd, $J=39.2$, 22.2 Hz, 6 H), 3.72 - 3.81 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.01 (dd, $J=12.4$, 9.1 Hz, 1 H), 4.88 (d, $J=11.4$ Hz, 1 H), 7.34 - 7.54 (m, 3 H), 7.82 - 7.93 (m, 2 H), 9.43 (s, 1 H); ^{19}F RMN (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 144.56 (d, $J=23.1$ Hz, 1 F), -141.28 (s, 1 F), -137.61 (d, $J=23.1$ Hz, 1 F); Método D; TR: 1.96 min. m/z: 416 (M-H)⁺ Masa exacta: 417.1; PF: 239.8 °C.

Compuesto 122: (3*R*)-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(1-hidroxiopropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



10 El compuesto **122** (262 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **105**, utilizando bromuro de etilmagnesio en lugar de bromuro de ciclopropilmagnesio y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. La mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Kromasil (*R,R*) Whelk-O 1
10/100, fase móvil: CO_2 , EtOH + 0.4% de $i\text{PrNH}_2$) para proporcionar el compuesto **122a** (113 mg); ^1H RMN (400 MHz,
15 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.92 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.44 (dquin, $J=14.2$, 7.2, 7.2, 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 1.65 - 1.79 (m, 1 H), 3.35 - 3.44
(m, 1 H), 3.44 - 3.56 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.98 (dd, $J=12.7$, 8.9 Hz, 1 H), 4.93 (dd, $J=12.8$, 1.8 Hz, 1 H), 4.98 (d a, $J=5.9$
Hz, 1 H), 7.44 - 7.55 (m, 2 H), 7.61 (d a, $J=9.0$ Hz, 1 H), 8.05 (ddd, $J=9.2$, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.21 (dd, $J=5.7$, 2.6 Hz, 1 H),
9.51 (s, 1 H); Método D; TR: 1.67 min. m/z: 421 (M-H)⁺ Masa exacta: 422.1; PF: 222.3 °C, y **122b** (102 mg); ^1H RMN (400
20 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.88 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.28 - 1.44 (m, 1 H), 1.50 - 1.63 (m, 1 H), 3.54 - 3.66 (m, 1 H), 3.66 - 3.76
(m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.99 (dd, $J=12.7$, 9.1 Hz, 1 H), 4.74 (dd, $J=12.7$, 1.0 Hz, 1 H), 4.87 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.37 (s a, 1
H), 7.49 (s, 1 H), 7.52 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.05 (ddd, $J=9.3$, 4.9, 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, $J=5.7$, 2.6 Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H);
Método D; TR: 1.69 min. m/z: 421 (M-H)⁺ Masa exacta: 422.1; PF: 252.2 °C. Método L; TR : **122a**: 2.81 min, **122b**: 3.50
min.

Compuesto 123: (3*S*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



25 Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (0.82 mL, 0.96 g/mL, 5.6 mmol) a una solución de (4*S*)-4-formil-2,2-
dimetiloxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (1.06 g, 4.62 mmol) y TBAF (0.11 mL, 1 M en THF, 0.11 mmol) en THF (28
mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a
temperatura ambiente. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (9.25 mL, 1 M, 9.25 mmol) a la mezcla de reacción y se
30 siguió agitando durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con NaHCO_3 (ac. sat.) y se extrajo con EtOAc
(3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo, desde 100/0 hasta 0/100) para proporcionar (4*S*)-2,2-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)oxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (1.42 g) como un aceite.

35 Se añadió HCl (4.6 mL, 4 M en dioxano, 18 mmol) gota a gota a una solución de (4*S*)-2,2-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-
hidroxietyl)oxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (1.38 mg, 4.62 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL). La mezcla de reacción se
agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar
(2*S*)-2-amino-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diol (735 mg).

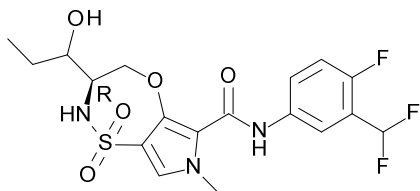
40 Se añadió 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1.06 mg, 3.93 mmol) en porciones a una solución de
(2*S*)-2-amino-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diol (735 mg, 4.62 mmol) y DIPEA (4.78 mL, 0.75 g/mL, 27.7 mmol) en DCM (30

5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac.) y se diluyó en DCM. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo, desde 100/0 hasta 0/100) para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[[[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (610 mg) como un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 (s, 3 H), 3.33 - 3.42 (m, 1 H), 3.36 (s, 1 H), 3.43 - 3.58 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.04 (dt, J=7.0, 3.7 Hz, 1 H), 4.27 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 4.56 (t a, J=5.2 Hz, 1 H), 6.51 (d a, J=6.6 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.75 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.73 min. m/z: 391 (M-H) Masa exacta: 392.1.

10 Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (7.8 mL, 1 M en THF, 7.8 mmol) gota a gota a una solución de 3-fluoro-1-metil-4-[[[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (610 mg, 1.55 mmol) y 3,4-difluoroanilina (0.19 mL, 1.29 g/mL, 1.9 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (4.7 mL, 1 M en THF, 4.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac.) y se diluyó con EtOAc. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se hizo precipitar en DCM (cantidad pequeña) y éter dietílico para proporcionar *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida (300 mg) como un sólido beige. Se obtuvo una segunda fracción (280 mg) después de la purificación del filtrado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo, desde 100/0 hasta 0/100).

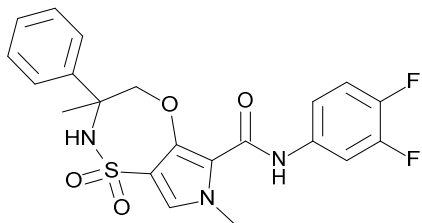
20 Se añadió fluoruro de cesio (741 mg, 4.88 mmol) a una solución de *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida (580 mg, 1.22 mmol) en DMF (13 mL). La mezcla de reacción se calentó durante toda la noche a 105 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo, desde 100/0 hasta 0/100). El producto obtenido se purificó mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, iPrOH + 0.4% de iPrNH₂), para proporcionar el epímero 1 del compuesto **123** (30.7 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.82 (s, 3 H), 3.83 - 3.88 (m, 1 H), 4.08 (s a, 1 H), 4.18 (dd, J=13.0, 9.5 Hz, 1 H), 4.86 (dd, J=12.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.93 (d a, J=6.1 Hz, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.87 (ddd, J=13.3, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 8.00 (s a, 1 H), 9.43 (s, 1 H); Método D; TR: 1.82 min. m/z: 454 (M-H) Masa exacta: 455.1.

30 **Compuesto 124:** (3*R*)-*N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-(1-hidroxipropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



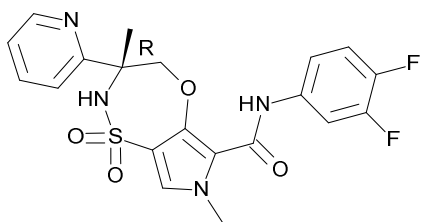
El compuesto **124** (445 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **122**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. La mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Kromasil (*R,R*) Whelk-O 1 10/100, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **124a** (209 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.44 (dquin, J=14.2, 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 1.72 (dq, J=14.1, 7.2, 7.2, 3.1 Hz, 1 H), 3.26 - 3.44 (m, 1 H), 3.49 (t a, J=7.9 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.99 (dd, J=12.7, 8.9 Hz, 1 H), 4.89 (dd, J=12.7, 1.9 Hz, 1 H), 4.98 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 7.03 - 7.40 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.58 (s a, 1 H), 7.76 - 7.88 (m, 1 H), 8.04 (dd, J=6.4, 2.6 Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H); Método D; TR: 1.74 min. m/z: 446 (M-H) Masa exacta: 447.1, y **124b** (159 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.29 - 1.44 (m, 1 H), 1.49 - 1.64 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.00 (dd, J=12.7, 9.1 Hz, 1 H), 4.62 - 4.76 (m, 1 H), 4.86 (d a, J=4.8 Hz, 1 H), 7.04 - 7.41 (m, 3 H), 7.46 (s, 1 H), 7.77 - 7.87 (m, 1 H), 8.03 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H); Método D; TR: 1.77 min. m/z: 446 (M-H) Masa exacta: 447.1; PF: 224.5 °C. Método M; TR : **124a**: 2.53 min, **124b**: 3.56 min.

Compuesto 125: *N*-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-fenil-2,4-dihidropirroló[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



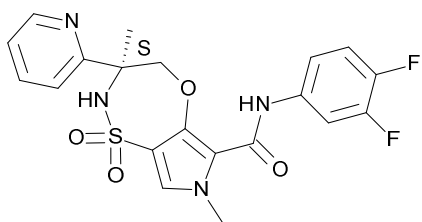
5 El compuesto **125** (85 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando clorhidrato de 2-amino-2-fenilpropan-1-ol en lugar de DL-alaninol y DCM en lugar de THF como disolvente en el primer paso. El cierre del anillo se logró tras calentar durante 90 minutos a 110 °C en DMF y el compuesto **125** se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.60 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.89 - 5.00 (m, 2 H), 7.25 - 7.49 (m, 6 H), 7.58 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.82 - 7.89 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H); Método D; TR: 2.05 min. m/z: 446 (M-H)⁺ Masa exacta: 447.1; PF: 256.6 °C.

10 **Compuesto 126:** (*3R*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(2-piridil)-2,4-dihidropirroló[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



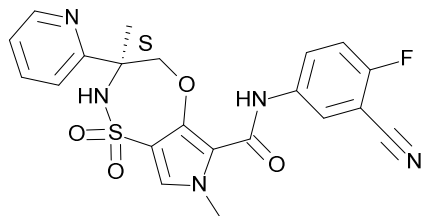
15 El compuesto **126** (115 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **125**, utilizando (*2R*)-2-amino-2-(2-piridil)propan-1-ol en lugar de clorhidrato de 2-amino-2-fenilpropan-1-ol. El cierre del anillo se logró tras calentar 3 horas y el compuesto **126** se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc:EtOH 3:1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.59 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.99 (d, J=13.3 Hz, 1 H), 5.21 (d, J=13.3 Hz, 1 H), 7.29 - 7.51 (m, 4 H), 7.78 - 7.92 (m, 3 H), 8.46 - 8.54 (m, 2 H), 9.39 (s, 1 H); Método D; TR: 1.97 min. m/z: 447 (M-H)⁺ Masa exacta: 448.1; PF: 270.5 °C.

20 **Compuesto 127:** (*3S*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(2-piridil)-2,4-dihidropirroló[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



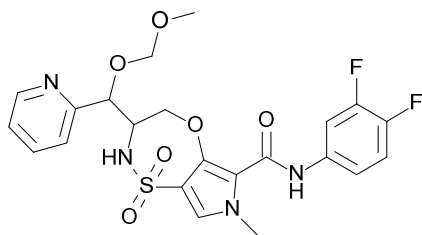
25 El compuesto **127** (145 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **126**, utilizando (*2S*)-2-amino-2-(2-piridil)propan-1-ol en lugar de clorhidrato de (*2R*)-2-amino-2-(2-piridil)propan-1-ol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.55 - 1.62 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.99 (d, J=13.3 Hz, 1 H), 5.21 (d, J=13.3 Hz, 1 H), 7.29 - 7.50 (m, 4 H), 7.79 - 7.92 (m, 3 H), 8.47 - 8.53 (m, 2 H), 9.39 (s, 1 H); Método D; TR: 1.98 min. m/z: 447 (M-H)⁺ Masa exacta: 448.1; PF: 270.8 °C.

Compuesto **128**: (3S)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(2-piridil)-2,4-dihidropirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



5 El compuesto **128** (55 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **127**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.59 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.99 (d, J=13.3 Hz, 1 H), 5.25 (d, J=13.3 Hz, 1 H), 7.31 (ddd, J=7.4, 4.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 1 H), 8.08 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.7 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.47 - 8.51 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H); Método D; TR: 1.89 min. m/z: 454 (M-H) Masa exacta: 455.1; PF: 235.0 °C

10 Compuesto **129**: N-(3,4-difluorofenil)-3-[metoximetoxi(2-piridil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



15 A una solución enfriada de 2-(dibencilamino)acetato de etilo (2.0 g, 7.1 mmol) en THF seco (40 mL) se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio (24.7 mL, 1 M en THF, 24.7 mmol) a -70°C. La solución se calentó lentamente hasta -5 °C y se agitó durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta -70 °C de nuevo, se añadió lentamente 2-piridinocarboxaldehído (2.36 mL, 24.7 mmol) y se agitó a -70 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se desactivó con NH₄Cl (ac., sat., 50 mL). Esto se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó y se separó en sus 2 diastereoisómeros mediante cromatografía en columna de gel de sílice (desde un 0% hasta un 20% de EtOAc en heptano) para proporcionar el diaestereoisómero 1 (827 mg); Método B; TR: 1.23 min. m/z: 391 (M+H)⁺ Masa exacta: 390.2 y diastereoisómero 2 (813 mg); Método B; TR: 1.19 min. m/z: 391 (M+H)⁺ Masa exacta: 390.2.

25 A una solución del diastereómero 1 (827 mg, 0.72 mmol) en DCM seco (5 mL) se añadió DIPEA (1.12 mL, 6.48 mmol), a continuación éter clorometil metílico (0.49 mL, 6.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron DIPEA (1.12 mL, 6.48 mmol) y éter clorometil metílico (0.49 mL, 6.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó de nuevo durante 3 días. La mezcla de reacción se desactivó con NaHCO₃ (ac., sat., 25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 2-(dibencilamino)-3-(metoximetoxi)-3-(2-piridil)propanoato de etilo (418 g) como un aceite transparente. Método B; TR: 1.35 min. m/z: 435 (M+H)⁺ Masa exacta: 434.2.

30 A una solución del 2-(dibencilamino)-3-(metoximetoxi)-3-(2-piridil)propanoato de etilo (418 mg, 0.96 mmol) en THF seco se añadió LAH (0.72 mL, 2 M en THF, 1.44 mmol) a -70°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se desactivó cuidadosamente con EtOAc y la mezcla se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió Na₂SO₄·10H₂O y esto se agitó de nuevo durante 15 min. A continuación, se añadió Na₂SO₄ anhidro. El sólido se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta EtOAc para proporcionar 2-(dibencilamino)-3-(metoximetoxi)-3-(2-piridil)propan-1-ol (316 g) como un aceite amarillo transparente.

35 Se añadió Pd(OH)₂/C (150 mg) a una solución de 2-(dibencilamino)-3-(metoximetoxi)-3-(2-piridil)propan-1-ol (316 mg, 0.81 mmol) en MeOH desgasificado y la suspensión resultante se agitó en H₂ a temperatura ambiente durante toda la noche.

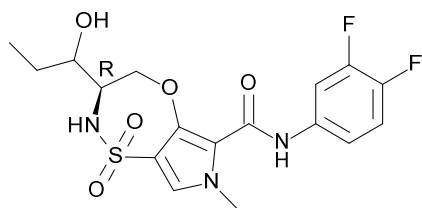
La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de dicalite y se concentró al vacío para proporcionar 2-amino-3-(metoximetoxi)-3-(2-piridil)propan-1-ol (119 mg).

Se disolvió 2-amino-3-(metoximetoxi)-3-(2-piridil)propan-1-ol (119 mg, 0.56 mmol) en DCM (4 mL), se añadió la base de Hunig (0.193 mL, 1.12 mmol) y después 4-clorosulfonyl-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (151 mg, 0.56 mmol). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mL) y a continuación se desactivó con NaHCO₃ (ac., sat., 5 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron para obtener una espuma amarilla. El crudo se recrystalizó/purificó en DCM y se agitó durante 3 días. El sólido blanco formado se separó por filtración y se lavó con algo de DIPE para obtener 3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-2-(metoximetoxi)-2-(2-piridil)etil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (140 mg).

A una solución de 3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-2-(metoximetoxi)-2-(2-piridil)etil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (98 mg, 0.22 mmol) y 3,4-difluoroanilina (0.027 mL, 0.26 mmol) en THF seco (3 mL), se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.88 mL, 1 M en THF, 0.88 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con NaH₄Cl (ac., sat., 3 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta EtOAc para proporcionar *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-2-(metoximetoxi)-2-(2-piridil)etil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (128 mg) como un sólido de color café.

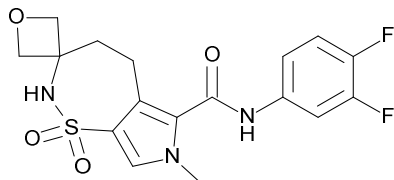
Se disolvieron *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-2-(metoximetoxi)-2-(2-piridil)etil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (128 mg, 0.24 mmol) y fluoruro de cesio (216 mg, 1.42 mmol) en DMF seco (3 mL) y se calentó a 110 °C rápidamente. La mezcla se agitó a 110 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua (3 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (3 X 3 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta EtOAc. El crudo se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **129** y el compuesto crudo **141**. El compuesto **129** crudo obtenido se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta EtOAc, para obtener el compuesto **129** (14 mg) como un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3.47 (s, 3 H), 3.85 - 4.03 (m, 4 H), 4.37 - 4.48 (m, 1 H), 4.74 (dd, J=12.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.78 - 4.96 (m, 2 H), 5.10 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 6.58 - 6.89 (m, 1 H), 6.97 - 7.16 (m, 3 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.52 - 7.64 (m, 2 H), 7.74 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.42 - 8.53 (m, 1 H), 8.64 (s, 1 H); Método D; TR: 1.88 min. m/z: 509 (M+H)⁺ Masa exacta: 508.1.

Compuesto 130: (3*R*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-(1-hidroxipropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **130** (414 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **122**, utilizando 3,4-difluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. La mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Kromasil (*R,R*) Whelk-O 1 10/100, fase móvil: CO₂, EtOH-iPrOH (50-50) + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **130a** (130 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.43 (dq, J=14.2, 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 1.62 - 1.82 (m, 1 H), 3.34 - 3.44 (m, 1 H), 3.44 - 3.56 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.98 (dd, J=12.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.90 (dd, J=12.7, 1.9 Hz, 1 H), 4.98 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.34 - 7.44 (m, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 2 H), 7.60 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 7.87 (ddd, J=13.3, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H); Método D; TR: 1.76 min. m/z: 414 (M-H)⁻ Masa exacta: 415.1; PF: 217.4 °C, y **130b** (104 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.29 - 1.44 (m, 1 H), 1.49 - 1.65 (m, 1 H), 3.54 - 3.66 (m, 1 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.99 (dd, J=12.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.63 - 4.79 (m, 1 H), 4.86 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.25 - 7.55 (m, 4 H), 7.86 (ddd, J=13.1, 7.4, 2.5 Hz, 1 H), 9.45 (s, 1 H); Método D; TR: 1.78 min. m/z: 414 (M-H)⁻ Masa exacta: 415.1; PF: 214.6 °C. Método S; TR : **130a**: 2.65 min, **130b**: 3.46 min.

Compuesto 131: N-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxoespiro[4,5-dihidro-2H-pirrolo[3,4-f]tiazepino-3,3'-oxetano]-6-carboxamida.

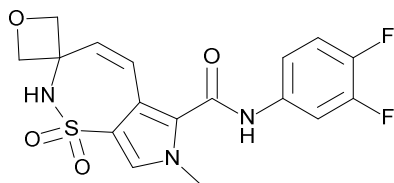


5 Se disolvió 7-metil-1,1-dioxoespiro[2H-pirrolo[3,4-f]tiazepino-3,3'-oxetano]-6-carboxilato de metilo (450 mg, 1.51 mmol) en metanol (200 mL). Se añadieron Et₃N (420 μL, 0.73 g/mL, 3 mmol) y Pd/C (al 10%) (161 mg, 0.15 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 1 hora, a continuación se filtró sobre decalite y el sólido se lavó con THF (4 x 80 mL). El filtrado se evaporó a sequedad para obtener 7-metil-1,1-dioxoespiro[4,5-dihidro-2H-pirrolo[3,4-f]tiazepino-3,3'-oxetano]-6-carboxilato de metilo (430 mg) como un polvo blanco.

10 Se disolvieron 7-metil-1,1-dioxoespiro[4,5-dihidro2H-pirrolo[3,4-f]tiazepino-3,3'-oxetano]-6-carboxilato de metilo (107 mg, 0.36 mmol) y 3,4-difluoroanilina (51 mg, 0.39 mmol) en THF (3 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (2.1 mL, 1 M en THF, 2.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac., 5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad. El residuo se purificó utilizando HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 50x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto 131 (80 mg) tras la recristalización en DCM como un polvo blanco. después de la recristalización en DCM

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.13 - 2.25 (m, 2 H), 2.84 - 2.99 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 4.29 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.64 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.39 - 7.46 (m, 3 H), 7.78 - 7.89 (m, 2 H), 10.49 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.81 min. m/z: 396 (M-H)⁻ Masa exacta: 397.1.

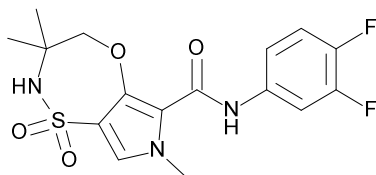
Compuesto 132: N-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxoespiro[2H-pirrolo[3,4-f]tiazepino-3,3'-oxetano]-6-carboxamida.



20 El compuesto 132 (84 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto 84, utilizando el clorhidrato de 3-viniloxetan-3-amina en lugar de clorhidrato de (2S,3R)-3-aminopent-4-en-2-ol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.70 (s, 3 H), 4.50 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.78 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 6.27 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.82 - 7.88 (m, 1 H), 8.44 (s a, 1 H), 10.76 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.82 min. m/z: 394 (M-H)⁻ Masa exacta: 395.1.

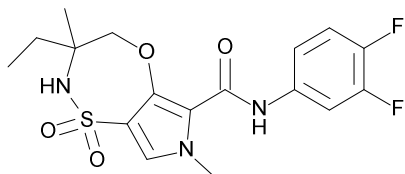
25

Compuesto 133: N-(3,4-difluorofenil)-3,3,7-trimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrolo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



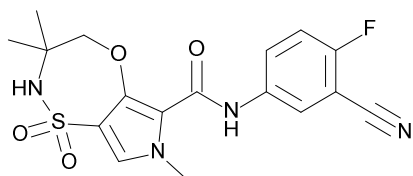
30 El compuesto 133 (111 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto 83, utilizando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 2-amino-1,3-propanediol y ACN en lugar de THF en el primer paso. El cierre del anillo se logró tras calentar durante 2 horas a 110 °C en DMF y el compuesto 133 se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 (s, 6 H), 3.81 (s, 3 H), 4.40 (s, 2 H), 7.37 - 7.45 (m, 3 H), 7.76 - 7.88 (m, 2 H), 9.38 (s, 1 H); Método B; TR: 1.01 min. m/z: 384 (M-H)⁻ Masa exacta: 385.1.

Compuesto 134: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-etil-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



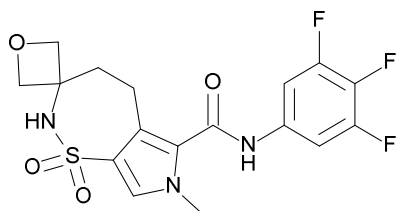
5 El compuesto **134** (121 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **133**, utilizando 2-amino-2-metilbutan-1-ol en lugar de 2-amino-2-metil-1-propanol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.41 - 1.50 (m, 1 H), 1.71 - 1.80 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.31 - 4.53 (m, 2 H), 7.37 - 7.44 (m, 3 H), 7.64 (s, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 9.35 (s, 1 H); Método B; TR: 1.07 min. m/z: 398 (M-H)⁺ Masa exacta: 399.1. Esta mezcla racémica se separó en los enantiómeros **134a** (49 mg) y **134b** (52 mg) mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH con un 0.4% de *i*PrNH₂). Método T; TR : **134a**: 2.75 min, **134b**: 2.92 min.

10 **Compuesto 135:** *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3,3,7-trimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



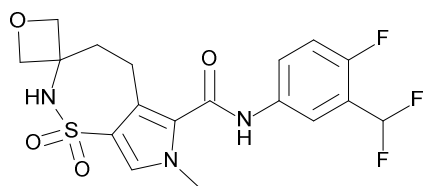
15 El compuesto **135** (39 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **133**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (s, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 4.41 (s, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.03 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.46 (s, 1 H); Método B; TR: 0.94 min. m/z: 391 (M-H)⁺ Masa exacta: 392.1.

Compuesto 136: 7-metil-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-trifluorofenil)espiro[4,5-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*f*]tiazepino-3,3'-oxetano]-6-carboxamida.



20 El compuesto **136** (41 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **131**, utilizando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.10 - 2.25 (m, 2 H), 2.85 - 2.97 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 4.29 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.64 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 10.61 (s, 1 H); Método D; TR: 1.67 min. m/z: 414 (M-H)⁺ Masa exacta: 415.1.

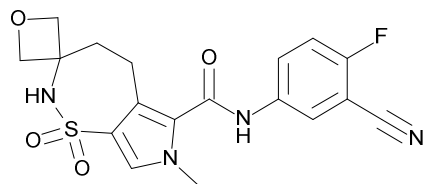
25 **Compuesto 137:** *N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-7-metil-1,1-dioxoespiro[4,5-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*f*]tiazepino-3,3'-oxetano]-6-carboxamida.



El compuesto **137** (64 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **131**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2.10 - 2.33 (m, 2 H), 2.86 - 3.00 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 4.29 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 4.65 (d, $J=6.2$ Hz, 2 H), 7.23 (t a, $J=54.2$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J=9.5$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.77 - 7.89 (m, 2 H), 8.06 (dd, $J=6.2, 2.4$ Hz, 1 H), 10.51 (s, 1 H); Método D; TR: 1.59 min. m/z : 428 (M-H)⁻ Masa exacta: 429.1.

5

Compuesto **138**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-metil-1,1-dioxoespiro[4,5-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*f*]tiazepino-3,3'-oxetano]-6-carboxamida.

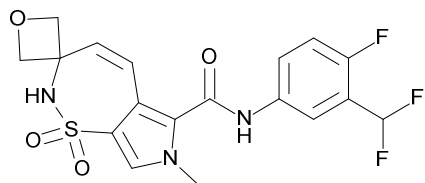


El compuesto **138** (23 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **131**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.87 - 2.99 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 4.29 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 4.64 (d, $J=6.2$ Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.55 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.97 (ddd, $J=9.2, 4.8, 2.9$ Hz, 1 H), 8.19 (dd, $J=5.8, 2.8$ Hz, 1 H), 10.61 (s, 1 H); Método D; TR: 1.48 min. m/z : 403 (M-H)⁻ Masa exacta: 404.1.

10

Compuesto **139**: *N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-7-metil-1,1-dioxoespiro[2*H*-pirrolo[3,4-*f*]tiazepino-3,3'-oxetano]-6-carboxamida.

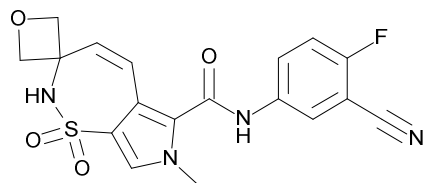
15



El compuesto **139** (108 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **132**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3.71 (s, 3 H), 4.50 (d, $J=6.2$ Hz, 2 H), 4.79 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 6.27 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 6.53 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 7.23 (t, $J=54.2$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.81 - 7.86 (m, 1 H), 8.06 (dd, $J=6.2, 2.4$ Hz, 1 H), 8.45 (s a, 1 H), 10.78 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.83 min. m/z : 426 (M-H)⁻ Masa exacta: 427.1.

20

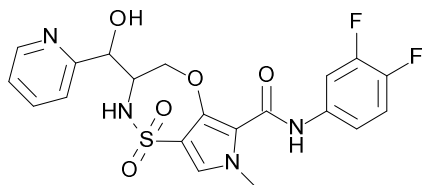
Compuesto **140**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-metil-1,1-dioxoespiro[2*H*-pirrolo[3,4-*f*]tiazepino-3,3'-oxetano]-6-carboxamida.



El compuesto **140** (23 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **132**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3.71 (s, 3 H), 4.51 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 4.79 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 6.28 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 6.54 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 2 H), 7.98 (ddd, $J=9.2, 4.9, 2.6$ Hz, 1 H), 8.19 (dd, $J=5.8, 2.8$ Hz, 1 H), 8.46 (s a, 1 H), 10.88 (s a, 1 H); Método D; TR: 1.48 min. m/z : 401 (M-H)⁻ Masa exacta: 402.1.

25

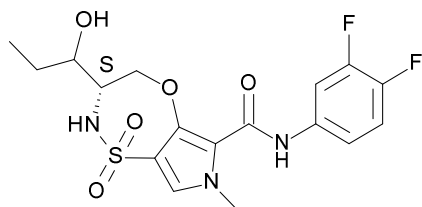
Compuesto **141**: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-[hidroxi(2-piridil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



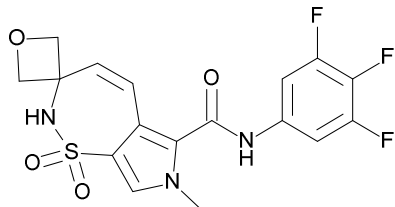
5 El compuesto **141** crudo obtenido en la síntesis del compuesto **129** se purificó sobre sílice eluyendo con un gradiente desde DCM hasta EtOAc, para obtener el compuesto **141a** (3 mg) como un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3.87 - 4.04 (m, 3 H), 4.25 (dd, J=12.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.40 - 4.53 (m, 1 H), 4.82 - 4.97 (m, 1 H), 5.00 - 5.12 (m, 1 H), 6.96 - 7.21 (m, 3 H), 7.27 - 7.37 (m, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H), 7.58 - 7.73 (m, 1 H), 7.76 - 7.88 (m, 1 H), 8.49 - 8.60 (m, 1 H), 8.80 (s, 1 H); Método B; TR: 0.91 min. m/z: 465 (M+H)⁺ Masa exacta: 464.1.

10 Como alternativa, este compuesto se puede sintetizar tal como se ha descrito para el compuesto **129** utilizando 6-bromopiridino-2-carbaldehído en lugar de 2-piridinocarboxaldehído. Durante la síntesis, se separaron los diastereómeros en el paso final utilizando HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: solución al 0.25% de NH₄HCO₃ en agua, MeOH) para proporcionar el compuesto **141a** (5 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.87 - 4.04 (m, 3 H), 4.25 (dd, J=12.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.40 - 4.53 (m, 1 H), 4.82 - 4.97 (m, 1 H), 5.00 - 5.12 (m, 1 H), 6.96 - 7.21 (m, 3 H), 7.27 - 7.37 (m, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H), 7.58 - 7.73 (m, 1 H), 7.76 - 7.88 (m, 1 H), 8.49 - 8.60 (m, 1 H), 8.80 (s, 1 H); Método D; TR: 1.76 min. m/z: 465 (M+H)⁺ Masa exacta: 464.1 y compuesto **141b** (14 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.81 (s, 3 H), 4.03 (dd, J=12.6, 9.3 Hz, 1 H), 4.13 - 4.21 (m, 1 H), 4.82 (dd, J=12.3, 1.1 Hz, 1 H), 4.90 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.32 - 7.49 (m, 4 H), 7.54 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.77 - 7.96 (m, 2 H), 8.50 - 8.56 (m, 1 H), 9.45 (s, 1 H); Método D; TR: 1.74 min. m/z: 465 (M+H)⁺ Masa exacta: 464.1. Método AD; TR : **141a**: 5.75 min y 6.63 min, **141b**: 5.13 min y 6.00 min.

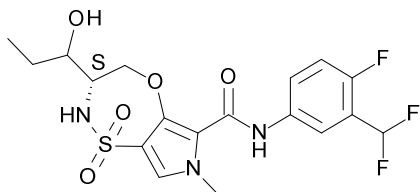
20 Compuesto **142**: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-(1-hidroxipropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



25 El compuesto **142** (387 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **92**, utilizando bromuro de etilmagnesio en lugar de bromuro de ciclopropilmagnesio. La mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel DI 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **142a** (141 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.44 (dquin, J=14.3, 7.3, 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 1.64 - 1.79 (m, 1 H), 3.34 - 3.44 (m, 1 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.98 (dd, J=12.8, 8.8 Hz, 1 H), 4.90 (dd, J=12.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.98 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 7.34 - 7.44 (m, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 2 H), 7.60 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 7.87 (ddd, J=13.3, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H); Método D; TR: 1.75 min. m/z: 414 (M-H) Masa exacta: 415.1; PF: 218.6 °C, y **142b** (136 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.29 - 1.43 (m, 1 H), 1.49 - 1.63 (m, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 1 H), 3.66 - 3.75 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.99 (dd, J=12.7, 9.1 Hz, 1 H), 4.68 - 4.75 (m, 1 H), 4.86 (d, J=4.2 Hz, 1 H), 7.26 - 7.52 (m, 4 H), 7.86 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 9.45 (s, 1 H); Método D; TR: 1.77 min. m/z: 414 (M-H) Masa exacta: 415.1; PF: 212.6 °C. Método U; TR : **142a**: 3.06 min, **142b**: 3.64 min.

Compuesto 143: 7-metil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorofenil)espiro[2H-pirrolo[3,4-f]tiazepino-3,3'-oxetano]-6-carboxamida.

5 El compuesto **143** (28 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **132**, utilizando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.70 (s, 3 H), 4.51 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.78 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 6.28 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 2 H), 8.45 (s a, 1 H), 10.88 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.88 min. m/z: 412 (M-H)⁺ Masa exacta: 413.1.

Compuesto 144: N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-(1-hidroxipropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.

10 El compuesto **144** (420 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **142**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. La mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel ID 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **144a** (176 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.44 (dquin, J=14.2, 7.1, 7.1, 7.1, 7.1 Hz, 1 H), 1.64 - 1.79 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 3.44 - 3.56 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.99 (dd, J=12.7, 8.9 Hz, 1 H), 4.89 (dd, J=12.8, 1.8 Hz, 1 H), 4.98 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.03 - 7.41 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.59 (s a, 1 H), 7.73 - 7.89 (m, 1 H), 8.04 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H); Método D; TR: 1.75 min. m/z: 446 (M-H)⁺ Masa exacta: 447.1, y **144b** (156 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.30 - 1.43 (m, 1 H), 1.49 - 1.63 (m, 1 H), 3.56 - 3.64 (m, 1 H), 3.66 - 3.76 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.00 (dd, J=12.7, 9.1 Hz, 1 H), 4.64 - 4.77 (m, 1 H), 4.86 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.02 - 7.42 (m, 3 H), 7.46 (s, 1 H), 7.76 - 7.88 (m, 1 H), 8.03 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H); Método D; TR: 1.78 min. m/z: 446 (M-H)⁺ Masa exacta: 447.1; PF: 224.6 °C. Método U; TR : **144a**: 2.92 min, **144b**: 3.49 min.

Síntesis de 2-amino-2-pirazin-2-ilpropan-1-ol.

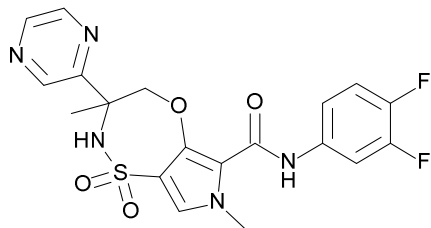
25 En un matraz de 100 mL se colocaron acetilpirazina (2.00 g, 16.4 mmol), NH₃ (33 mL, 7 M en MeOH, 229 mmol) y cloruro de amonio (2.63 g, 49.1 mmol). Se añadió cianuro de trimetilsililo (6.2 mL, 0.793 g/mL, 49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se añadió DCM y el precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc-EtOH (3-1) en heptano. Las fracciones con el producto se concentraron al vacío para proporcionar 2-amino-2-pirazin-2-ilpropanonitrilo (1.9 g) como un aceite amarillo pálido.

30 Se disolvió 2-amino-2-pirazin-2-ilpropanonitrilo (1.9 g, 12.8 mmol) en ácido acético (6.3 mL). Se añadió cuidadosamente ácido bromhídrico en ácido acético (30 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se vertió sobre EtOAc (400 mL). El precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOAc y ACN y se secó al vacío para proporcionar tribromhidrato de 2-amino-2-pirazin-2-ilpropanamida (5.2 g) como un sólido amarillo.

35 Se disolvió tribromhidrato de 2-amino-2-pirazin-2-ilpropanamida (5.2 g, 12.7 mmol) en MeOH (50 mL). Se añadió cuidadosamente (exotérmico) H₂SO₄ (5 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (50 mL) y se lavó con EtOAc. La fracción acuosa se neutralizó con Na₂CO₃ y se extrajo con Me-THF (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc-EtOH(3-1) en heptano. Las fracciones con el producto se concentraron al vacío para proporcionar 2-amino-2-pirazin-2-ilpropanoato de metilo (371 mg) como un aceite amarillo.

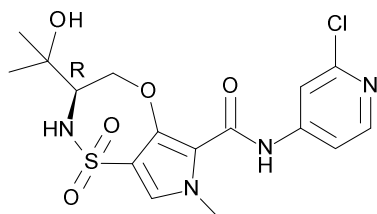
Se disolvió 2-amino-2-pirazin-2-ilpropanoato de metilo (371 g, 2.05 mmol) en MeOH (10 mL) en una atmósfera de N₂. Se añadió borohidruro de sodio (155 mg, 4.10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en Me-THF, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-amino-2-pirazin-2-ilpropan-1-ol (285 mg).

- 5 Compuesto 145: N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-pirazin-2-il-2,4-dihidropirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



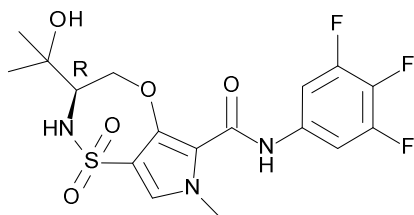
- 10 El compuesto **145** (221 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **125**, utilizando 2-amino-2-pirazin-2-ilpropan-1-ol en lugar de clorhidrato de 2-amino-2-fenilpropan-1-ol. El cierre del anillo se logró tras calentar 3 horas y el compuesto **145** se cristalizó en ACN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.63 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.98 - 5.14 (m, 2 H), 7.38 - 7.52 (m, 3 H), 7.88 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 8.56 - 8.60 (m, 2 H), 8.68 (s, 1 H), 9.03 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 9.43 (s, 1 H); Método B; TR: 0.96 min. m/z: 448 (M-H) Masa exacta: 449.1. La mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel AS 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂), para proporcionar el compuesto **145a** (89 mg); Método D; TR: 1.83 min. m/z: 448 (M-H) Masa exacta: 449.1, PF: 199.4 °C, y **145b** (156 mg); Método D; TR: 1.83 min. m/z: 448 (M-H) Masa exacta: 449.1; PF: 199.4 °C. Método T; TR : **145a**: 3.51 min, **145b**: 4.34 min.

- Compuesto 146: (3R)-N-(2-cloro-4-piridil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



- 20 El compuesto **146** (214 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **93**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 3.50 - 3.61 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.96 (dd, J=12.5, 8.8 Hz, 1 H), 4.87 (s, 1 H), 4.98 (dd, J=12.4, 1.0 Hz, 1 H), 7.47 - 7.61 (m, 2 H), 7.69 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 9.69 (s, 1 H); Método D; TR: 1.53 min. m/z: 413 (M-H) Masa exacta: 414.1, PF: 246.6 °C.

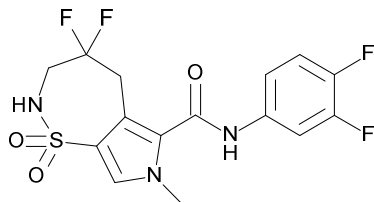
- 25 Compuesto 147: (3R)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **147** (259 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **93**, utilizando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 3.50 - 3.60 (m, 1 H), 3.83

(s, 3 H), 3.92 (dd, J=12.4, 8.9 Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.95 - 5.04 (m, 1 H), 7.43 - 7.59 (m, 2 H), 7.65 - 7.79 (m, 2 H), 9.49 (s, 1 H); Método D; TR: 1.84 min. m/z: 432 (M-H)⁻ Masa exacta: 433.1.

Compuesto 148: *N*-(3,4-difluorofenil)-4,4-difluoro-7-metil-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



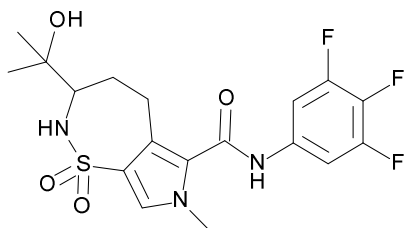
5 Se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (3.71 mg, 13.3 mmol) a una solución de 3-[3-(benciloxicarbonilamino)-2-hidroxiopropil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (2.12 mg, 5.89 mmol) en EtOAc (50 mL) y se agitó a temperatura de reflujo durante 5 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró mientras todavía estaba caliente. El precipitado se lavó con EtOAc (150 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac., sat., 200 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano para proporcionar 3-[3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopropil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1.49 g) como un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 3.76 - 3.93 (m, 7 H), 4.16 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 6.00 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.27 - 7.50 (m, 6 H); Método D; TR: 1.90 min. m/z: 357 (M-H)⁻ Masa exacta: 358.2.

15 Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (3.35 mg, 20.8 mmol) a una solución de 3-[3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopropil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1.49 mg, 4.16 mmol) en DCM (100 mL) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó vertiéndola sobre NaHCO₃ (ac., sat., 300 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano para proporcionar 3-[3-(benciloxicarbonilamino)-2,2-difluoropropil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (371 g) como un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 3.32 - 3.49 (m, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 4.20 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 6.08 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.27 - 7.40 (m, 5 H), 7.68 (t, J=6.2 Hz, 1 H); Método D; TR: 2.07 min. m/z: 379 (M-H)⁻ Masa exacta: 380.2.

25 Se añadió ácido clorosulfónico (7.8 mg, 67 mmol) a una solución de 3-[3-(benciloxicarbonilamino)-2,2-difluoropropil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (365 mg, 0.96 mmol) en DCM (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (300 mL) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac., sat., 250 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano para proporcionar 4,4-difluoro-7-metil-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de etilo (17 mg) como cristales blancos. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.66 (td, J=11.6, 7.2 Hz, 2 H), 3.76 - 3.89 (m, 5 H), 4.30 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 8.18 (t, J=6.8 Hz, 1 H); Método D; TR: 1.65 min. m/z: 307 (M-H)⁻ Masa exacta: 308.1.

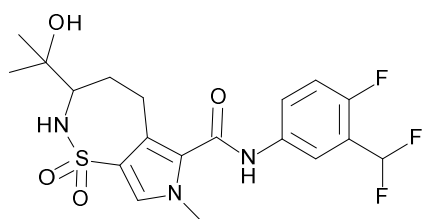
30 Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.33 mL, 1 M en THF, 0.33 mmol) a una solución de 4,4-difluoro-7-metil-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de etilo (17 mg, 0.055 mmol) y 3,4-difluoroanilina (22 mg, 0.17 mmol) en THF (3 mL) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH₄Cl (sat., ac., 10 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto **148** (9.8 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 3.61 - 3.70 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 7.39 - 7.49 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 8.14 (t, J=6.9 Hz, 1 H), 10.62 (s, 1 H); Método D; TR: 1.72 min. m/z: 390 (M-H)⁻ Masa exacta: 391.1.

Compuesto 149: 3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



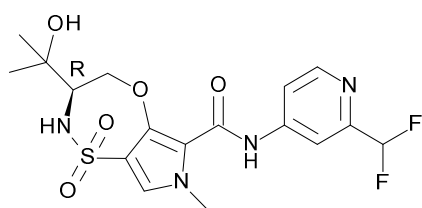
El compuesto **149** (140 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **113**, utilizando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. La mezcla racémica se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **149a** (66 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.03 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.33 (c a, J=11.5 Hz, 1 H), 2.17 (dd a, J=14.0, 6.9 Hz, 1 H), 2.67 - 2.78 (m, 1 H), 2.98 - 3.08 (m, 1 H), 3.21 - 3.29 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.39 (s, 1 H), 6.85 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 10.59 (s, 1 H); Método D; TR: 1.70 min. m/z: 430 (M-H) Masa exacta: 431.1, y **149b** (63 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.03 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.27 - 1.38 (m, 1 H), 2.17 (dd a, J=14.0, 6.9 Hz, 1 H), 2.67 - 2.78 (m, 1 H), 2.98 - 3.08 (m, 1 H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.39 (s, 1 H), 6.85 (d, J=10.6 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 10.59 (s, 1 H); Método D; TR: 1.70 min. m/z: 430 (M-H) Masa exacta: 431.1. Método R; TR : **149a**: 2.83 min, **149b**: 3.64 min.

Compuesto **150**: *N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.

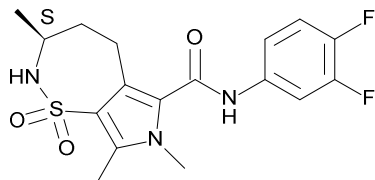


El compuesto **150** (45 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **113**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. La mezcla racémica se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **150a** (23 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.03 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.34 (q, J=11.6 Hz, 1 H), 2.17 (dd a, J=14.1, 6.8 Hz, 1 H), 2.66 - 2.79 (m, 1 H), 3.06 (dd a, J=14.4, 6.5 Hz, 1 H), 3.21 - 3.30 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.39 (s, 1 H), 6.83 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=54.2 Hz, 1 H), 7.37 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 8.06 (dd, J=6.3, 2.3 Hz, 1 H), 10.49 (s, 1 H); Método D; TR: 1.61 min. m/z: 444 (M-H) Masa exacta: 445.1, y **150b** (22 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.03 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.34 (c a, J=12.0 Hz, 1 H), 2.17 (dd a, J=13.9, 6.8 Hz, 1 H), 2.68 - 2.79 (m, 1 H), 3.01 - 3.11 (m, 1 H), 3.19 - 3.30 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.39 (s, 1 H), 6.83 (d a, J=10.6 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=54.2 Hz, 1 H), 7.37 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 8.06 (dd, J=6.2, 2.4 Hz, 1 H), 10.49 (s, 1 H); Método D; TR : **150a**: 2.92 min, **150b**: 3.74 min.

Compuesto **151**: (3*R*)-*N*-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **151** (359 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **93**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 3.49 - 3.61 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.97 (dd, J=12.5, 8.9 Hz, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.97 (dd, J=12.9, 0.5 Hz, 1 H), 6.91 (t, J=55.0 Hz, 1 H), 7.48 - 7.61 (m, 2 H), 7.77 - 7.85 (m, 1 H), 8.09 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 9.75 (s, 1 H); Método B; TR: 0.73 min. m/z: 429 (M-H) Masa exacta: 430.1.

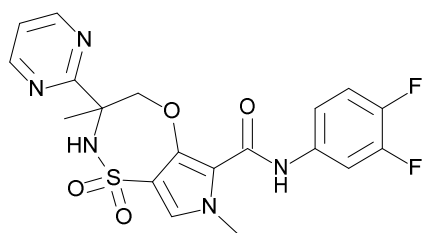
Compuesto 152: (3S)-N-(3,4-difluorofenil)-3,7,8-trimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrollo[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.

5 Se disolvió (3S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrollo[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0.73 mmol) en ácido acético (5 mL) y se añadió bromo (0.057 mL, 3.10 g/mL, 1.10 mmol). A continuación, la solución se calentó a reflujo durante 4 horas y se agitó a temperatura ambiente 16 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta 0 °C, se desactivó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. A continuación, el crudo se purificó sobre sílice utilizando heptano/EtOAc, desde 100/0 hasta 50/50, para obtener 3-(3S)-8-bromo-3,7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrollo[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (202 mg).

10 Se disolvieron (3S)-8-bromo-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrollo[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (202 mg, 0.58 mmol) y 3,4-difluoroanilina (0.069 mL, 1.29 g/mL, 0.69 mmol) en THF (5 mL) y se añadió LiHMDS (1.7 mL, 1 M, 1.7 mmol). Después de 2 horas, la solución se desactivó con NH₄Cl (ac., sat.) y se agitó durante 5 min. La solución se diluyó a continuación con EtOAc, se extrajo y las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. A continuación, el crudo se purificó sobre sílice utilizando heptano/EtOAc, desde 100/0 hasta 0/100, para obtener (3S)-8-bromo-N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrollo[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida (228 mg). Método B; TR: 0.97 min. m/z: 446 (M-H)⁻ Masa exacta: 447.0.

20 Se disolvió (3S)-8-bromo-N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrollo[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida (54 mg, 0.12 mmol) en DMF (2 mL). Se añadió tetrametilestano (0.025 mL, 0.18 mmol) y la solución se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de añadir tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). A continuación, el vial se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 30 minutos. A continuación, la solución se filtró sobre dicalite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y se purificó sobre sílice utilizando heptano/EtOAc, desde 100/0 hasta 80/20, y se purificó adicionalmente añadiendo éter dietílico para obtener el compuesto **152** (37 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.15 - 1.39 (m, 1 H) 1.83 (dd a, J=14.0, 7.2 Hz, 1 H) 2.39 - 2.45 (m, 1 H) 2.42 (s, 2 H) 2.73 - 2.84 (m, 1 H) 2.88 - 2.98 (m, 1 H) 3.53 (s, 3 H) 3.56 - 3.65 (m, 1 H) 7.07 (d, J=9.5 Hz, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 2 H) 7.79 - 7.91 (m, 1 H) 10.46 (s, 1 H); Método B; TR: 0.93 min. m/z: 382 (M-H)⁻ Masa exacta: 383.1.

25 Compuesto 153: N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-pirimidin-2-il-2,4-dihidropirrollo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



30 El compuesto **153** (205 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **125**, utilizando 2-amino-2-pirimidin-2-ilpropan-1-ol en lugar de clorhidrato de 2-amino-2-fenilpropan-1-ol. Se sintetizó 2-amino-2-pirimidin-2-ilpropan-1-ol tal como se ha descrito para 2-amino-2-pirazin-2-ilpropan-1-ol utilizando 2-acetilpirimidina en lugar de acetilpirazina. El cierre del anillo se logró tras calentar 3 horas y el compuesto **153** se cristalizó en ACN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.63 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 5.07 - 5.20 (m, 2 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.80 - 7.87 (m, 1 H), 8.30 - 8.36 (m, 1 H), 8.86 (d, J=4.9 Hz, 2 H), 9.38 (s, 1 H); Método B; TR: 1.01 min. m/z: 448 (M-H)⁻ Masa exacta: 449.1. La mezcla racémica se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂), para proporcionar el compuesto **153a** (75 mg); Método D; TR: 1.93 min. m/z: 448 (M-H)⁻ Masa exacta: 449.1, PF: 228.3 °C, y **153b** (73 mg); Método D; TR: 1.94 min. m/z: 448 (M-H)⁻ Masa exacta: 449.1; PF: 228.6 °C. Método R; TR : **153a**: 4.67 min, **153b**: 5.97 min.

Síntesis de (2R)-2-amino-2-metil-3-fenilpropan-1-ol.

5 Se enfrió una solución de Z-L-alanina (5 g, 22.4 mmol) y el acetal dimetílico del benzaldehído (5.11 g, 33.6 mmol) en éter dietílico (50 mL) hasta -78 °C. Se añadió éterato de trifluoruro de boro (23.5 mL, 1.15 g/mL, 190 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta -15 °C y se siguió agitando durante el fin de semana a esta temperatura. La mezcla de reacción se desactivó en NaHCO₃ enfriado (sat., ac., 100 mL) y se agitó durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta heptano:EtOAc 1:1 para proporcionar (2S,4S)-4-metil-5-oxo-2-feniloxazolidino-3-carboxilato de bencilo (6.2 g) como un aceite que solidificó al dejarlo reposar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.52 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 4.56 (q, *J*=6.9 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 7.31 (s, 4 H), 7.40 - 7.50 (m, 6 H).

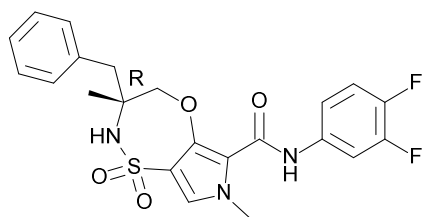
10 Se añadió gota a gota una solución de (2S,4S)-4-metil-5-oxo-2-feniloxazolidino-3-carboxilato de bencilo (1.5 g, 4.82 mmol) y bromuro de bencilo (572 µL, 1.44 g/mL, 4.82 mmol) a una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (5.78 mL, 1 M en THF, 5.78 mmol) en THF (5 mL) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac., 10 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 5 mL), las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar (2S,4*R*)-4-bencil-4-metil-5-oxo-2-feniloxazolidino-3-carboxilato de bencilo (1.01 g). Método D; TR: 2.38 min. *m/z*: 402 (M+H)⁺ Masa exacta: 401.1.

20 Se disolvió LiOH (121 mg, 5.03 mmol) en agua (1 mL) a una solución de (2S,4*R*)-4-bencil-4-metil-5-oxo-2-feniloxazolidino-3-carboxilato de bencilo (1.01 g, 2.52 mmol) en MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió HCl (ac., 1M, 5 mL) y los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-metil-3-fenilpropanoato de metilo (691 g). Método B; TR: 1.13 min. *m/z*: 328 (M+H)⁺ Masa exacta: 327.2.

25 Se disolvió (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-metil-3-fenilpropanoato de metilo (560 g, 1.71 mmol) en THF (10 mL). Se añadió hidruro de aluminio y litio (5.13 mL, 1 M en THF, 5.13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió THF (100 mL), a continuación se añadió tartrato de sodio y potasio tetrahidratado (2.17 g, 7.7 mmol) disuelto en agua (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió Na₂SO₄ y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar *N*-[(1*R*)-1-bencil-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de bencilo (186 mg).

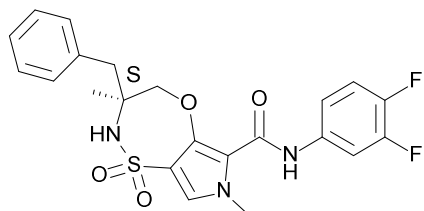
30 Se dispensaron *N*-[(1*R*)-1-bencil-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de bencilo (186 mg, 0.62 mmol) y Pd/C (10%) (33 mg, 0.031 mmol) en MeOH (40 mL) y se colocó en una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad para obtener (2*R*)-2-amino-2-metil-3-fenilpropan-1-ol, que se utilizó tal cual.

Compuesto 154: (3*R*)-3-bencil-*N*-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirroló[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



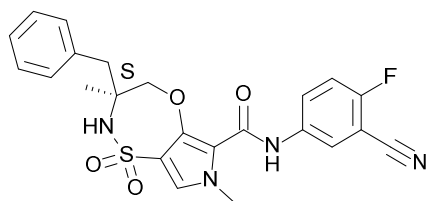
35 El compuesto **154** (111 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **133**, utilizando (2*R*)-2-amino-2-metil-3-fenilpropan-1-ol en lugar de 2-amino-2-metil-1-propanol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (s, 3 H), 2.80 (d, *J*=13.0 Hz, 1 H), 3.00 (d, *J*=13.0 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.40 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 4.57 (d, *J*=13.0 Hz, 1 H), 7.24 - 7.38 (m, 5 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.57 - 7.80 (m, 1 H), 7.81 - 7.90 (m, 1 H), 9.40 (s, 1 H); Método B; TR: 1.19 min. *m/z*: 460 (M-H)⁻ Masa exacta: 461.1.

Compuesto 155: (3*S*)-3-bencil-*N*-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



5 El compuesto **155** (92 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **133**, utilizando (2*S*)-2-amino-2-metil-3-fenilpropan-1-ol en lugar de 2-amino-2-metil-1-propanol. Se sintetizó (2*S*)-2-amino-2-metil-3-fenilpropan-1-ol tal como se ha descrito para (2*S*)-2-amino-2-metil-3-fenilpropan-1-ol utilizando *Z*-D-alanina en lugar de *Z*-L-alanina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (s, 3 H), 2.80 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 3.00 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.40 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 7.25 - 7.36 (m, 5 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.71 - 7.89 (m, 2 H), 9.40 (s, 1 H); Método B; TR: 1.19 min. m/z: 460 (M-H) Masa exacta: 461.1.

10 **Compuesto 156:** (3*S*)-3-bencil-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



15 El compuesto **156** (41 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **155**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.16 (s, 3 H), 2.79 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.01 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.40 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.59 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 7.24 - 7.36 (m, 5 H), 7.49 (s, 1 H), 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H); Método B; TR: 1.13 min. m/z: 467 (M-H) Masa exacta: 468.1.

Síntesis de (*S*)-2-(1-metilalil)isoindolino-1,3-diona.

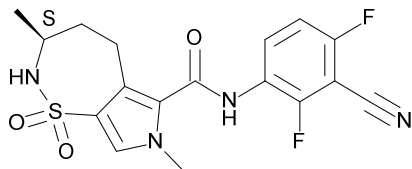
20 Se añadió DIBAL (11 mL, 1 M en heptano, 11 mmol) gota a gota a una solución anhidra de (2*S*)-2-(benciloxycarbonilamino)propanoato de metilo (2.50 g, 10.5 mmol) en THF (50 mL) a -78 °C. Después de la adición, la solución se desactivó cuidadosamente con NaF (ac., sat.) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a la vez que se permitía que alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió más agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL). Los extractos combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar *N*-[(1*S*)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de bencilo (1.13 mg) como un aceite.

25 Se suspendió bromuro de metiltrifenilfosfonio (3.11 g, 8.69 mmol) en tolueno (50 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (8.2 mL, 1 M en tolueno, 8.2 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, a continuación se enfrió hasta -78 °C y se añadió una solución de *N*-[(1*S*)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo (1.13 g, 5.43 mmol) en tolueno (5 mL). Se permitió que la solución se calentara hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 30 min y a continuación se desactivó con NH₄Cl sat. (ac., sat.) (20 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con EtOAc (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar *N*-[(1*S*)-1-metilalil]carbamato de bencilo (230 mg) como un aceite que solidificó al dejarlo reposar.

35 Se disolvió *N*-[(1*S*)-1-metilalil]carbamato de bencilo (100 mg, 0.49 mmol) en HCl (37% en H₂O, 3 mL) y se calentó durante 30 minutos a 100 °C. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en THF (5 mL). Se añadieron la base de Hunig (0.84 mL, 0.75 g/mL, 4.9 mmol) y 1,3-isobenzofuranodiona (79 mg, 0.54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante todo el fin de semana. Se añadió la base de Hunig (0.84 mL, 0.75 g/mL, 4.9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. Se observó que la (*S*)-2-(1-metilalil)isoindolino-1,3-diona formada en esta mezcla de reacción era idéntica a la (*S*)-2-(1-metilalil)isoindolino-1,3-diona descrita en la síntesis del compuesto **29**.

Método Q; t_R : (**R*)-2-(1-metilalil)isoindolino-1,3-diona: 1.65 min, (**S*)-2-(1-metilalil)isoindolino-1,3-diona y (*S*)-2-(1-metilalil)isoindolino-1,3-diona: 1.89 min.

Compuesto 157: (3*S*)-*N*-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



5

Se añadió TEA (12.7 mL, 0.73 g/mL, 91.7 mmol) a 3-bromo-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (10.0 g, 45.9 mmol) y 2-[(1*S*)-1-metilalil]isoindolino-1,3-diona (10.2 g, 50.5 mmol) en DMF (50 mL) y esta mezcla se agitó y purgó con nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (1.17 g, 2.29 mmol) y la mezcla se agitó y calentó en un baño de aceite a 110° durante 90 minutos. La mezcla resultante se filtró sobre un lecho de dicalite, se lavó con EtOAc (300 mL) y se concentró al vacío. El crudo se purificó sobre sílice (gradiente de elución: EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 100:0). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-[(*E*,3*S*)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)but-1-enil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (15.1 g) como un aceite amarillo.

10

Se purgó con nitrógeno un matraz de hidrogenación y a continuación se introdujo Pd/C (al 10%) (2.37 g, 2.22 mmol). A esto se añadió, en nitrógeno, 3-[(*E*,3*S*)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)but-1-enil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (15.4 g, 44.5 mmol) en THF (200 mL). A continuación, se agitó la suspensión resultante en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se filtró la mezcla sobre un lecho de dicalite bajo un flujo de nitrógeno constante y este lecho se lavó con THF (250 mL). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-[(3*S*)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)butil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (15.0 g).

15

Se disolvió 3-[(3*S*)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)butil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (15.0 g, 44.1 mmol) en *n*-butanol (150 mL). Se añadió etilendiamina (118 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 10% de MeOH/NH₃ en DCM. Las fracciones con el producto se concentraron al vacío para proporcionar el 3-[(3*S*)-3-aminobutil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (9.1 g) como un aceite. Método B; TR: 0.52 min. m/z : 211 (M+H)⁺ Masa exacta: 210.1.

20

Se agitó ácido clorosulfónico (55 mL, 1.75 g/mL, 832 mmol) y se enfrió en un baño de hielo-acetona. Se mantuvo un flujo suave de nitrógeno. A esto se añadió gota a gota 3-[(3*S*)-3-aminobutil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (3.50 g, 16.6 mmol) en DCM (65 mL). Después de la adición, se añadió gota a gota la mezcla resultante sobre una solución enfriada con hielo y agitada de Na₂CO₃ (176 g) en agua enfriada con hielo (1 L). Después de la adición, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 500 mL). Se secaron los extractos combinados con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó sobre gel de sílice utilizando un gradiente de elución (heptano/*i*PrOH, desde 100:0 hasta 20:80) para obtener (3*S*)-3,7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (1.95 mg) como un aceite transparente. Método B; TR: 0.73 min. m/z : 271 (M-H)⁻ Masa exacta: 272.1.

25

30

Se trató (3*S*)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0.73 mmol) y 3-amino-2,6-difluorobenzonitrilo (0.16 mg, 0.88 mmol) en THF seco (5 mL) con bis(trimetilsilil)amiduro de litio (2.2 mL, 1 M en THF, 2.2 mmol) y esta mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desactivó con NH₄Cl (ac., sat., 5 mL). A continuación, se añadieron 5 mL de salmuera y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo utilizando EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos combinados se concentraron al vacío y el crudo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 100:0). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN).

35

40

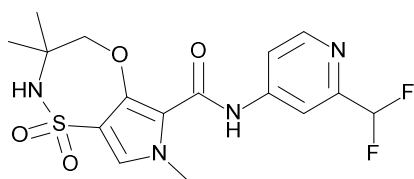
Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, se coevaporaron con metanol (2 X 25 mL) y se secaron en un horno a vacío a 55°C durante 18 horas para proporcionar el compuesto 157 (7.6 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 1.31 - 1.45 (m, 1 H) 1.81 - 1.91 (m, 1 H) 2.77 - 2.89 (m, 1 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 3.58 - 3.67 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 7.03 (d, *J*=9.68 Hz, 1 H) 7.40 - 7.51 (m, 2 H) 8.06 (td, *J*=8.97, 6.05 Hz, 1 H) 10.31 (s, 1 H); Método B; TR: 0.85 min. m/z : 393 (M-H)⁻ Masa exacta: 394.1, PF: 247.5 °C.

45

Se trató (3*S*)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de metilo (140 mg, 0.51 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (77 mg, 0.57 mmol) en THF (8 mL) con LiHMDS (1 mL, 1 M en THF, 1 mmol) y esto se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desactivó con NH₄Cl (ac., sat., 5 mL). A continuación, se añadió

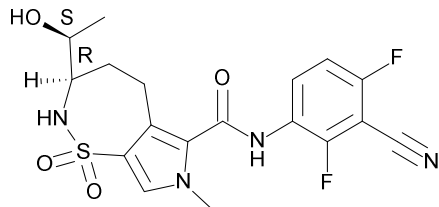
salmuera (5 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos combinados se concentraron al vacío y el crudo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 100:0) Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, ACN) para proporcionar (3S)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrollo[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida (41 mg) que fue idéntica al compuesto **56**. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.13 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.28 - 1.42 (m, 1 H) 1.77 - 1.92 (m, 1 H) 2.77 - 2.90 (m, 1 H) 2.92 - 3.04 (m, 1 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 7.02 (d, J=9.68 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.54 (t, J=9.13 Hz, 1 H) 7.95 (ddd, J=9.19, 4.90, 2.86 Hz, 1 H) 8.19 (dd, J=5.72, 2.64 Hz, 1 H) 10.59 (s, 1 H); Método B; TR: 0.85 min. m/z : 375 (M-H)⁻ Masa exacta: 376.1.

10 Compuesto **158**: N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3,3,7-trimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrollo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



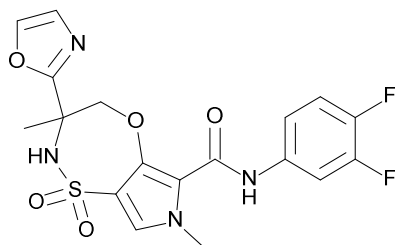
15 El compuesto **158** (610 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **133**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.30 (s, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 6.91 (t, J=55.0 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.77 - 7.81 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.03 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.69 (s, 1 H); Método B; TR: 0.82 min. m/z: 399 (M-H)⁻ Masa exacta: 400.1, PF: 229.9 °C.

Compuesto **159**: (3R)-N-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-3-[(1S)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrollo[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



20 El compuesto **159** (7 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **88**, utilizando 3-amino-2,6-difluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.13 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.25 - 1.37 (m, 1 H), 2.17 - 2.24 (m, 1 H), 2.71 - 2.79 (m, 1 H), 3.15 - 3.24 (m, 2 H), 3.42 - 3.53 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 4.68 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 2 H), 8.06 (td, J=8.9, 6.2 Hz, 1 H), 10.31 (s, 1 H); Método D; TR: 1.71 min. m/z: 423 (M-H)⁻ Masa exacta: 424.1.

25 Compuesto **160**: N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-3-oxazol-2-il-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrollo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



30 El compuesto **160** (240 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **153**, utilizando 1-(oxazol-2-il)etanona en lugar de 2-acetilpirimidina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.63 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.88 (d, J=13.3 Hz, 1 H), 5.11 (d, J=13.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.38 - 7.50 (m, 3 H), 7.87 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 8.13

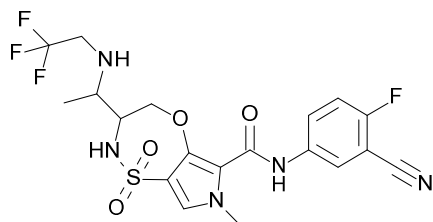
(d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H); Método B; TR: 0.93 min. m/z: 439 (M+H)⁺ Masa exacta: 438.1. La mezcla racémica se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel OD 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂), para proporcionar el compuesto **160a** (88 mg); PF: 239.5 °C, y **160b** (80 mg); PF: 240.2 °C. Método Y; TR : **160a**: 3.43 min, **160b**: 3.73 min.

5 Síntesis de 2-amino-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)butan-1-ol.

Se disolvieron 4-acetil-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (3.0 g, 12 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilamina (1.47 mL, 1.24 g/mL, 18.5 mmol) en DCM (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió NaBH(OAc)₃ (3.40 g, 16.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 mL) y se desactivó con Na₂CO₃ (ac., sat., 60 mL). La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El aceite crudo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 2,2-dimetil-4-[1-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]oxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (4.2 g) como un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.35 - 1.57 (m, 15 H), 3.00 - 4.21 (m, 6 H).

Se disolvió 2,2-dimetil-4-[1-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]oxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (3.73 g, 11.43 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y se añadió HCl (17 mL, 4 M en 1,4-dioxano, 68.6 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas, se eliminaron los disolventes para proporcionar el clorhidrato de 2-amino-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)butan-1-ol crudo que se utilizó tal cual en el siguiente paso.

Compuesto 161: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



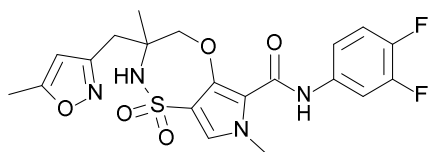
Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-amino-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)butan-1-ol (2.13 g, 11.4 mmol) y la base de Hunig (12.4 mL, 0.75 g/mL, 72.2 mmol) en DCM seco (75 mL) durante 15 min para obtener una solución amarilla transparente. A continuación, se añadió 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (3.08 mg, 11.43 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NHCO₃ (ac., sat., 75 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite amarillo. El crudo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta EtOAc para proporcionar 3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)propil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (4.55 g) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.84 - 0.97 (m, 3 H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.85 - 2.10 (m, 1 H), 2.76 - 2.91 (m, 1 H), 2.99 - 3.52 (m, 5 H), 3.82 (s, 3 H), 4.27 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.54 - 4.77 (m, 1 H), 7.44 (s a, 1 H), 7.51 - 7.60 (m, 1 H); Método D; TR: 1.64 min. m/z: 418 (M-H) Masa exacta: 419.1.

A una solución de 3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)propil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1.00 mg, 2.38 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (389 mL, 2.86 mmol) en THF seco (25 mL), se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1M en THF) [4039-32-1] #JNJ-70824# (12 mL, 1 M en THF, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, se añadió NH₄Cl (ac., sat., 30 mL), después EtOAc (30 mL) y la mezcla se agitó durante 15 min. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite de color café. El crudo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta EtOAc para proporcionar N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)propil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (818 mg).

Se disolvieron N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)propil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (818 mg, 1.61 mmol) y fluoruro de cesio (976 mg, 6.42 mmol) en DMF seco (12 mL) y se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua fría (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta EtOAc para obtener una espuma amarilla. Los 4 isómeros se separaron mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 microhm 500 g, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **161a** (89 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.30 - 2.43 (m, 1 H), 2.71 - 2.84 (m, 1 H), 3.12 - 3.41 (m, 2 H), 3.53 - 3.63 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.00 (dd, J=12.7, 8.9 Hz, 1 H), 4.84 (dd, J=12.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.44 - 7.56 (m, 2 H), 7.60 (s a, 1

H), 8.00 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.7 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1 H), 9.55 (s, 1 H); Método D; TR: 1.92 min. m/z: 488 (M-H)⁻ Masa exacta: 489.1, compuesto **161b** (70 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.08 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.31 - 2.43 (m, 1 H), 2.70 - 2.85 (m, 1 H), 3.13 - 3.41 (m, 2 H), 3.53 - 3.64 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.00 (dd, J=12.7, 8.9 Hz, 1 H), 4.84 (dd, J=12.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 7.62 (s a, 1 H), 8.00 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.8 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1 H), 9.55 (s, 1 H); Método D; TR: 1.92 min. m/z: 488 (M-H)⁻ Masa exacta: 489.1, compuesto **161c** (15 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 2.35 (q, J=7.4 Hz, 1 H), 2.88 - 3.02 (m, 1 H), 3.12 - 3.44 (m, 2 H), 3.62 - 3.72 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.01 (dd, J=12.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.72 (dd, J=12.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.42 - 7.56 (m, 2 H), 7.59 (s a, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.7 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1 H), 9.56 (s, 1 H); Método D; TR: 1.93 min. m/z: 488 (M-H)⁻ Masa exacta: 489.1 y compuesto **161d** (18 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 2.35 (q, J=7.3 Hz, 1 H), 2.89 - 3.03 (m, 1 H), 3.13 - 3.45 (m, 2 H), 3.63 - 3.73 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.01 (dd, J=12.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.72 (dd, J=13.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.43 - 7.56 (m, 2 H), 7.60 (s a, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.7 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1 H), 9.56 (s, 1 H); Método D; TR: 1.93 min. m/z: 488 (M-H)⁻ Masa exacta: 489.1. Método AA; TR : **161a**: 3.69 min, **161b**: 3.61 min, **161c**: 3.75 min, **161d**: 4.02 min.

15 Compuesto **162**: N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



20 Se molió finamente el clorhidrato del éster metílico de la DL-alanina (12.8 g, 91.7 mmol) y se añadió sobre DCM (250 mL). Se añadió la imina de la benzofenona (14.4 mL, 1.62 g/mL, 79.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con agua. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 50% de EtOAc en heptano para proporcionar 2-(bencidrilidenoamino)propanoato de metilo (15.7 g) como un aceite transparente.

25 Se añadió tert-butoxido de potasio (3.74 g, 33.3 mmol) a una solución enfriada (-10 °C) de 2-(bencidrilidenoamino)propanoato de metilo (7.42 g, 27.8 mmol) y 3-(clorometil)-5-metilisoxazol (3.77 g, 27.8 mmol) en NMP (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió HCl (67 mL, 1 M en H₂O, 67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera (3 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 2-(bencidrilidenoamino)-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanoato de metilo (4.44 mg) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 2.37 - 2.41 (m, 3 H), 3.22 (s, 2 H), 3.69 - 3.79 (m, 3 H), 6.15 (s, 1 H), 8.78 (s a, 3 H).

30 Se disolvió 2-(bencidrilidenoamino)-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanoato de metilo (4.44 g, 18.9 mmol) en MeOH (50 mL) y se enfrió en un baño de hielo (-10 °C). Se añadió borohidruro de sodio (2.15 g, 56.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se observó una conversión que no fue total. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se resuspendió en THF (100 mL) y se añadió gota a gota hidruro de aluminio y litio (18.9 mL, 1 M en THF, 18.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió sulfato de sodio decahidratado (27.4 g, 85.1 mmol) y a continuación Na₂SO₄. La mezcla de reacción se filtró, los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta DCM:MeOH/NH₃ 9:1 para proporcionar 2-amino-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propan-1-ol (1.41 g) como un aceite transparente. La masa retenida sobre el filtro se lavó con MeOH y se eliminaron los componentes volátiles del filtrado. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta DCM:MeOH/NH₃ 9:1 para proporcionar una segunda fracción de 2-amino-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propan-1-ol (455 g) como un aceite amarillo claro.

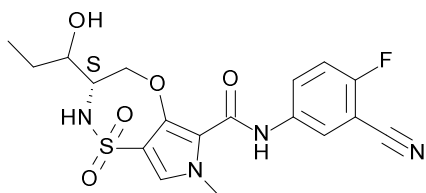
45 Ambas fracciones (1.44 g y 455 mg, 11.1 mmol), 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (2.74 g, 10.2 mmol) y la base de Hunig (4.37 mL, 0.75 g/mL, 25.4 mmol) se disolvieron en ACN (25 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-1-metil-2-(5-metilisoxazol-3-il)etil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (2.42 mg) como un aceite amarillo que solidificó durante la noche.

50 Se dispensaron 3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-1-metil-2-(5-metilisoxazol-3-il)etil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (484 mg, 1.20 mmol) y 3,4-difluoroanilina (0.12 mL, 1.29 g/mL, 1.2 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (6 mL, 1 M en THF, 6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac., 10 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X

5 mL), las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-1-metil-2-(5-metilisoxazol-3-il)etil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (175 mg).

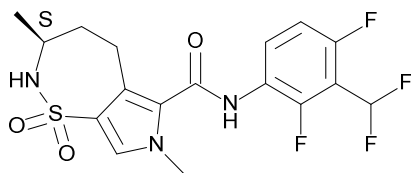
Se dispensaron *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-4-[[1-(hidroximetil)-1-metil-2-(5-metilisoxazol-3-il)etil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (175 mg, 0.36 mmol) y fluoruro de cesio (219 mg, 1.44 mmol) en DMF (3 mL) y se calentó en un tubo para microondas hasta 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se colocó directamente en un cartucho de sílice y se aplicó un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **162**. Este se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, MeOH + 0.4% de *i*PrNH₂) para proporcionar el compuesto **162a** (32 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (s, 3 H), 2.38 - 2.41 (m, 3 H), 2.87 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.04 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.41 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 4.60 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 6.21 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.81 - 7.93 (m, 2 H), 9.39 (s, 1 H); Método B; TR: 1.04 min. m/z: 465 (M-H) Masa exacta: 466.1 y compuesto **162b** (33 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (s, 3 H), 2.37 - 2.41 (m, 3 H), 2.87 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.04 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.41 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.60 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 6.21 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.80 - 7.93 (m, 2 H), 9.39 (s, 1 H); Método B; TR: 1.04 min. m/z: 465 (M-H) Masa exacta: 466.1, como un polvo blanco tras la cristalización en una mezcla de EtOAc:DIPE. Método V; TR : **162a**: 3.82 min, **162b**: 4.21 min.

Compuesto **163**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



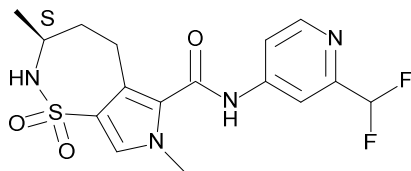
El compuesto **163** (132 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **142**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. La mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de *i*PrNH₂) para proporcionar el compuesto **163a** (41 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.44 (dquin, J=14.2, 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 1.65 - 1.78 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 3.44 - 3.57 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.98 (dd, J=12.6, 8.8 Hz, 1 H), 4.93 (dd, J=12.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.99 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 7.45 - 7.56 (m, 2 H), 7.62 (d a, J=8.6 Hz, 1 H), 8.05 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.8 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H); Método D; TR: 1.69 min. m/z: 421 (M-H) Masa exacta: 422.1, y **163b** (21 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.29 - 1.43 (m, 1 H), 1.50 - 1.63 (m, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.99 (dd, J=12.7, 9.1 Hz, 1 H), 4.74 (dd, J=13.1, 0.5 Hz, 1 H), 4.88 (d a, J=5.3 Hz, 1 H), 7.35 (s a, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 8.05 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H); Método D; TR: 1.70 min. m/z: 421 (M-H) Masa exacta: 422.1; PF: 247.0 °C. Método R; TR : **163a**: 4.44 min, **163b**: 4.60 min.

Compuesto **164**: (3*S*)-*N*-[3-(difluorometil)-2,4-difluorofenil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



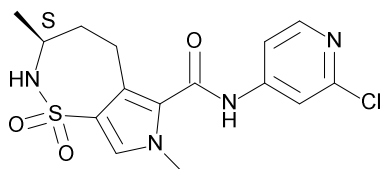
El compuesto **164** (87 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **157**, utilizando 3-(difluorometil)-2,4-difluoroanilina en lugar de 3-amino-2,6-difluorobenzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.29 - 1.52 (m, 1 H) 1.79 - 1.99 (m, 1 H) 2.74 - 2.93 (m, 1 H) 3.12 (dd a, J=15.07, 6.05 Hz, 1 H) 3.55 - 3.67 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 7.02 (d a, J=9.02 Hz, 1 H) 7.17 - 7.56 (m, 3 H) 7.77 - 7.99 (m, 1 H) 10.13 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.89 min. m/z : 418 (M-H) Masa exacta: 419.1, PF: 227.7 °C.

Compuesto 165: (3S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



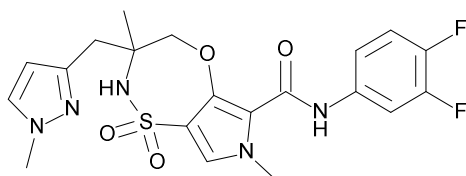
5 El compuesto **165** (84 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **157**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 3-amino-2,6-difluorobenzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 1.29 - 1.44 (m, 1 H) 1.79 - 1.93 (m, 1 H) 2.78 - 2.91 (m, 1 H) 2.92 - 3.03 (m, 1 H) 3.56 - 3.68 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 6.73 - 7.12 (m, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.75 (dd, *J*=5.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.03 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H) 8.56 (d, *J*=5.50 Hz, 1 H) 10.84 (s, 1 H); Método B; TR: 0.74 min. *m/z* : 385 (M-H)⁺ Masa exacta: 384.1.

Compuesto 166: (3S)-N-(2-cloro-4-piridil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



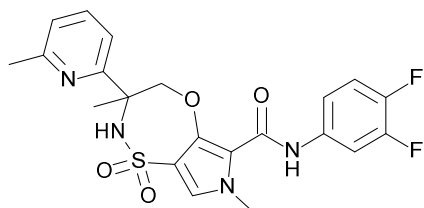
10 El compuesto **166** (107 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **157**, utilizando 2-cloropiridin-4-amina en lugar de 3-amino-2,6-difluorobenzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 1.27 - 1.47 (m, 1 H) 1.79 - 1.91 (m, 1 H) 2.78 - 2.90 (m, 1 H) 2.91 - 3.04 (m, 1 H) 3.55 - 3.67 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 7.04 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.58 (dd, *J*=5.72, 1.76 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H) 8.29 (d, *J*=5.50 Hz, 1 H) 10.81 (s, 1 H); Método B; TR: 0.76 min. *m/z* : 367 (M-H)⁺ Masa exacta: 368.1.

Compuesto 167: N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-3-[(1-metilpirazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



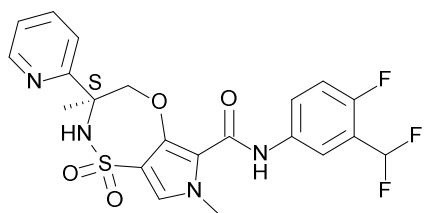
20 El compuesto **167** (435 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **162**, utilizando clorhidrato de 3-(clorometil)-1-metil-1*H*-pirazol en lugar de 3-(clorometil)-5-metilisoxazol. La mezcla racémica se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, MeOH + 0.4% de *i*PrNH₂) para proporcionar el compuesto **167a** (154.1 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (s, 3 H), 2.83 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 2.98 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.40 (d, *J*=13.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 6.14 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.60 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 9.37 (s, 1 H); Método B; TR: 0.99 min. *m/z* : 464 (M-H)⁺ Masa exacta: 465.1, y **167b** (151.4 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (s, 3 H), 2.83 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 2.98 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.40 (d, *J*=13.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J*=13.0 Hz, 1 H), 6.14 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.60 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.81 - 7.87 (m, 1 H), 9.37 (s, 1 H); Método B; TR: 0.99 min. *m/z* : 464 (M-H)⁺ Masa exacta: 465.1. Método V; TR : **167a**: 3.93 min, **167b**: 4.50 min.

30 **Compuesto 168:** N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-3-(6-metil-2-piridil)-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



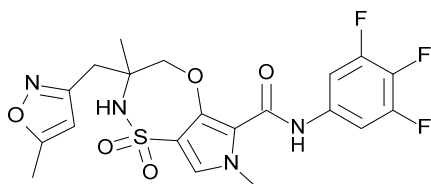
El compuesto **168** (118 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **153**, utilizando 2-acetil-6-metilpiridina en lugar de 2-acetilpirimidina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.54 - 1.59 (m, 3 H), 2.44 - 2.47 (m, 3 H), 3.79 - 3.84 (m, 3 H), 4.97 (d, $J=13.4$ Hz, 1 H), 5.21 (d, $J=13.3$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.51 (m, 3 H), 7.60 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.75 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.89 (ddd, $J=13.2, 7.5, 2.5$ Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H); Método B; TR: 1.26 min. m/z : 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Masa exacta: 462.1. La mezcla racémica se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel AS 20 x 250 mm, fase móvil: CO_2 , EtOH + 0.4% de $i\text{PrNH}_2$), para proporcionar el compuesto **168a** (37 mg); p. f.: 221.9 °C, y **168b** (35 mg); PF: 221.5 °C. Método T; TR : **168a**: 3.67 min, **168b**: 4.66 min.

10 Compuesto **169**: (3S)-N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(2-piridil)-2,4-dihidropirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



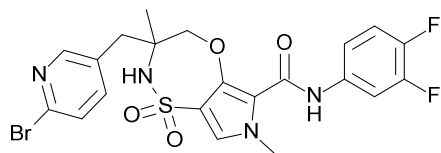
15 El compuesto **169** (131 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **127**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.55 - 1.62 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.99 (d, $J=13.4$ Hz, 1 H), 5.20 (d, $J=13.3$ Hz, 1 H), 7.04 - 7.41 (m, 3 H), 7.47 (s, 1 H), 7.79 - 7.89 (m, 3 H), 8.05 (dd, $J=6.3, 2.6$ Hz, 1 H), 8.48 - 8.52 (m, 2 H), 9.44 (s, 1 H); Método B; TR: 1.07 min. m/z : 479 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ Masa exacta: 480.1; PF: 208.8 °C.

Compuesto **170**: 3,7-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorofenil)-2,4-dihidropirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



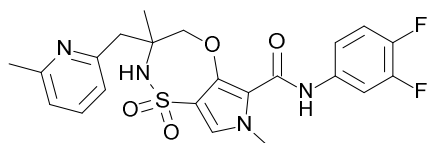
20 El compuesto **170** (102 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **162**, utilizando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Este se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Kromasil (*R,R*) Whelk-O 1 10/100, fase móvil: CO_2 , $i\text{PrOH}$ + 0.4% de $i\text{PrNH}_2$) para proporcionar el compuesto **170a** (18 mg), ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.22 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.88 (d, $J=14.1$ Hz, 1 H), 3.05 (d, $J=13.9$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.43 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 4.61 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.62 - 7.75 (m, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H); Método B; TR: 1.13 min. m/z : 483 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ Masa exacta: 484.1 y compuesto **170b** (29 mg), ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.17 - 1.27 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.88 (d, $J=13.9$ Hz, 1 H), 3.05 (d, $J=14.1$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.42 (d, $J=13.0$ Hz, 1 H), 4.61 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 6.21 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H); Método B; TR: 1.13 min. m/z : 483 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ Masa exacta: 484.1. Método X; TR : **170a**: 4.81 min, **170b**: 5.12 min.

Compuesto **171**: 3-[(6-bromo-3-piridil)metil]-N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



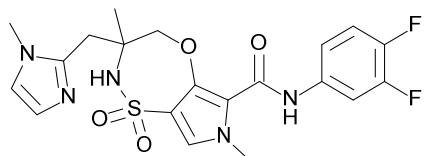
5 El compuesto **171** (102 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **162**, utilizando 2-bromo-5-(bromometil)piridina en lugar de 3-(clorometil)-5-metilisoxazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (s, 3 H), 2.72 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.04 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.41 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.64 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.63 - 7.67 (m, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 1 H), 8.31 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 9.40 (s, 1 H); Método B; TR: 1.11 min. m/z : 539 (M-H)⁺ Masa exacta: 540.0, PF: 259.2 °C.

10 Compuesto **172**: N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-3-[(6-metil-2-piridil)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



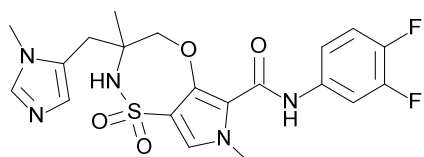
15 El compuesto **172** (196 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **162**, utilizando 2-(bromometil)-6-metilpiridina en lugar de 3-(clorometil)-5-metilisoxazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.99 - 3.11 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.49 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 4.62 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.62 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H); Método B; TR: 1.13 min. m/z : 475 (M-H)⁺ Masa exacta: 476.1, PF: 206.0 °C. Este se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, iPrOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **172a** (65 mg) y el compuesto **172b** (36 mg). Método W; TR : **172a**: 4.20 min, **172b**: 4.40 min.

20 Compuesto **173**: N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-3-[(1-metilimidazol-2-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



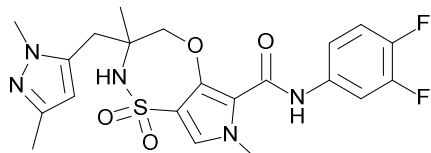
25 El compuesto **173** (109 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **162**, utilizando 2-clorometil-1-metil-1H-imidazol en lugar de 3-(clorometil)-5-metilisoxazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 - 1.36 (m, 3 H), 2.96 - 3.10 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.75 - 3.83 (m, 3 H), 4.51 - 4.66 (m, 2 H), 6.82 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 3 H), 7.79 - 7.87 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H); Método B; TR: 0.92 min. m/z : 464 (M-H)⁺ Masa exacta: 465.1, PF: 297.1 °C.

Compuesto **174**: N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-3-[(3-metilimidazol-4-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **174** (109 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **162**, utilizando 5-clorometil-1-metil-1*H*-imidazol en lugar de 3-(clorometil)-5-metilisoxazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.03 - 1.24 (m, 3 H), 2.83 (d, J=15.0 Hz, 1 H), 2.97 (d, J=15.0 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.38 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 4.65 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.79 - 7.91 (m, 2 H), 9.39 (s, 1 H); Método B; TR: 0.87 min. m/z : 464 (M-H) Masa exacta: 465.1, PF: 265.5 °C.

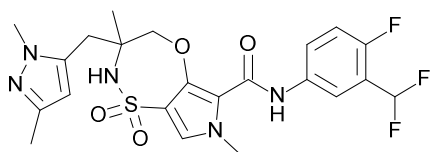
Compuesto **175**: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirroló[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



10 El compuesto **175** (182 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **162**, utilizando 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol en lugar de 3-(clorometil)-5-metilisoxazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.85 (d, J=14.5 Hz, 1 H), 3.01 (d, J=14.7 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.38 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.65 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 7.38 - 7.48 (m, 3 H), 7.81 - 7.92 (m, 2 H), 9.39 (s, 1 H); Método B; TR: 0.98 min. m/z : 478 (M-H) Masa exacta: 479.1. Este se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de *i*PrNH₂) para proporcionar el compuesto **175a** (74 mg) y el compuesto

15 **175b** (63 mg). Método R; TR : **172a**: 3.88 min, **172b**: 5.31 min.

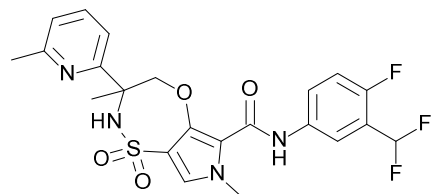
Compuesto **176**: *N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirroló[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



20 El compuesto **176** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **175**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.94 (dd, J=55.6, 14.6 Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.38 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.63 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 7.23 (t, J=54.8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.76 - 7.84 (m, 1 H), 7.76 - 7.84 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.97 - 8.03 (m, 1 H), 9.44 (s, 1 H); Método B; TR: 0.98 min. m/z : 510 (M-H) Masa exacta: 511.2. Este se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de *i*PrNH₂) para proporcionar el compuesto **176a** (97 mg) y el compuesto **176b** (83 mg). Método R; TR : **176a**: 3.61 min, **176b**: 5.13 min.

25

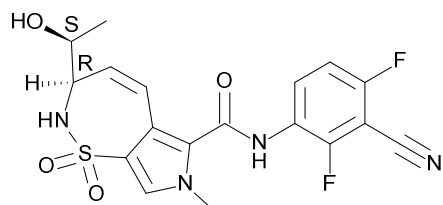
Compuesto **177**: *N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3,7-dimetil-3-(6-metil-2-piridil)-1,1-dioxo-2,4-dihidropirroló[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



30 El compuesto **177** (273 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **168**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.52 - 1.62 (m, 3 H), 2.44 - 2.48 (m, 3 H), 3.78 - 3.86 (m, 3 H), 4.97 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 5.20 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 7.04 - 7.42 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.60 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.75 (t a, J=7.7 Hz, 1 H), 7.79 - 7.87 (m, 1 H), 8.05 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 9.41 - 9.47 (m, 1 H); Método B; TR: 1.15 min. m/z : 493 (M-H) Masa exacta: 494.1; PF: 210.2 °C. Este se separó en sus enantiómeros mediante

SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **177a** (66 mg) y el compuesto **177b** (86 mg). Método T; TR : **177a**: 3.09 min, **177b**: 3.88 min.

Compuesto **178**: (3*R*)-*N*-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-3-[(1*S*)-1-hidroxi-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrolol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.

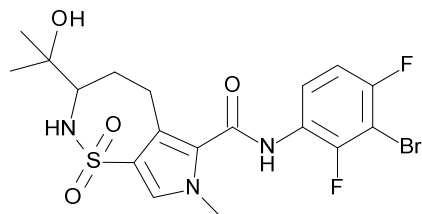


5

El compuesto **178** (26 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **84**, utilizando 3-amino-2,6-difluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.64 - 3.78 (m, 4 H), 3.82 (ddt, J=10.1, 7.4, 2.7, 2.7 Hz, 1 H), 4.98 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 5.98 (dd, J=12.5, 2.9 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J=12.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 7.47 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.06 (td, J=8.9, 6.2 Hz, 1 H), 10.59 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.73 min. m/z: 421 (M-H)⁺ Masa exacta: 422.1.

10

Compuesto **179**: *N*-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.

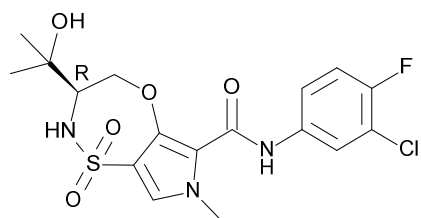


El compuesto **179** (274 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **113**, utilizando 3-bromo-2,4-difluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.04 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.37 (q, J=11.7 Hz, 1 H), 2.18 (dd a, J=14.2, 7.2 Hz, 1 H), 2.67 - 2.78 (m, 1 H), 3.16 - 3.30 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 4.40 (s, 1 H), 6.85 (d a, J=10.3 Hz, 1 H), 7.31 (td, J=8.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.70 (td, J=8.7, 5.9 Hz, 1 H), 10.15 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.86 min. m/z: 490 (M-H)⁺ Masa exacta: 491.0, PF: 236.8 °C.

15

Compuesto **180**: (3*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.

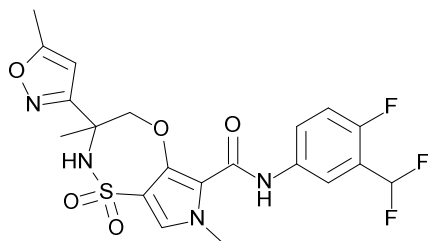
20



El compuesto **180** (289 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **93**, utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 3.55 (t a, J=8.5 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.93 (dd, J=12.5, 8.9 Hz, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.96 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 2 H), 7.65 (ddd, J=9.0, 4.3, 2.6 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 9.41 (s, 1 H); Método D; TR: 1.82 min. m/z: 430 (M-H)⁺ Masa exacta: 431.1, PF: 234.1 °C.

25

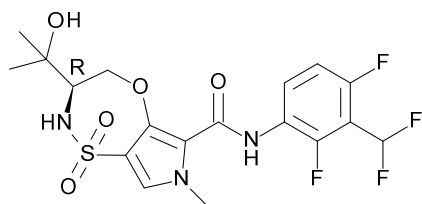
Compuesto 181: *N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3,7-dimetil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



5 El compuesto **181** (151 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **153**, utilizando 1-(5-metilisoxazol-3-il)etanona en lugar de 2-acetilpirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.60 (s, 3 H), 2.39 - 2.43 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.83 (d, J=13.3 Hz, 1 H), 4.99 (d, J=13.3 Hz, 1 H), 6.34 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=54.2 Hz, 1 H), 7.37 (t, J=9.5 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.80 - 7.85 (m, 1 H), 8.05 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H); Método B; TR: 1.03 min. m/z: 483 (M+H)⁺ Masa exacta: 484.1. La mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel OD 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto

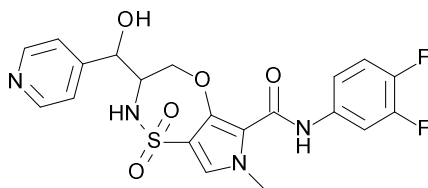
10 **181a** (47 mg) y el compuesto **181b** (48 mg). Método Y; TR : **181a**: 3.07 min, **181b**: 3.53 min.

Compuesto 182: (3*R*)-*N*-[3-(difluorometil)-2,4-difluorofenil]-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



15 El compuesto **182** (153 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **93**, utilizando 3-(difluorometil)-2,4-difluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.04 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 3.53 - 3.63 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.99 (dd, J=12.5, 8.8 Hz, 1 H), 4.83 - 5.03 (m, 2 H), 7.15 - 7.78 (m, 4 H), 8.17 - 8.34 (m, 1 H), 9.36 (s, 1 H); Método D; TR: 1.79 min. m/z: 464 (M-H)⁻ Masa exacta: 465.1, PF: 182.1 °C.

Compuesto 183: *N*-[3-(4-difluorofenil)-3-[hidroxi(4-piridil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



20 A una solución enfriada de 2-(dibencilamino)acetato de etilo (10 g, 35.3 mmol) en THF seco (200 mL) se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio (100 mL, 1 M en THF, 100 mmol) a -70°C. La solución se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió lentamente 4-piridinocarboxaldehído (6.6 mL, 1.137 g/mL, 70.6 mmol). Después de finalizar la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta 0 °C en 1 hora. Se añadió una solución de NH₄Cl (ac., sat., 150 mL) y el

25 producto se extrajo con EtOAc (3 X 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta EtOAc para proporcionar 2-(dibencilamino)-3-hidroxi-3-(4-piridil)propanoato de etilo (8.72 g) como un aceite amarillo.

30 A una solución de 2-(dibencilamino)-3-hidroxi-3-(4-piridil)propanoato de etilo (1.30 g, 2.56 mmol) en DCM/piridina seco se añadió imidazol (524 mg, 7.69 mmol), a continuación TBDMS-Cl (1.16 g, 7.69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron más imidazol (524 mg, 7.69 mmol) y TBDMS-Cl (1.16 g, 7.69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadieron más imidazol (524 mg, 7.69 mmol) y TBDMS-Cl (1.16

g, 7.69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió piridina (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con NaHCO₃ (ac., sat.) y el producto se extrajo con DCM (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite amarillo, este se purificó y se separó en sus 2 diastereoisómeros mediante cromatografía en columna de gel de sílice (desde un 0% hasta un 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el diastereoisómero 1 (744 mg); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO -d) δ ppm -0.30 (s, 3 H), -0.02 (s, 3 H), 0.72 (s, 9 H), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 3.31 (d, J=14.0 Hz, 2 H), 3.53 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 3.91 (d, J=14.0 Hz, 2 H), 4.20 - 4.43 (m, 2 H), 4.97 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 6.89 - 7.02 (m, 6 H), 7.15 - 7.24 (m, 6 H), 8.48 - 8.57 (m, 2 H); Método D; TR: 3.11 min. m/z: 505 (M+H)⁺ Masa exacta: 504.3 y diastereoisómero 2 (40 mg); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO -d) δ ppm -0.23 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 3.58 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 3.81 (d, J=14.3 Hz, 2 H), 4.07 - 4.37 (m, 4 H), 5.30 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 7.00 - 7.09 (m, 6 H), 7.14 - 7.25 (m, 6 H), 8.45 - 8.53 (m, 2 H); Método D; TR: 3.29 min. m/z: 505 (M+H)⁺ Masa exacta: 505.3.

A una solución enfriada del diastereoisómero 1 (744 mg, 1.46 mmol) en DCM seco se añadió lentamente DIBAL (3.5 mL, 1 M en heptano, 3.5 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y agitación continua a esta temperatura durante 4 horas. Se añadió más DIBAL (3.5 mL, 1 M en heptano, 3.5 mmol) y la reacción se agitó durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con MeOH (6 mL) y a continuación tartrato de sodio y potasio (15 mL) a -78 °C. A continuación, se eliminó el baño refrigerante y se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. El producto se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y se purificaron sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta EtOAc para proporcionar 3-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-(dibencilamino)-3-(4-piridil)propan-1-ol (611 g) como un aceite transparente. Método B; TR: 1.42 min. m/z: 463 (M+H)⁺ Masa exacta: 462.3.

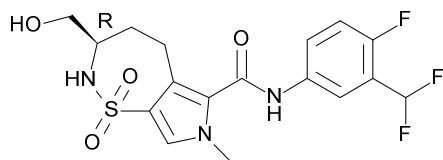
Se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (91 mg, 0.65 mmol) a una solución de 3-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-(dibencilamino)-3-(4-piridil)propan-1-ol (300 mg, 0.65 mmol) en MeOH desgasificado (6.5 mL) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de dicalite (MeOH como eluyente) y se concentró al vacío. El crudo se utilizó tal cual en el siguiente paso.

A una mezcla de 2-amino-3-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-3-(4-piridil)propan-1-ol (162 mg, 0.57 mmol) y la base de Hunig (0.62 mL, 0.75 g/mL, 3.6 mmol) en DCM seco (3.9 mL) se añadió 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (0.16 g, 0.57 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con NHCO₃ (ac., sat., 5 mL). Se separaron las 2 fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el crudo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta EtOAc para proporcionar 4-[[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(hidroximetil)-2-(4-piridil)etil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (120 mg) como un aceite naranja.

A una solución de 4-[[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(hidroximetil)-2-(4-piridil)etil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (120 mg, 0.23 mmol) y 3,4-difluoroanilina (0.035 mL, 1.29 g/mL, 0.35 mmol) en THF seco (2.8 mL) se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1.4 mL, 1 M en THF, 1.4 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, se desactivó con una solución de NaH₄Cl (ac., sat., 10 mL) y añadió EtOAc (5 mL). Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta EtOAc para proporcionar 4-[[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(hidroximetil)-2-(4-piridil)etil]sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida (104 mg) como un sólido de color café.

Se disolvieron 4-[[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(hidroximetil)-2-(4-piridil)etil]sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida (104 mg, 0.17 mmol) y fluoruro de cesio (106 mg, 0.70 mmol) en DMF (2 mL) y se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua fría (5 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el crudo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta DCM:MeOH 9:1 para obtener una espuma de color café. Se llevó a cabo una segunda purificación mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN) para obtener el compuesto **183** (8 mg) como una mezcla de 2 enantiómeros. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.73 - 3.80 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.17 (dd, J=12.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 4.93 (dd, J=12.9, 2.3 Hz, 1 H), 6.10 (s a, 1 H), 7.33 - 7.51 (m, 5 H), 7.71 (s a, 1 H), 7.87 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 8.53 - 8.62 (m, 2 H), 9.42 (s, 1 H); Método D; TR: 1.62 min. m/z: 463 (M-H)⁺ Masa exacta: 464.1.

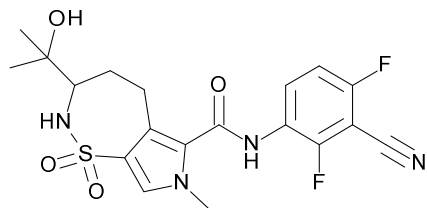
Compuesto 184: (3*R*)-*N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-(hidroximetil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolro[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



5 Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1.5 mL, 1 M en heptano, 1.5 mmol) gota a gota durante 5 minutos a una solución de (3*R*)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolro[3,4-*f*]tiazepino-3,6-dicarboxilato de *O*6-etilo y *O*3-metilo (239 mg, 0.70 mmol) en 2-MeTHF (25 mL, 0.86 g/mL, 250 mmol) a -78 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió otra cantidad de hidruro de diisobutilaluminio (3 mL, 1 M, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 15 minutos a -78 °C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente en un baño de agua durante 10 minutos y se desactivó con metanol (10 mL). La mezcla de reacción se diluyó con HCl (ac., 1 M, 10 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano para proporcionar (3*R*)-3-(hidroximetil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolro[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de etilo (62 mg) como un sólido blanco. Método D; TR: 1.31 min. m/z: 301 (M-H)⁻ Masa exacta: 302.1.

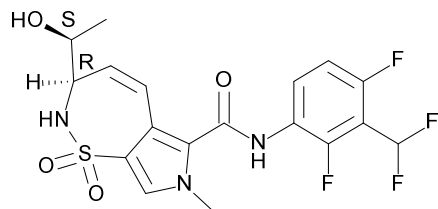
15 Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (1 mL, 1 M en THF, 1 mmol) a una solución de (3*R*)-3-(hidroximetil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolro[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxilato de etilo (62 mg, 0.205 mmol) y clorhidrato de 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina (51 mg, 0.26 mmol) en THF (3 mL) y se agitó 3 horas. Se añadieron más clorhidrato de 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina (102 mg, 0.52 mmol) y bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (2 mL, 1 M en THF, 2 mmol) y se agitó 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (ac., sat.), se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano y, adicionalmente, mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto 184 (11 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 - 1.36 (m, 1 H), 2.02 (dd a, J=14.3, 6.6 Hz, 1 H), 2.75 - 2.85 (m, 1 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 3.26 (dt, J=10.3, 6.8 Hz, 1 H), 3.38 - 3.53 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 4.76 (t, J=5.7 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 7.07 - 7.40 (m, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 8.06 (dd, J=6.2, 2.4 Hz, 1 H), 10.49 (s, 1 H); Método D; TR: 1.50 min. m/z: 416 (M-H)⁻ Masa exacta: 417.1.

Compuesto 185: *N*-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolro[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



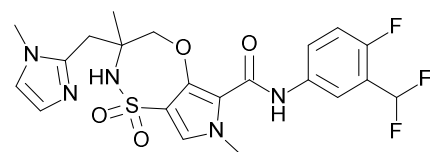
30 En un vial para microondas, se introdujeron el compuesto 179 (248 mg, 0.5 mmol), cianuro de zinc (41 mg, 0.35 mmol) y DMF (5 mL). Esta solución se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio(II) (37 mg, 0.05 mmol). El vial se cerró, se agitó y se calentó con irradiación de microondas a 160 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y se añadió Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0.05 mmol). El vial se cerró, se agitó y se calentó con irradiación de microondas a 160 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de dicalite, se lavó con 10 mL de acetonitrilo y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 50x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto 185 (17 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.03 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.31 - 1.42 (m, 1 H), 2.18 (dd a, J=13.5, 6.9 Hz, 1 H), 2.67 - 2.78 (m, 1 H), 3.15 - 3.29 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 4.40 (s, 1 H), 6.85 (d, J=10.6 Hz, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 8.07 (td, J=8.9, 6.1 Hz, 1 H), 10.32 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.76 min. m/z: 437 (M-H)⁻ Masa exacta: 438.1.

Compuesto 186: (3*R*)-*N*-[3-(difluorometil)-2,4-difluorofenil]-3-[(1*S*)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



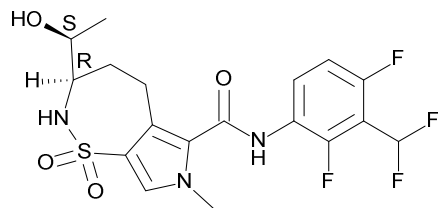
5 El compuesto **186** (72 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **84**, utilizando 3-(difluorometil)-2,4-difluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.64 - 3.74 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.78 - 3.85 (m, 1 H), 4.98 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 5.98 (dd, J=12.5, 2.6 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J=12.7, 2.5 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=52.0 Hz, 1 H), 7.29 - 7.48 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 1 H), 10.41 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.78 min. m/z: 446 (M-H)· Masa exacta: 447.1.

10 **Compuesto 187:** *N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3,7-dimetil-3-[(1-metiliimidazol-2-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



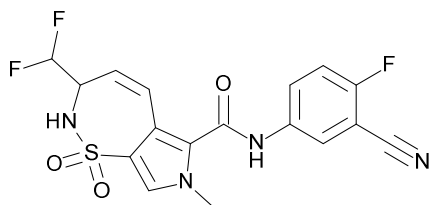
15 El compuesto **187** (75 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **173**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33 (s, 3 H), 3.01 - 3.06 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.54 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.64 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=54.4 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=9.5 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.76 - 7.81 (m, 1 H), 8.00 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H), 8.08 (s a, 1 H), 9.41 (s, 1 H); Método B; TR: 0.93 min. m/z : 496 (M-H)· Masa exacta: 497.1, PF: 282.8 °C.

Compuesto 188: (3*R*)-*N*-[3-(difluorometil)-2,4-difluorofenil]-3-[(1*S*)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



20 El compuesto **188** (96 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **88**, utilizando 3-(difluorometil)-2,4-difluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.27 - 1.38 (m, 1 H), 2.21 (dd a, J=14.0, 6.9 Hz, 1 H), 2.66 - 2.80 (m, 1 H), 3.16 - 3.27 (m, 2 H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 4.67 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 6.90 (d a, J=10.1 Hz, 1 H), 7.34 (t a, J=52.2 Hz, 1 H), 7.30 (t a, J=9.5 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.85 - 7.92 (m, 1 H), 10.14 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.88 min. m/z: 448 (M-H)· Masa exacta: 449.1, PF: 277.1 °C.

Compuesto 189: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(difluorometil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



5 Se mezcló (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (21.2 g, 175 mmol) con 1-etoxi-2,2-difluoroetanol (20.1 g, 159 mmol). Se añadió etóxido de titanio (IV) (50 mL, 1.09 g/mL, 238 mmol) para formar una solución transparente y espesa que se calentó a 80 °C con un condensador de reflujo en nitrógeno durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó utilizando EtOAc (500 mL). Esto se vertió sobre salmuera (500 mL) a la vez que se agitaba vigorosamente. Esta mezcla bifásica se filtró sobre un lecho de dicalite que se lavó con EtOAc (500 mL). Las capas del filtrado se separaron y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El crudo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente de elución (EtOAc: heptano, desde 0:100 hasta 100:0) para proporcionar N-(1-etoxi-2,2-difluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (18.3 g). Método B; TR: 0.69 min. m/z : 230 (M+H)⁺ Masa exacta: 229.1.

10 Se enfrió bajo un flujo de nitrógeno N-(1-etoxi-2,2-difluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (18.0 g, 78.5 mmol) en DCM (300 mL) hasta -50 °C. A esto se añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio (118 mL, 1 M, 118 mmol) en nitrógeno y con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de -47 °C. Después de finalizar la adición, se siguió agitando durante 3 horas, se dejó que se calentara hasta 0 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NaH₄Cl (ac., sat.) y se diluyó con EtOAc (500 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar N-[1-(difluorometil)alil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (8.86 g). Método B; TR: 0.71 min. m/z : 212 (M+H)⁺ Masa exacta: 211.1.

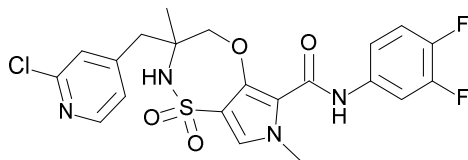
15 Se disolvió N-[1-(difluorometil)alil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (8.86 g, 42.0 mmol) en MeOH (100 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Esto se trató con HCl (21 mL, 4 M en dioxano, 84 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó añadiendo éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico (100 mL) y se secó en un horno a vacío para proporcionar clorhidrato de 1,1-difluorobut-3-en-2-amina (5.4 g) como un sólido blanco.

20 Se disolvió 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (3.68 g, 11.6 mmol) en piridina (10 mL). Se añadió clorhidrato de 1,1-difluorobut-3-en-2-amina (2 mg, 13.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice (gradiente de elución: EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 100:0) para proporcionar 3-bromo-4-[1-(difluorometil)alilsulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1200 mg). Método B; TR: 0.84 min. m/z : 385 (M-H)⁻ Masa exacta: 386.0.

25 Se disolvió 3-bromo-4-[1-(difluorometil)alilsulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0.52 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (84 mg, 0.62 mmol) en THF seco (5 mL) se trató con bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1.6 mL, 1 M en THF, 1.6 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 mL, 1 M en THF, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se desactivó con NH₄Cl (ac., sat., 10 mL) y salmuera (10 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). Se secaron los extractos combinados con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó sobre sílice (gradiente de elución: EtOAc:heptano, desde 0:100 hasta 100:0) para proporcionar 3-bromo-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[1-(difluorometil)alilsulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (210 mg).

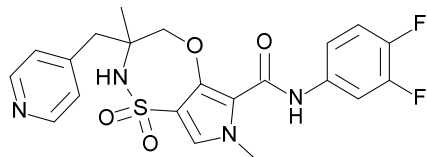
30 Se purgó con nitrógeno durante 5 minutos 3-bromo-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[1-(difluorometil)alilsulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida (210 mg, 0.43 mmol) en DMF (1 mL) con TEA (0.12 mL, 0.73 g/mL, 0.85 mmol). A continuación, se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (11 mg, 0.021 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo sellado en nitrógeno a 90° durante 2 horas. La mezcla tal cual se vertió sobre un lecho de sílice y se aplicó un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **189** (86 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.74 (s, 3 H) 4.38 - 4.59 (m, 1 H) 5.74 (dd, *J*=12.54, 2.86 Hz, 1 H) 6.07 - 6.49 (m, 1 H) 6.76 (dd, *J*=12.54, 2.64 Hz, 1 H) 7.56 (t, *J*=9.13 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.98 (ddd, *J*=9.19, 4.90, 2.64 Hz, 1 H) 8.03 - 8.34 (m, 2 H) 10.93 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.88 min. m/z : 409 (M-H)⁻ Masa exacta: 410.1.

Compuesto **190**: 3-[(2-cloro-4-piridil)metil]-N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirroló[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



5 El compuesto **190** (90 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **162**, utilizando 2-cloro-4-(clorometil)piridina en lugar de 3-(clorometil)-5-metiloxazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (s, 3 H) 2.65 (d, *J*=12.9 Hz, 1 H) 3.35 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 4.38 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 4.65 (s, 1 H) 4.98 (d a, *J*=13.4 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 7.26 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.61 - 7.69 (m, 1 H) 8.39 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H); Método B; TR: 1.07 min. *m/z* : 495 (M-H)⁻ Masa exacta: 496.1, PF: 225.0 °C.

10 Compuesto **191**: N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(4-piridilmetil)-2,4-dihidropirroló[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



15 Se disolvió el compuesto **190** (70 mg, 0.14 mmol) en MeOH (25 mL), se añadió Pd/C (al 10%) (15 mg, 0.014 mmol) y la mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 2 horas, la solución se filtró sobre dicalite, se concentró al vacío, se resolvió en DCM (30 mL), se neutralizó con NaHCO₃ (ac., sat.) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron sobre sílice utilizando DCM/MeOH, desde 100/0 hasta 90/10 para proporcionar el compuesto **191** (23 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (s, 3 H) 2.74 (d, *J*=13.0 Hz, 1 H) 3.07 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.40 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 4.63 (d, *J*=13.6 Hz, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 2 H) 7.40 - 7.46 (m, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.78 (s a, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 8.51 - 8.53 (m, 2 H) 9.41 (s, 1 H); Método B; TR: 0.96 min. *m/z* : 461 (M-H)⁻ Masa exacta: 462.1, PF: 276.0 °C.

20 Síntesis de 2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)propan-1-ol.

En un tubo de 30 mL se introdujeron *N*-(difenilmetileno)glicinato de etilo (2.5 g, 9.35 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol (1.51 g, 9.35 mmol), fosfato de potasio tribásico (6 g, 27.7 mmol) en tolueno (15 mL) y la mezcla se purgó con N₂ durante 5 minutos. Se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (526 mg, 1.03 mmol), el vial se cerró y la mezcla se agitó a 100° durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se filtró sobre decalite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones con el producto se concentraron al vacío para proporcionar 2-(bencidrilidenoamino)-2-(1-metilpirazol-3-il)acetato de etilo (1.95 g) como un aceite amarillo pálido.

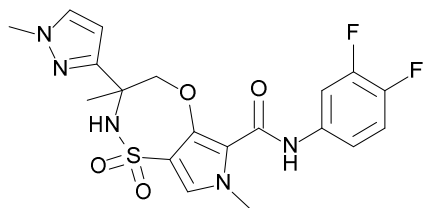
30 Se disolvió 2-(bencidrilidenoamino)-2-(1-metilpirazol-3-il)acetato de etilo (1.95 g, 5.61 mmol) en DMF (30 mL) en una atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (269 mg, 6.74 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 5 °C durante 30 minutos. Se añadió MeI (0.42 mL, 2.28 g/mL, 6.74 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a 5 °C durante 15 minutos y a continuación se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se desactivó con agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 50% de EtOAc en heptano. Las fracciones con el producto se concentraron al vacío para proporcionar 2-(bencidrilidenoamino)-2-(1-metilpirazol-3-il)propanoato de etilo (1.1 g) como un aceite amarillo.

40 Se disolvió 2-(bencidrilidenoamino)-2-(1-metilpirazol-3-il)propanoato de etilo (1.1 g, 3.04 mmol) en éter dietílico (20 mL). Se añadió HCl (3.7 mL, 1 M en H₂O, 3.7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se neutralizó con NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con 2-MeTHF y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de MeOH/NH₃ (90/10) en DCM. Las fracciones con el producto se concentraron al

vacío para proporcionar 2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)propanoato de etilo (382 mg) como un aceite transparente. Método B; TR: 0.52 min. m/z : 198 (M+H)⁺ Masa exacta: 197.1.

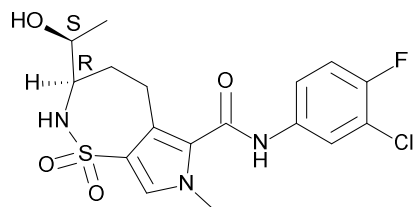
Se disolvió 2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)propanoato de etilo (382 mg, 1.94 mmol) en MeOH (10 mL) en una atmósfera de N₂. Se añadió borohidruro de sodio (147 mg, 3.87 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la mezcla al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de MeOH/NH₃ (90/10) en DCM. Las fracciones con el producto se concentraron al vacío para proporcionar 2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)propan-1-ol (230 mg) como un aceite transparente.

Compuesto 192: *N*-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-3-(1-metilpirazol-3-il)-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



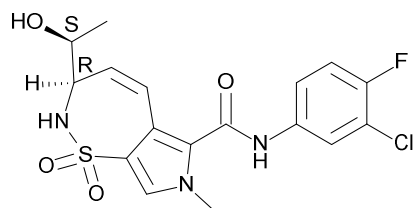
El compuesto **192** (223 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **125**, utilizando 2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)propan-1-ol en lugar de clorhidrato de 2-amino-2-fenilpropan-1-ol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.59 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.81 - 4.92 (m, 2 H), 6.33 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.36 - 7.50 (m, 3 H), 7.60 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.87 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 9.33 - 9.38 (m, 1 H); Método B; TR: 1.05 min. m/z: 450 (M-H)⁻ Masa exacta: 451.1. La mezcla racémica se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂), para proporcionar el compuesto **192a** (85 mg); Método D; TR: 1.85 min. m/z: 450 (M-H)⁻ Masa exacta: 451.1, PF: 208.7 °C, y **192b** (85 mg); Método D; TR: 1.86 min. m/z: 450 (M-H)⁻ Masa exacta: 451.1; PF: 209.2 °C. Método R; TR : **192a**: 4.17 min, **192b**: 4.96 min.

Compuesto 193: *(3R)*-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-[(1S)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrolol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



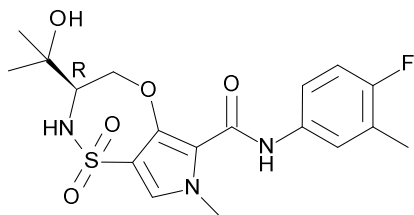
El compuesto **193** (101 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **88**, utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.21 - 1.35 (m, 1 H), 2.19 (dd a, J=14.3, 6.8 Hz, 1 H), 2.70 - 2.81 (m, 1 H), 3.03 (dd a, J=14.9, 6.5 Hz, 1 H), 3.15 - 3.26 (m, 1 H), 3.47 (sxt, J=6.3 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.69 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.61 (ddd, J=9.0, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J=6.9, 2.5 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H); Método B; TR: 0.92 min. m/z: 414 (M-H)⁻ Masa exacta: 415.1, PF: 290.8 °C.

Compuesto 194: *(3R)*-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-[(1S)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirrolol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **194** (89 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **84**, utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.62 - 3.74 (m, 4 H), 3.76 - 3.88 (m, 1 H), 4.96 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 5.96 (dd, J=12.5, 2.6 Hz, 1 H), 6.55 (dd, J=12.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.34 - 7.46 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.62 (ddd, J=9.0, 4.3, 2.5 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 10.71 (s, 1 H); Método D; TR: 1.63 min. m/z: 412 (M-H)⁺. Masa exacta: 413.1; PF: 211.3 °C.

Compuesto **195**: (3*R*)-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.

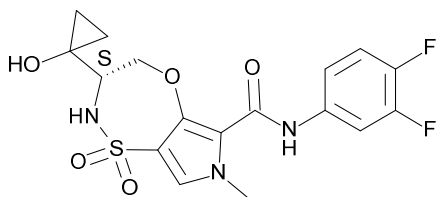


El compuesto **195** (274 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **93**, utilizando 4-fluoro-3-metilaniilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 2.23 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 3.47 - 3.61 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.93 (dd, J=12.5, 8.9 Hz, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.90 - 5.00 (m, 1 H), 7.09 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.57 (dd, J=7.0, 2.6 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H); Método D; TR: 1.75 min. m/z: 410 (M-H)⁺. Masa exacta: 411.1.

Síntesis de 4-clorosulfonil-3-hidroxi-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo.

Se enfrió ácido clorosulfónico (2 mL, 1.753 g/mL, 30 mmol) hasta 0 °C y a este líquido agitado se añadió 3-hidroxi-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1 g, 5.9 mmol) en porciones. Después de la adición, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y, a continuación, se agitó durante otra hora. La mezcla resultante se añadió gota a gota sobre una mezcla agitada de hielo/agua (100 mL) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se extrajo con Me-THF, se secó con (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El crudo obtenido se purificó añadiendo ciclohexano, se filtró y se secó para proporcionar 4-clorosulfonil-3-hidroxi-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1.1 g).

Compuesto **196**: (3*R*)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-(1-hidroxiciclopropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



Se disolvió (S)-(-)-3-*tert*-butoxicarbonil-4-metoxicarbonil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (5 g, 19.3 mmol) en THF (100 mL) y se enfrió hasta 0 °C antes de añadir isopropóxido de titanio(IV) (2.9 mL, 0.96 g/mL, 9.6 mmol), mientras se agitaba durante 10 minutos. A continuación, se añadió lentamente bromuro de etilmagnesio (16 mL, 3 M, 48 mmol) durante 10 minutos para obtener una solución de color café oscuro, la solución se agitó a 0 °C y a continuación se permitió que alcanzara la temperatura ambiente. Después de 16 horas, la solución se desactivó con NH₄Cl (ac., sat.) y se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El crudo obtenido se purificó sobre sílice utilizando heptano/EtOAc: desde 100/0 hasta 80/20 para proporcionar (4*S*)-4-(1-hidroxiciclopropil)-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (4.0 g) como un aceite claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.29 - 0.73 (m, 4 H) 1.35 - 1.49 (m, 15 H) 3.74 (d a, J=81.0 Hz, 1 H) 3.93 - 4.09 (m, 2 H) 5.30 (s a, 1 H).

Se disolvió NaH (933 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 23.3 mmol) en DMF (45 mL) y se enfrió hasta 0 °C antes de añadir una solución de (4*S*)-4-(1-hidroxiciclopropil)-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (3.0 g, 11.7 mmol) en THF (10 mL). La solución se agitó durante 30 minutos y después se añadió bromuro de bencilo (1.5 mL, 1.44 g/mL, 13 mmol). Se permitió que la solución alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La solución se desactivó con NH₄Cl (ac., sat.) y se agitó durante 10 minutos antes de extraer con EtOAc y lavar tres veces con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo obtenido se purificó sobre

sílice utilizando heptano/EtOAc, desde 100/0 hasta 50/50 para proporcionar (4S)-4-(1-benciloxiciclopropil)-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (2.8 g).

Se disolvió (4S)-4-(1-benciloxiciclopropil)-2,2-dimetiloxazolidino-3-carboxilato de *tert*-butilo (2.8 g, 8.1 mmol) en una mezcla de MeOH (30 mL) y THF (65 mL). Se añadió HCl (25 mL, 1 M en H₂O, 24.176 mmol) gota a gota y la solución se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 48 horas. A continuación, la solución se basificó con K₂CO₃ y se concentró al vacío. A continuación, el crudo se diluyó con DCM y se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron sobre sílice utilizando un gradiente desde DCM hasta DCM/MeOH(NH₃ 7N) 9/1 para proporcionar (2S)-2-amino-2-(1-benciloxiciclopropil)etanol (1.2 g). Método B; TR: 0.52 min. m/z: 208 (M+H)⁺ Masa exacta: 207.1.

Se disolvió (2S)-2-amino-2-(1-benciloxiciclopropil)etanol (950 mg, 4.6 mmol) en DCM seco y se añadieron 2 g de tamices moleculares (4Å) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. A continuación se añadió 4-metoxibenzaldehído (0.69 mL, 1.119 g/mL, 5.5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se filtró rápidamente, se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (18 mL), se enfrió hasta 0 °C antes de añadir borohidruro de sodio (433 mg, 11.46 mmol) y, a continuación, se permitió que la solución alcanzara la temperatura ambiente. Después de 2 horas, la solución se desactivó con agua, se extrajo con DCM, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó sobre sílice utilizando heptano/EtOAc, desde 100/0 hasta 10/90 para proporcionar (2S)-2-(1-benciloxiciclopropil)-2-[(4-metoxifenil)metilamino]etanol (1.38 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.59 - 0.71 (m, 2 H) 0.87 - 1.03 (m, 2 H) 2.68 (dd, *J*=7.0, 4.6 Hz, 1 H) 3.56 (dd, *J*=10.8, 7.0 Hz, 1 H) 3.74 (dd, *J*=10.8, 4.6 Hz, 1 H) 3.78 - 3.84 (m, 4 H) 3.91 - 3.98 (m, 1 H) 4.47 - 4.62 (m, 2 H) 6.86 (d, *J*=7.7 Hz, 2 H) 7.22 - 7.34 (m, 7 H); Método B; TR: 0.94 min. m/z: 328 (M+H)⁺ Masa exacta: 327.2.

Se disolvió (2S)-2-(1-benciloxiciclopropil)-2-[(4-metoxifenil)metilamino]etanol (1.13 g, 3.451 mmol) en ACN (20 mL), se añadió la base de Hunig (1.78 mL, 0.75 g/mL, 10.4 mmol) y después 4-clorosulfonil-3-hidroxi-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (924 mg, 3.45 mmol). Después de 16 horas, la solución se desactivó con NaHCO₃ (ac., sat., 50 mL) y se agitó durante 10 minutos. A continuación, la solución se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron sobre sílice utilizando heptano/EtOAc, desde 100/0 hasta 20/80 para proporcionar 4-[[[(1S)-1-(1-benciloxiciclopropil)-2-hidroxietil]-[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil]-3-hidroxi-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (800 mg).

Se disolvió 4-[[[(1S)-1-(1-benciloxiciclopropil)-2-hidroxietil]-[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil]-3-hidroxi-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (800 mg, 1.43 mmol) en THF (15 mL). Se añadieron trifenilfosfina (413 mg, 1.58 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (363 mg, 1.58 mmol). Después de 16 horas, la solución se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó sobre sílice utilizando heptano/EtOAc, desde 100/ hasta 0/100, para proporcionar (3S)-3-(1-benciloxiciclopropil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxilato de etilo (774 mg).

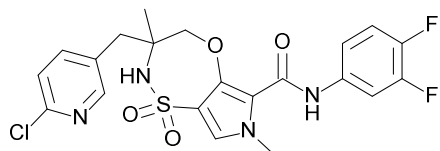
Se disolvió (3S)-3-(1-benciloxiciclopropil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxilato de etilo (774 mg, 1.43 mmol) en THF (20 mL) y se añadieron 3,4-difluoroanilina (0.16 mL, 1.29 g/mL, 1.58 mmol) y LiHMDS (7 mL, 1 M en THF, 7 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la solución se desactivó con NH₄Cl (ac., sat.) y se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y el crudo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente de elución de heptano/EtOAc: desde 100/0 hasta 0/100. El crudo obtenido se repartió entre EtOAc (50 ml), 10 mL de HCl (ac., 1M) y agua (20 mL) y se agitó durante 10 minutos. Después de la extracción, las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (3S)-3-(1-benciloxiciclopropil)-*N*-(3,4-difluorofenil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida (621 mg) Método B; TR: 1.41 min. m/z: 624 (M+H)⁺ Masa exacta: 623.1.

Se disolvió (3S)-3-(1-benciloxiciclopropil)-*N*-(3,4-difluorofenil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida (100 mg, 0.16 mmol) en DCM (2 mL) y se añadió TFA (1.23 mL, 1.49 g/mL, 16.0 mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se desactivó con agua y NaHCO₃ (ac. sat.) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron sobre sílice para proporcionar (3S)-3-(1-benciloxiciclopropil)-*N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida (70 mg). Método B; TR: 1.21 min. m/z: 504 (M+H)⁺ Masa exacta: 503.1.

Se disolvió (3S)-3-(1-benciloxiciclopropil)-*N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida (70 mg, 0.139 mmol) en MeOH (20 mL) y HOAc (0.4 mL, 1.049 g/mL, 7.0 mmol) y se añadieron 5 gotas de tiofeno al 0.4% en THF. Se añadió Pd/C (al 10%) (15 mg, 0.014 mmol). La solución se hidrogenó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró sobre dicálice, se concentró al vacío y se purificó sobre sílice utilizando heptano/EtOAc, desde 100/0 hasta 50/50, para proporcionar el compuesto **196** (12 mg) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.57 - 0.80 (m, 4 H) 3.46 - 3.53 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.99 - 4.09 (m, 1 H) 4.92 (dd, *J*=12.5,

1.3 Hz, 1 H) 5.50 (s, 1 H) 7.36 - 7.53 (m, 4 H) 7.87 (ddd, J=13.1, 7.5, 2.4 Hz, 1 H) 9.43 (s, 1 H); Método B; TR: 0.89 min. m/z : 412 (M-H)⁻ Masa exacta: 413.1.

Compuesto 197: 3-[(6-cloro-3-piridil)metil]-N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.

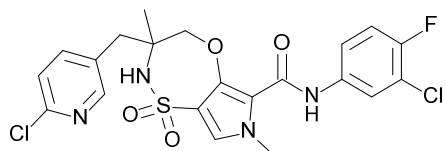


5

El compuesto **197** (331 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **162**, utilizando 2-cloro-5-(clorometil)piridina en lugar de 3-(clorometil)-5-metilisoxazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (s, 3 H), 2.75 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.06 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.41 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 4.64 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.74 - 7.88 (m, 3 H), 8.33 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 9.40 (s, 1 H); Método B; TR: 1.08 min. m/z : 495 (M-H)⁻ Masa exacta: 496.1.

10

Compuesto 198: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-[(6-cloro-3-piridil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.

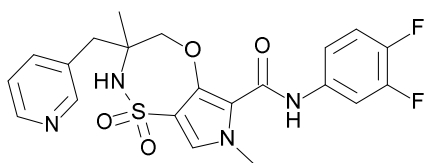


15

El compuesto **198** (109 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **197**, utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 (s, 3 H), 2.74 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.07 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.42 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.64 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 7.41 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.63 (ddd, J=9.0, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.80 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 9.38 (s, 1 H); Método B; TR: 1.13 min. m/z : 511 (M-H)⁻ Masa exacta: 512.1.

20

Compuesto 199: N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-2,4-dihidropirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.

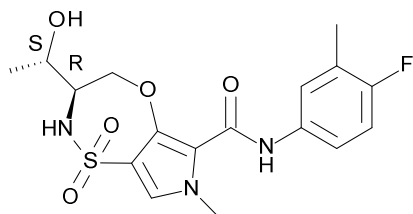


25

Se dispensaron el compuesto **197** (389 mg, 0.78 mmol), Pd/C (al 10%) (42 mg, 0.039 mmol) y TEA (0.22 mL, 0.73 g/mL, 1.57 mmol) en THF (50 mL) y se colocaron en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se purificó añadiendo DIPE para proporcionar el compuesto **199** como un polvo blanquecino. Este se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **199a** (141 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 (s, 3 H), 2.74 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.06 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.42 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.63 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=7.7, 5.3 Hz, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.71 - 7.75 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.82 - 7.89 (m, 1 H), 8.47 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H); Método B; TR: 0.94 min. m/z : 461 (M-H)⁻ Masa exacta: 462.1, PF: 267.1 °C y compuesto **199b** (136 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 (s, 3 H), 2.74 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.06 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.42 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.63 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=7.8, 5.2 Hz, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.71 - 7.75 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.82 - 7.89 (m, 1 H), 8.46 - 8.53 (m, 2 H), 9.41 (s, 1 H); Método B; TR: 0.94 min. m/z : 461 (M-H)⁻ Masa exacta: 462.1, p.f.: 268.3 °C después de la purificación con DIPE. Método R; TR : **197a**: 4.57 min, **197b**: 5.09 min.

30

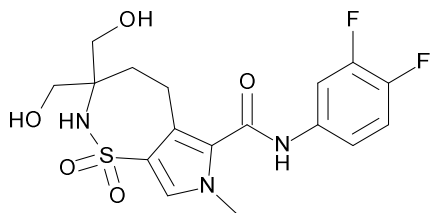
Compuesto 200: (3R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[(1S)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



5 El compuesto **200** (241 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **35**, utilizando 4-fluoro-3-metil-anilina en lugar de 3,4-difluoroanilina y calentando 8 horas a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 µm, 30x250 mm; fase móvil: solución de TFA al 0.1% en agua + 5% de ACN), para proporcionar el compuesto **200** (241 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 2.23 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 3.36 - 3.46 (m, 1 H), 3.55 - 3.66 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.98 (dd, J=12.7, 8.9 Hz, 1 H), 4.88 (dd, J=12.7, 2.0 Hz, 1 H), 5.04 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.09 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.67 (m, 2 H), 9.21 (s, 1 H); Método Z; TR: 7.32 min. m/z : 396 (M-H)⁺ Masa exacta: 397.1.

10

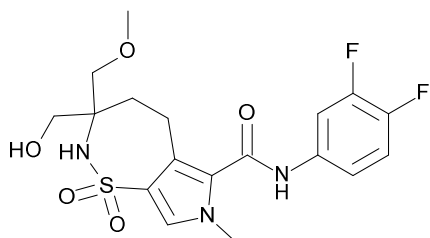
Compuesto 201: N-(3,4-difluorofenil)-3,3-bis(hidroxi-metil)-7-metil-1,1-dioxo-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



15 El compuesto **131** (55 mg, 0.14 mmol), agua (0.200 mL), MeOH (3 mL), PTSA (0.57 mg, 0.003 mmol) y 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (0.5 mg, 0.002 mmol) se colocaron en un tubo sellado. La reacción se llevó a cabo calentando y agitando durante 132 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 50x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **201** (10 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.84 - 1.96 (m, 2 H), 2.86 - 2.97 (m, 2 H), 3.40 - 3.55 (m, 4 H), 3.69 (s, 3 H), 4.91 (s a, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 3 H), 7.80 - 7.87 (m, 1 H); Método B; TR: 0.71 min. m/z: 414 (M-H)⁺ Masa exacta: 415.1, y crude compuesto 202 (18 mg).

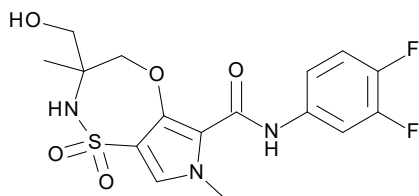
20

Compuesto 202: N-(3,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-3-(metoximetil)-7-metil-1,1-dioxo-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



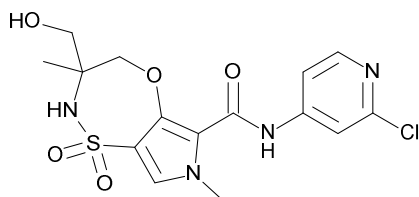
25 El compuesto **202** crudo (18 mg) obtenido en la síntesis del compuesto **201** se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc, para proporcionar el compuesto 202 (12 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.82 - 1.97 (m, 2 H), 2.86 - 2.98 (m, 2 H), 3.27 - 3.29 (m, 3 H), 3.35 - 3.53 (m, 4 H), 3.69 (s, 3 H), 4.72 (s a, 1 H), 6.94 (s a, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 3 H), 7.79 - 7.87 (m, 1 H), 10.36 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.81 min. m/z: 428 (M-H)⁺ Masa exacta: 429.1.

Compuesto 203: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirroló[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



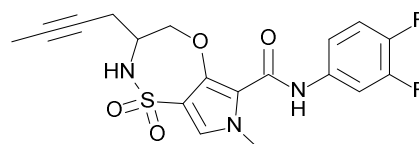
El compuesto **203** (196 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **133**, utilizando 2-amino-2-metilpropan-1,3-diol en lugar de 2-amino-1,3-propanodiol. Esta mezcla racémica se separó en sus enantiómeros utilizando SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de *i*PrNH₂) para proporcionar el compuesto **203a** (46.6 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26 (s, 3 H), 3.19 - 3.29 (m, 1 H), 3.68 (dd, *J*=10.9, 6.1 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.47 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 4.56 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 5.06 (t, *J*=5.8 Hz, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 3 H), 7.70 (s, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 9.33 (s, 1 H); Método B; TR: 0.85 min. *m/z*: 400 (M-H) Masa exacta: 401.1; y compuesto **203b** (44.7 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26 (s, 3 H), 3.22 - 3.28 (m, 1 H), 3.68 (dd, *J*=10.7, 6.1 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.44 - 4.59 (m, 2 H), 5.06 (t, *J*=5.8 Hz, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 9.33 (s, 1 H); Método B; TR: 0.85 min. *m/z*: 400 (M-H) Masa exacta: 401.1 como un polvo blanco tras la cristalización en una mezcla de EtOAc:DIPE. Método R; TR : **203a**: 3.86 min, **203b**: 4.39 min.

Compuesto 204: *N*-(2-cloro-4-piridil)-3-(hidroximetil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirroló[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **204** (205 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **203**, utilizando 2-cloropiridin-4-amina en lugar de 3,4-difluoroanilina. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μm, 50x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar el compuesto **204**. Esta mezcla racémica se separó en sus enantiómeros utilizando SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de *i*PrNH₂) para proporcionar el compuesto **204a** (44.2 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (s, 3 H), 3.26 - 3.29 (m, 1 H), 3.68 (dd, *J*=10.8, 5.9 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.48 - 4.61 (m, 2 H), 5.08 (t, *J*=5.8 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.67 (dd, *J*=5.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.83 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 9.58 (s, 1 H); Método B; TR: 0.72 min. *m/z*: 399 (M-H) Masa exacta: 400.1; y compuesto **203b** (48.7 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (s, 3 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.64 - 3.72 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.48 - 4.61 (m, 2 H), 5.03 - 5.13 (m, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.67 (dd, *J*=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.83 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 9.58 (s, 1 H); Método B; TR: 0.85 min. *m/z*: 399 (M-H) Masa exacta: 400.1 como un polvo blanco tras la cristalización en una mezcla de EtOAc:DIPE. Método R; TR : **204a**: 4.58 min, **204b**: 5.15 min.

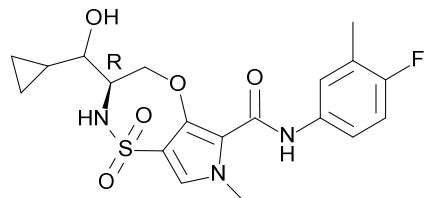
Compuesto 205: 3-but-2-ynil-*N*-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirroló[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **205** (243 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **14**, utilizando 2-amino-4-hex-1-ol en lugar de DL-alaninol y ACN en lugar de THF como disolvente en el primer paso. El cierre del anillo se logró después de calentar durante toda la noche a 110 °C en DMF. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.78 (t, *J*=2.4 Hz, 3 H), 2.32 - 2.47 (m, 2 H), 3.68 - 3.78 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.95 (dd, *J*=13.0, 9.0 Hz, 1 H), 4.67 (dd, *J*=12.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.36 - 7.48

(m, 3 H), 7.77 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.82 - 7.88 (m, 1 H), 9.45 (s, 1 H); Método B; TR: 1.03 min. m/z: 408 (M-H)⁺ Masa exacta: 409.1.

Compuesto 206: 3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



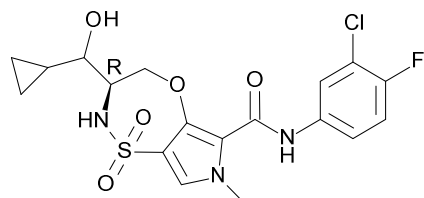
5

El compuesto **206** (361 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **105**, utilizando 4-fluoro-3-metilaniolina en lugar de 3,4-difluoroaniolina. Esta mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel ID 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar **206a** (163 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.23 - 0.51 (m, 4 H), 1.00 - 1.12 (m, 1 H), 2.23 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 3.09 (q, J=6.5 Hz, 1 H), 3.57 - 3.69 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.01 (dd, J=12.8, 9.1 Hz, 1 H), 4.90 (dd, J=12.7, 2.0 Hz, 1 H), 5.00 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.09 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 9.22 (s, 1 H); Método D; TR: 1.80 min. m/z: 422 (M-H)⁺ Masa exacta: 423.1 y **206b** (32 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.17 - 0.48 (m, 4 H), 0.96 - 1.09 (m, 1 H), 2.23 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 3.05 - 3.18 (m, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.05 (dd, J=12.7, 9.2 Hz, 1 H), 4.74 (dd, J=13.2, 0.7 Hz, 1 H), 4.90 - 5.08 (m, 1 H), 7.09 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.35 - 7.47 (m, 2 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 (dd, J=6.9, 2.8 Hz, 1 H), 9.24 (s, 1 H); Método D; TR: 1.81 min. m/z: 422 (M-H)⁺ Masa exacta: 423.1; PF: 234.7 °C. Método U; TR : **206a**: 4.19 min, **206b**: 5.11 min.

10

15

Compuesto 207: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



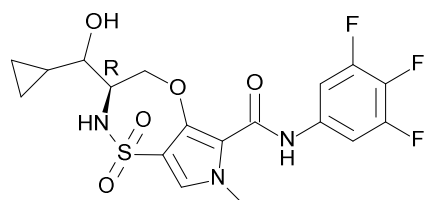
El compuesto **207** (260 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **105**, utilizando 3-cloro-4-fluoroaniolina en lugar de 3,4-difluoroaniolina. Esta mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel ID 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar **207a** (148 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.20 - 0.55 (m, 4 H), 0.96 - 1.12 (m, 1 H), 3.09 (q, J=6.5 Hz, 1 H), 3.56 - 3.69 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.00 (dd, J=12.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.91 (dd, J=12.7, 2.0 Hz, 1 H), 5.00 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.60 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 7.65 (ddd, J=9.1, 4.3, 2.6 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 9.41 (s, 1 H); Método D; TR: 1.88 min. m/z: 442 (M-H)⁺ Masa exacta: 443.1 y **207b** (45 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.16 - 0.49 (m, 4 H), 0.95 - 1.09 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.04 (dd, J=12.7, 9.2 Hz, 1 H), 4.75 (dd, J=12.9, 1.1 Hz, 1 H), 5.00 (d, J=4.9 Hz, 1 H), 7.39 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 2 H), 7.64 (ddd, J=9.0, 4.3, 2.6 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 9.43 (s, 1 H); Método D; TR: 1.81 min. m/z: 442 (M-H)⁺ Masa exacta: 443.1; PF: 215.8 °C. Método U; TR : **206a**: 4.30 min, **206b**: 5.41 min.

20

25

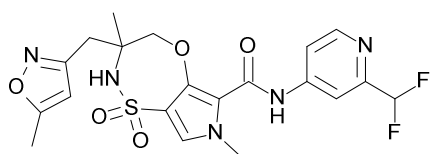
30

Compuesto 208: 3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-7-metil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



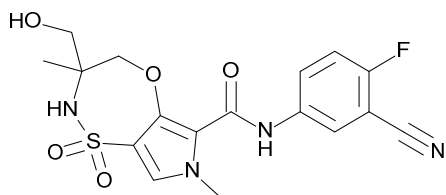
El compuesto **208** (289 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **105**, utilizando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Esta mezcla racémica se separó en sus epímeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel ID 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar **208a** (124 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.25 - 0.53 (m, 4 H), 0.99 - 1.11 (m, 1 H), 3.08 (q, J=6.5 Hz, 1 H), 3.63 (q, J=8.4 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.99 (dd, J=12.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.94 (dd, J=12.8, 1.8 Hz, 1 H), 5.02 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.62 (d a, J=9.5 Hz, 1 H), 7.66 - 7.77 (m, 2 H), 9.49 (s, 1 H); Método D; TR: 1.91 min. m/z: 444 (M-H) Masa exacta: 445.1 y **208b** (43 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.16 - 0.50 (m, 4 H), 0.95 - 1.08 (m, 1 H), 3.08 - 3.16 (m, 1 H), 3.72 - 3.81 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.04 (dd, J=12.7, 9.2 Hz, 1 H), 4.77 (dd, J=12.5, 1.1 Hz, 1 H), 5.02 (d, J=4.9 Hz, 1 H), 7.41 - 7.53 (m, 2 H), 7.64 - 7.75 (m, 2 H), 9.51 (s, 1 H); Método D; TR: 1.88 min. m/z: 444 (M-H) Masa exacta: 445.1. Método U; TR : **208a**: 3.49 min, **208b**: 4.27 min.

Compuesto **209**: N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3,7-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



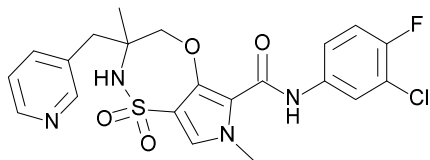
El compuesto **209** (92 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **162**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Este se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Kromasil (*R,R*) Whelk-O 1 10/100, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **209a** (23 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.89 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.04 (d, J=14.1 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.44 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.62 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 6.21 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 6.91 (t, J=55.0 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.79 (d a, J=5.6 Hz, 1 H), 7.95 (s a, 1 H), 8.03 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.71 (s, 1 H); Método B; TR: 0.88 min. m/z : 480 (M-H) Masa exacta: 481.1 y compuesto **209b** (19 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.91 (s, 1 H), 3.04 (d, J=14.1 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.44 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 6.91 (t, J=55.0 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.79 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 7.95 (s a, 1 H), 8.03 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 9.71 (s, 1 H); Método B; TR: 0.86 min. m/z : 480 (M-H) Masa exacta: 481.1. Método X; TR : **209a**: 5.56 min, **209b**: 5.91 min.

Compuesto **210**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrolol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



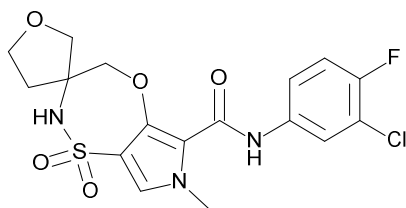
El compuesto **210** (354 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **203**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. Esta mezcla racémica se separó en sus enantiómeros utilizando SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **210a** (96.6 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (s, 3 H), 3.19 - 3.28 (m, 1 H), 3.68 (dd, J=10.6, 6.2 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.49 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 5.07 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.03 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H); Método B; TR: 0.79 min. m/z: 407 (M-H) Masa exacta: 408.1; y compuesto **210b** (73.4 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (s, 3 H), 3.21 - 3.29 (m, 1 H), 3.64 - 3.71 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.49 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 5.07 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.01 - 8.05 (m, 1 H), 8.16 - 8.19 (m, 1 H), 9.42 (s, 1 H); Método B; TR: 0.80 min. m/z: 407 (M-H) Masa exacta: 408.1 como un polvo blanco tras la cristalización en una mezcla de EtOAc:DIPE. Método R; TR : **210a**: 4.21 min, **210b**: 4.67 min.

Compuesto 211: *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-2,4-dihidropirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



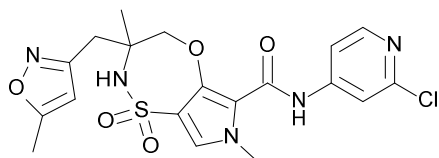
5 Se dispensaron el compuesto **198** (252 mg, 0.49 mmol), Pd/C (al 10%) (26 mg, 0.98 mmol), TEA (0.14 mL, 0.73 g/mL, 0.98 mmol) y tiofeno (2.15 mL, 0.72 g/mL, 0.4% en DIPE, 0.074 mmol) en THF (100 mL) y se colocaron en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Se añadió más Pd/C (al 5%) (96 mg, 0.025 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche en una atmósfera de hidrógeno. Se añadió Pd/C (al 10%) (52 mg, 0.049 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche en una atmósfera de hidrógeno. Se añadió más Pd/C (al 10%) (52 mg, 0.049 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc y de nuevo mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **211** (87 mg) como un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.14 (s, 3 H), 2.74 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 3.06 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.42 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 4.63 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.73 (d a, J=7.7 Hz, 2 H), 7.97 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.47 (dd, J=4.7, 1.7 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 9.39 (s, 1 H); Método B; TR: 1.00 min. m/z : 477 (M-H)⁺ Masa exacta: 478.1, PF: 211.5 °C.

Compuesto 212: *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metil-1,1-dioxoespiro[2,4-dihidropirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-3,3'-tetrahidrofuran]-6-carboxamida.



20 El compuesto **212** (243 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **205**, utilizando (3-aminotetrahidrofuran-3-il)metanol en lugar de 2-aminohex-4-in-1-ol. El cierre del anillo se logró después de calentar durante 2 horas a 110 °C en DMF. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.99 - 2.19 (m, 2 H), 3.73 - 3.89 (m, 7 H), 4.40 - 4.53 (m, 2 H), 7.40 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.66 (ddd, J=9.1, 4.2, 2.5 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.24 (s a, 1 H), 9.36 (s, 1 H); Método B; TR: 0.96 min. m/z: 428 (M-H)⁺ Masa exacta: 429.1. Este se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel IC 20 x 250 mm, fase móvil: CO_2 , EtOH + 0.4% de $i\text{PrNH}_2$) para proporcionar el compuesto **212a** (97 mg) y el compuesto **212b** (14 mg). Método AA; TR : **212a**: 4.78 min, **212b**: 5.55 min.

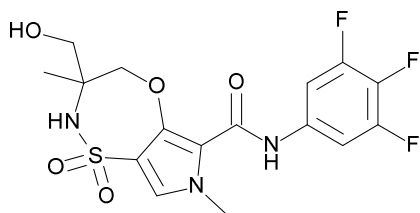
Compuesto 213: *N*-(2-cloro-4-piridil)-3,7-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



30 El compuesto **213** (92 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **162**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Este se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO_2 , EtOH + 0.4% de $i\text{PrNH}_2$) para proporcionar el compuesto **213a** (25 mg), ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.22 (s, 3 H), 2.38 - 2.41 (m, 3 H), 2.88 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.04 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.44 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 4.62 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 6.21 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.66 (dd, J=5.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.95 (s a, 1 H), 8.28 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.65 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.92 min. m/z : 464 (M-H)⁺ Masa exacta: 465.1 y compuesto **213b** (23 mg), ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.19

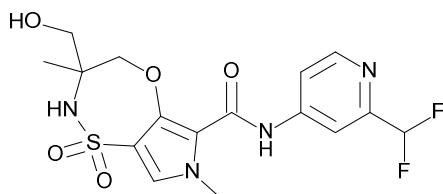
- 1.24 (m, 3 H), 2.37 - 2.43 (m, 3 H), 2.88 (d, J=14.1 Hz, 1 H), 3.04 (d, J=14.1 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.44 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.62 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.67 (dd, J=5.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.28 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 9.65 (s, 1 H); Método B; TR: 0.93 min. m/z : 464 (M-H)⁺ Masa exacta: 465.1. Método R; TR : **213a**: 4.57 min, **213b**: 4.87 min.

5 Compuesto **214**: 3-(hidroximetil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorofenil)-2,4-dihidropirroló[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



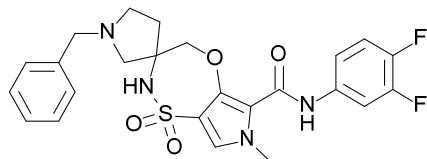
10 El compuesto **214** (474 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **203**, utilizando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Esta mezcla racémica se separó en sus enantiómeros utilizando SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, iPrOH con 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **214a** (80 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (s, 3 H), 3.18 - 3.28 (m, 1 H), 3.68 (dd, J=10.9, 6.3 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.49 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 5.07 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.64 - 7.74 (m, 3 H), 9.39 (s, 1 H); Método B; TR: 0.94 min. m/z: 418 (M-H)⁺ Masa exacta: 419.1; y compuesto **214b** (75 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (s, 3 H), 3.21 - 3.30 (m, 1 H), 3.68 (dd, J=10.8, 6.2 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.47 - 4.60 (m, 2 H), 5.07 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.64 - 7.74 (m, 3 H), 9.39 (s, 1 H); Método B; TR: 0.95 min. m/z: 418 (M-H)⁺ Masa exacta: 419.1 como un polvo blanco tras la cristalización en una mezcla de EtOAc:DIPE. Método T; TR : **214a**: 2.90 min, **214b**: 3.19 min.

15 Compuesto **215**: N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(hidroximetil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirroló[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



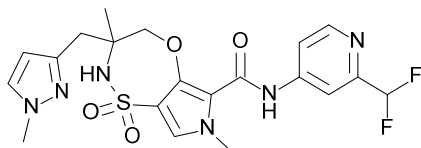
20 El compuesto **215** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **203**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Esta mezcla racémica se separó en sus enantiómeros utilizando SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH con 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **215a** (78.3 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (s, 3 H), 3.23 - 3.29 (m, 1 H), 3.68 (dd, J=10.8, 6.2 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.46 - 4.62 (m, 2 H), 5.08 (t, J=5.7 Hz, 1 H), 6.91 (t, J=55.0 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 2 H), 8.05 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.65 (s, 1 H); Método B; TR: 0.72 min. m/z: 415 (M-H)⁺ Masa exacta: 416.1; y compuesto **215b** (79.3 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (s, 3 H), 3.24 - 3.29 (m, 1 H), 3.68 (dd, J=10.7, 6.1 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.46 - 4.62 (m, 2 H), 5.08 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 6.91 (t, J=55.0 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.71 - 7.81 (m, 2 H), 8.05 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.65 (s, 1 H); Método B; TR: 0.72 min. m/z: 415 (M-H)⁺ Masa exacta: 416.1 como un polvo blanco tras la cristalización en una mezcla de EtOAc:DIPE. Método R; TR : **215a**: 3.83 min, **215b**: 4.26 min.

30 Compuesto **216**: 1'-bencil-N-(3,4-difluorofenil)-7-metil-1,1-dioxoespiro[2,4-dihidropirroló[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-3,3'-pirrolidino]-6-carboxamida.



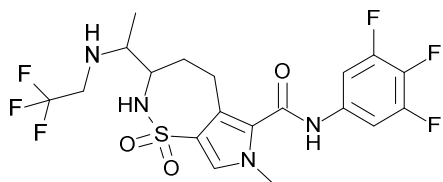
El compuesto **216** (265 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **212**, utilizando (3-amino-1-bencilpirrolidin)metanol en lugar de (3-aminotetrahidrofuran-3-il)metanol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.93 - 2.05 (m, 2 H), 2.45 - 2.48 (m, 1 H), 2.54 (s, 1 H), 2.68 (d a, J=8.1 Hz, 1 H), 2.86 (d a, J=9.7 Hz, 1 H), 3.61 (q, J=13.1 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.37 - 4.55 (m, 2 H), 7.25 (d a, J=4.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=4.2 Hz, 4 H), 7.38 - 7.48 (m, 3 H), 7.80 - 7.88 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 9.34 (s, 1 H); Método B; TR: 1.19 min. m/z: 501 (M-H) Masa exacta: 502.2.

Compuesto **217**: *N*-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3,7-dimetil-3-[(1-metilpirazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



El compuesto **217** (269 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **167**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Este se separó en sus enantiómeros mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel IC 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **176a** (62.2 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (s, 3 H), 2.83 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 2.99 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.42 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.56 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 6.15 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.92 (t, J=55.1 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.75 - 7.87 (m, 2 H), 8.02 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.68 (s, 1 H); Método B; TR: 0.85 min. m/z : 479 (M-H) Masa exacta: 480.1. y compuesto **176b** (59.4 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (s, 3 H), 2.83 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 2.99 (d, J=14.1 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.42 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.56 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 6.15 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.92 (t, J=55.1 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.78 (d a, J=3.7 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 8.02 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.68 (s, 1 H); Método B; TR : **217a**: 5.76 min, **217b**: 6.29 min.

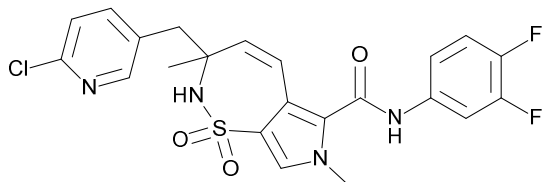
Compuesto **218**: 7-metil-1,1-dioxo-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]-*N*-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



Se disolvieron 3-acetil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (550 mg, 1.83 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilamina (7.31 mL, 1.24 g/mL, 91.6 mmol) en metanol (70 mL) y se añadieron sucesivamente tiofeno (1 mL, al 4% en DIPE) y Pd/C (al 10%) (390 mg, 0.37 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 38 horas. Se añadió Pd/C (al 10%) (390 mg, 0.37 mmol) a la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno y se hidrogenó durante 20 horas. Se añadió Pd/C (al 10%) (390 mg, 0.37 mmol) a la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno y se hidrogenó durante 120 horas más. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite y el sólido se lavó con THF (3 x 100 mL). El filtrado se concentró para obtener 7-metil-1,1-dioxo-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]-2,3,4,5-tetrahidropirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (1.50 g). Este se separó en sus 4 isómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de iPrNH₂). Los 4 isómeros obtenidos se hicieron reaccionar con 3,4,5-trifluoroanilina utilizando LiHMDS como base en THF para proporcionar el compuesto **218a** (33 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.33 (d a, J=13.2 Hz, 1 H), 2.01 - 2.13 (m, 2 H), 2.53 - 2.67 (m, 1 H), 2.74 - 2.82 (m, 1 H), 3.01 (dd a, J=15.0, 6.6 Hz, 1 H), 3.16 - 3.28 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 6.91 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 10.60 (s, 1 H); Método D; TR: 1.99 min. m/z : 497 (M-H) Masa exacta: 498.1, compuesto **218b** (78 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.38 - 1.48 (m, 1 H), 1.92 (dd a, J=14.4, 6.5 Hz, 1 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 2.67 - 2.82 (m, 2 H), 3.00 (dd a, J=14.4, 6.1 Hz, 1 H), 3.15 - 3.36 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 6.94 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 10.61 (s a, 1 H); Método D; TR: 2.00 min. m/z : 497 (M-H) Masa exacta: 498.1, compuesto **218c** (38 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.38 - 1.48 (m, 1 H), 1.88 - 1.95 (m, 1 H), 2.24 (q, J=7.4 Hz, 1 H), 2.67 - 2.82 (m, 2 H), 3.01 (dd a, J=15.3, 5.8 Hz, 1 H), 3.15 - 3.35 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 6.94 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 10.61 (s, 1 H); Método D; TR: 2.00 min. m/z : 497 (M-H) Masa exacta: 498.1; PF: 216.2 °C y compuesto **218d** (34 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.28 - 1.38 (m, 1 H), 2.01 - 2.13 (m, 2 H), 2.54 - 2.67 (m, 1 H), 2.73 - 2.82 (m, 1 H), 3.01 (dd a, J=15.2, 5.7 Hz, 1 H), 3.16 - 3.29 (m, 2 H), 3.39 - 3.48 (m, 1 H), 3.69

(s, 3 H), 6.91 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 10.60 (s, 1 H); Método D; TR: 1.99 min. m/z : 497 (M-H)⁻ Masa exacta: 498.1, después de la purificación mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 50x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH). Método AB; TR : **218a**: 3.49 min, **218b**: 3.15 min, **218c**: 2.09 min, **218d**: 2.26 min.

5 Compuesto **219**: 3-[(6-cloro-3-piridil)metil]-N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirrolol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



10 Se disolvieron 2-amino-3-(6-cloro-3-piridil)-2-metilpropan-1-ol (1.00 g, 4.98 mmol), 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1.58 mg, 4.98 mmol) y la base de Hunig (2.58 mL, 0.75 g/mL, 15 mmol) en ACN (20 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-bromo-4-[[1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (777 g) como un polvo blanco.

15 Se disolvieron 3-bromo-4-[[1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (777 mg, 1.62 mmol) y 3,4-difluoroanilina (162 μL, 1.29 g/mL, 1.62 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF) (8 mL, 1 M en THF, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac., 10 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-bromo-4-[[1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida cruda (833 mg)

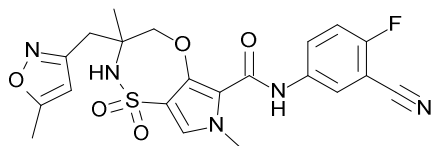
20 Se disolvió 3-bromo-4-[[1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (833 mg, 1.44 mmol) en ACN (15 mL). Se añadió ácido 2-yodobenzoico (606 mg, 2.16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se filtró mientras todavía estaba caliente, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar

25 3-bromo-4-[[1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-1-metil-2-oxoetil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (721 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (s, 3 H), 2.96 - 3.04 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 7.41 - 7.49 (m, 3 H), 7.67 (s, 1 H), 7.72 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.27 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 10.60 (s, 1 H).

30 Se añadió KOtBu (73.1 mg, 0.65 mmol) a una suspensión agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (233 mg, 0.65 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C. La suspensión se agitó a 0 °C durante 10 min y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 3-bromo-4-[[1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-1-metil-2-oxoetil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (150 mg, 0.26 mmol) en THF (5 mL) gota a gota a esta solución a 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La LCMS mostró el producto formado. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-bromo-4-[[1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-1-metilalil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (118 g) como un polvo blanco.

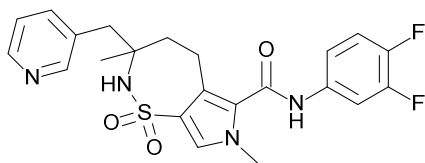
40 Se disolvieron 3-bromo-4-[[1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-1-metilalil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (118 mg, 0.21 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (5 mg, 0.01 mmol) y la base de Hunig (39 μL, 0.75 g/mL, 0.23 mmol) en DMF (1 mL) y se calentó en el microondas a 150 °C durante 5 minutos. Se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (5 mg, 0.01 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se colocó directamente en un cartucho de sílice y se aplicó un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **219** (54 mg) después de la cristalización en una mezcla de DCM:DIPE. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (s, 3 H), 2.83 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 3.42 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 5.61 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 6.40 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 7.40 - 7.55 (m, 4 H), 7.61 (s, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 2 H), 8.36 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 10.70 (s, 1 H); Método B; TR: 1.06 min. m/z: 491 (M-H)⁻ Masa exacta: 492.1.

Compuesto **220**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3,7-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirrol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.



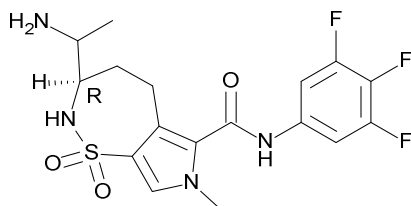
5 El compuesto **220** (124 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **162**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. Este se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, iPrOH + 0.4% de iPrNH₂) para proporcionar el compuesto **220a** (28 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.88 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.05 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.75 - 3.88 (m, 3 H), 4.42 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.62 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H); Método B; TR: 1.01 min. m/z : 472 (M-H)⁺ Masa exacta: 473.1 y compuesto **2210** (21 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.88 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.05 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.42 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 4.62 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 6.22 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H); Método B; TR: 1.00 min. m/z : 472 (M-H)⁺ Masa exacta: 473.1. Método AC; TR : **220a**: 4.96 min, **220b**: 5.40 min.

15 Compuesto **221**: *N*-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-4,5-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



20 Se dispensaron el compuesto **219** (48 mg, 0.097 mmol), Pd/C (al 10%) (5 mg, 0.005 mmol) y TEA (0.027 mL, 0.73 g/mL, 0.19 mmol) en MeOH (25 mL) y se colocaron en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **221** (25 mg) como un polvo blanco después de la cristalización en una mezcla de DCM:DIPE. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.02 - 1.09 (m, 5 H), 2.64 - 2.68 (m, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 3.19 - 3.29 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 7.29 (s, 1 H), 7.34 (t, J=6.2 Hz, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 3 H), 7.73 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.80 - 7.91 (m, 1 H), 8.44 (dd, J=4.7, 1.7 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 10.38 (s, 1 H); Método B; TR: 0.94 min. m/z : 459 (M-H)⁺ Masa exacta: 460.1.

25 Compuesto **222**: 3-(1-aminoetil)-7-metil-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.

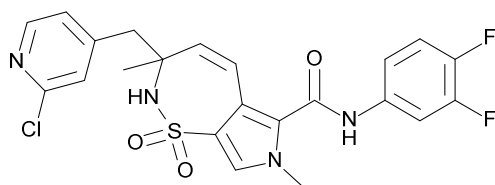


30 A una suspensión del compuesto **104** (740 mg, 1.42 mmol) en EtOAc (200 mL) se añadió ácido 2-yodobenzoico (477 mg, 1.70 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con THF. El filtrado se concentró. Al residuo en EtOAc (200 mL) se añadió ácido 2-yodobenzoico (1.99 mg, 7.09 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó con DCM hirviendo (20 mL) y el sólido blanco se filtró y se lavó con DCM (3 mL) para proporcionar (3*R*)-3-acetil-7-metil-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida (350 mg). Método B; TR: 0.93 min. m/z : 414 (M-H)⁺ Masa exacta: 415.1.

35 A una solución agitada de (3*R*)-3-acetil-7-metil-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida (150 mg, 0.36 mmol) en MeOH seco (2 mL) y THF seco (2 mL), en una atmósfera de nitrógeno, se añadió

cloruro de zinc (0.071 mL, 1 M en éter dietílico, 0.071 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, esta mezcla se trató con formiato de amonio (274 mg, 4.30 mmol). Después de agitar otra hora más a temperatura ambiente, se añadieron tamices moleculares (1 g) y después cianoborohidruro de sodio (47 mg, 0.71 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite y el sólido se lavó con 2-MeTHF (3 x 20 mL). El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó utilizando HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 50x150 mm; fase móvil: solución al 0.25% de NH₄HCO₃ en agua, ACN) para proporcionar el compuesto **222a** (17 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.30 (q, J=12.0 Hz, 1 H), 2.01 (dd a, J=14.0, 6.7 Hz, 1 H), 2.66 - 2.81 (m, 2 H), 3.02 (dd a, J=15.1, 6.5 Hz, 1 H), 3.16 - 3.25 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 7.44 (s, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 10.07 - 11.08 (m, 1 H); Método B; TR: 0.75 min. m/z : 415 (M-H)⁻ Masa exacta: 416.1; PF: 227.5 °C y compuesto **222b** (43 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.35 - 1.46 (m, 1 H), 1.87 (s a, 1 H), 2.75 - 2.86 (m, 2 H), 2.95 - 3.04 (m, 1 H), 3.23 - 3.29 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 7.45 (s, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 10.60 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.76 min. m/z : 415 (M-H)⁻ Masa exacta: 416.1; PF: 281.2 °C.

Compuesto 223: 3-[(2-cloro-4-piridil)metil]-N-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxamida.



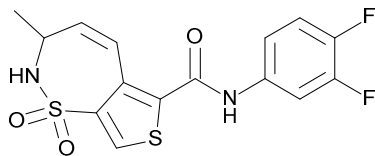
Se disolvieron 2-amino-3-(2-cloro-4-piridil)-2-metilpropan-1-ol (un intermedio utilizado en la síntesis del compuesto **190**) (1047 mg, 5.22 mmol), 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1.65 g, 5.22 mmol) y la base de Hunig (2.7 mL, 0.75 g/mL, 15.7 mmol) en ACN (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-bromo-4-[[1-[(2-cloro-4-piridil)metil]-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (880 g) como un polvo blanco.

Se disolvió 3-bromo-4-[[1-[(2-cloro-4-piridil)metil]-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0.31 mmol) en ACN (15 mL). Se añadió ácido 2-yodobenzoico (131 mg, 0.47 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se filtró mientras todavía estaba caliente, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-bromo-4-[[1-[(2-cloro-4-piridil)metil]-1-metil-2-oxoetil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (107 mg).

Se añadió KOtBu (251 mg, 2.23 mmol) a una suspensión agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (798 mg, 2.23 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. La suspensión se agitó a 0 °C durante 10 min y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 3-bromo-4-[[1-[(2-cloro-4-piridil)metil]-1-metil-2-oxoetil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (107 mg, 0.22 mmol) in THF (5 mL) gota a gota a esta solución a 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-bromo-4-[[1-[(2-cloro-4-piridil)metil]-1-metilalil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (78 g).

Se disolvieron 3-bromo-4-[[1-[(2-cloro-4-piridil)metil]-1-metilalil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (78 mg, 0.16 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (4 mg, 0.008 mmol) y la base de Hunig (0.031 mL, 0.75 g/mL, 0.18 mmol) en DMF (3 mL) y se calentó en el microondas a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se colocó directamente en un cartucho de sílice y se aplicó un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-[(2-cloro-4-piridil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (51 mg).

Se disolvieron 3-[(2-cloro-4-piridil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirrol[3,4-f]tiazepino-6-carboxilato de metilo (51 mg, 0.13 mmol) y 3,4-difluoroanilina (0.014 mL, 1.29 g/mL, 0.14 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.64 mL, 1 M en THF, 0.64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (sat., ac., 10 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **223** (11 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (s, 3 H), 2.84 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 3.46 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 5.59 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 6.43 (d a, J=13.9 Hz, 1 H), 7.38 - 7.51 (m, 5 H), 7.66 (s a, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 8.35 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 10.72 (s a, 1 H); Método B; TR: 1.02 min. m/z : 491 (M-H)⁻ Masa exacta: 492.1

Compuesto 224: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,4-*f*]tiazepino-6-carboxamida.

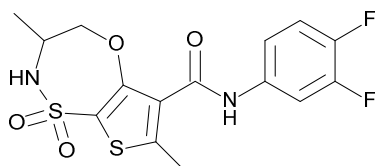
5 Se añadió 3-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (5 g, 22.6 mmol) en porciones al ácido clorosulfónico (7.6 mL, 1.73 g/mL, 113 mmol) a 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se calentó a 120 °C durante tres horas. La mezcla resultante se añadió gota a gota a una solución de hielo-agua agitada (250 mL) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. El precipitado se filtró y se disolvió en 2-MeTHF, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 3-bromo-4-clorosulfoniltiofeno-2-carboxílico (6.9 g) como un aceite de color café.

10 Se añadió cloruro de oxalilo (10 mL) al ácido 3-bromo-4-clorosulfoniltiofeno-2-carboxílico (6.9 g, 22.582 mmol), DMF (87 µL, 0.944 g/mL, 1.13 mmol) en DCM (350 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar cloruro de 3-bromo-4-clorosulfoniltiofeno-2-carbonilo (7.5 g) como una resina amarilla que se utilizó tal cual.

15 Se disolvió cloruro de 3-bromo-4-clorosulfoniltiofeno-2-carbonilo (7.5 g, 23.1 mmol) en tolueno (180 mL). La mezcla se calentó a reflujo y se añadió 3,4-difluoroanilina (2.34 mL, 1.29 g/mL, 23.1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano para proporcionar cloruro de 4-bromo-5-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]tiofeno-3-sulfonilo (5.7 g).

20 Se añadió clorhidrato de 3-buten-2-amina (762 mg, 7.08 mmol) a ACN (20 mL) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió DIPEA (3.66 mL, 0.75 g/mL, 21.2 mmol) y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió cloruro de 4-bromo-5-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]tiofeno-3-sulfonilo (2.95 mg, 7.08 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó en ACN y el precipitado se separó por filtración para obtener 3-bromo-*N*-(3,4-difluorofenil)-4-(1-metilalilsulfamoil)tiofeno-2-carboxamida (800 mg). Método B; TR: 1.04 min. m/z : 451 (M+H)⁺ Masa exacta: 450.0.

25 En un vial para microondas se introdujeron 3-bromo-*N*-(3,4-difluorofenil)-4-(1-metilalilsulfamoil)tiofeno-2-carboxamida (200 mg, 0.443 mmol), la base de Hunig (0.084 mL, 0.75 g/mL, 0.49 mmol) y DMF (5 mL) y se purgó con N₂ durante 5 minutos. Se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) (11 mg, 0.022 mmol) y se tapó el vial. La mezcla se irradió durante 10 minutos a 150 °C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 50x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar el compuesto **224** (65 mg) como un sólido blanco después de la cristalización en ACN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 4.31 (s a, 1 H), 5.79 (dd, *J*=13.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.82 (dd, *J*=13.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.43 - 7.44 (m, 1 H), 7.44 - 7.46 (m, 1 H), 7.79 - 7.84 (m, 1 H), 8.07 - 8.11 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 10.76 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.96 min. m/z: 369 (M-H)⁻ Masa exacta: 370.0; PF: 220.8 °C.

Compuesto 225: *N*-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-*b*][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida.

35 Se añadió ácido clorosulfónico (1 mL, 1.73 g/mL, 16.109 mmol) a cloroformo (15 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió 4-hidroxi-2-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo (1 g, 5.37 mmol) en cloroformo (5 mL) y se añadió gota a gota sobre la solución enfriada. Se permitió que la mezcla alcanzara la TA y se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre hielo agua y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano para proporcionar 5-clorosulfonil-4-hidroxi-2-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo (523 g).

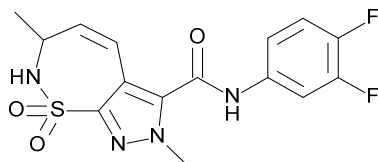
5 Se disolvieron 2-[(4-metoxifenil)metilamino]propan-1-ol (286 mg, 1.46 mmol) y la base de Hunig (0.757 mL, 0.75 g/mL, 4.39 mmol) en ACN (7 mL). Se añadió 5-clorosulfonil-4-hidroxi-2-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo (417 mg, 1.46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano para proporcionar 4-hidroxi-5-[(2-hidroxi-1-metiletil)-[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil]-2-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo (359 mg). Método B; TR: 1.20 min. m/z: 442 (M-H)⁻ Masa exacta: 443.1.

10 Se disolvió 4-hidroxi-5-[(2-hidroxi-1-metiletil)-[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil]-2-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo (359 mg, 0.81 mmol) en THF seco (8 mL). Se añadieron trifetilfosfina (234 mg, 0.89 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (205 mg, 0.89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano para proporcionar 2-[(4-metoxifenil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxilato de etilo (275 g).

15 Se disolvió 2-[(4-metoxifenil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxilato de etilo (275 mg, 0.65 mmol) y 3,4-difluoroanilina (0.078 mL, 1.29 g/mL, 0.78 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1.9 mL, 1 M en THF, 1.9 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se desactivó con NH₄Cl (ac., sat.). La mezcla se diluyó con 2-MeTHF y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 50% de EtOAc en heptano para proporcionar *N*-(3,4-difluorofenil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida (232 mg).

20 Se disolvió *N*-(3,4-difluorofenil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-b][1,4,5]oxatiazepino-6-carboxamida (116 mg, 0.23 mmol) en DCM seco (3 mL) y se añadió TFA (3 mL, 1.49 g/mL, 39 mmol) en N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 50% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto **225** (63 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 3.79 (q, J=7.5 Hz, 1 H), 4.05 (dd, J=12.8, 8.3 Hz, 1 H), 4.50 (dd, J=12.8, 2.6 Hz, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 2 H), 7.77 - 7.85 (m, 1 H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 10.18 (s, 1 H); Método D; TR: 1.90 min. m/z: 387 (M-H)⁻ Masa exacta: 388.0. PF: 221.5 °C.

Compuesto **226**: *N*-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirazol[4,3-*f*]tiazepino-6-carboxamida.



30 Se disolvió 5-amino-2-metilpirazol-3-carboxilato de metilo (2.00 g, 12.9 mmol) en THF (50 mL), se añadió *N*-bromosuccinimida (2.52 g, 14.2 mmol) y se agitó durante 2 horas. La solución se concentró al vacío, se redisolvió en DCM y se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad y el crudo se purificó sobre sílice utilizando DCM/MeOH, desde 100/0 hasta 90/10. El crudo obtenido se redisolvió en DIPE y las sales restante se eliminaron por filtración. A continuación, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5-amino-4-bromo-2-metilpirazol-3-carboxilato de metilo (2.0 g) como un sólido naranja claro.

35 A una solución enfriada (0 °C) de agua (3.5 mL) se añadió SOCl₂ (0.642 mL, 1.64 g/mL, 8.84 mmol), se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió cloruro cuproso (19 mg, 0.20 mmol) y la solución se enfrió hasta -5 °C.

40 A otra solución de HCl (1.97 mL, al 37 % en H₂O, 1.18 g/mL, 23.6 mmol) se añadió 5-amino-4-bromo-2-metilpirazol-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1.97 mmol) y se enfrió hasta -5 °C antes de añadir una solución de nitrito de sodio (149 mg, 2.16 mmol) en agua (1 mL). Después, esta solución se añadió a la primera solución gota a gota y la refrigeración se mantuvo -5 °C. A continuación se permitió que la solución se calentara hasta 0 °C y se siguió agitando a esta temperatura durante 2 horas antes de permitir que se calentara hasta la temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (20 mL) y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 4-bromo-5-clorosulfonil-2-metilpirazol-3-carboxilato de metilo (544 g).

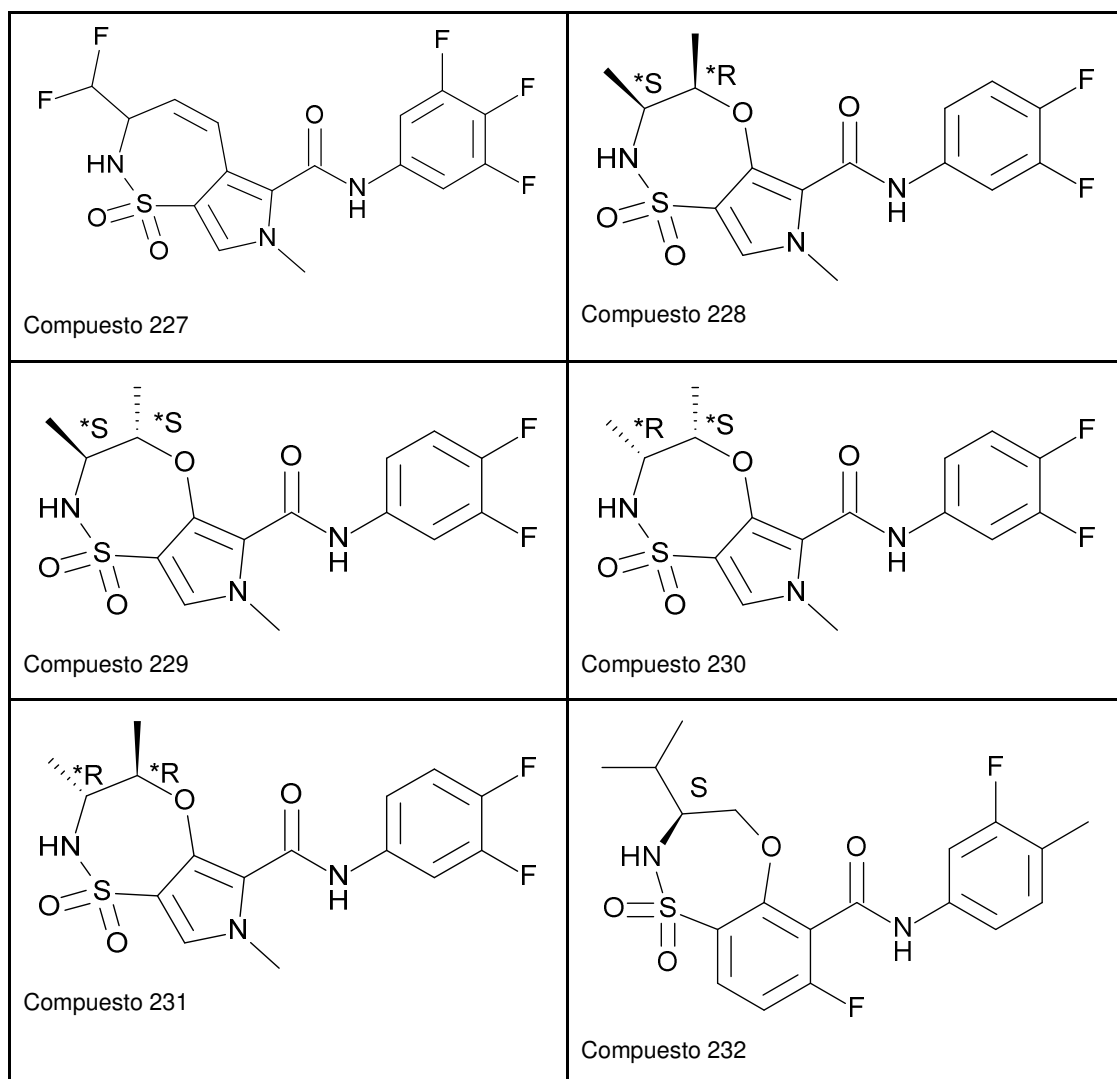
45 Se disolvió 4-bromo-5-clorosulfonil-2-metilpirazol-3-carboxilato de metilo (383 mg, 1.04 mmol) en ACN (5 mL, 0.786 g/mL, 104 mmol). Se añadieron DIPEA (0.715 mL, 0.75 g/mL, 4.15 mmol) y clorhidrato de but-3-en-2-amina (223 mg, 2.08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. A continuación, la solución se concentró al vacío y se purificó

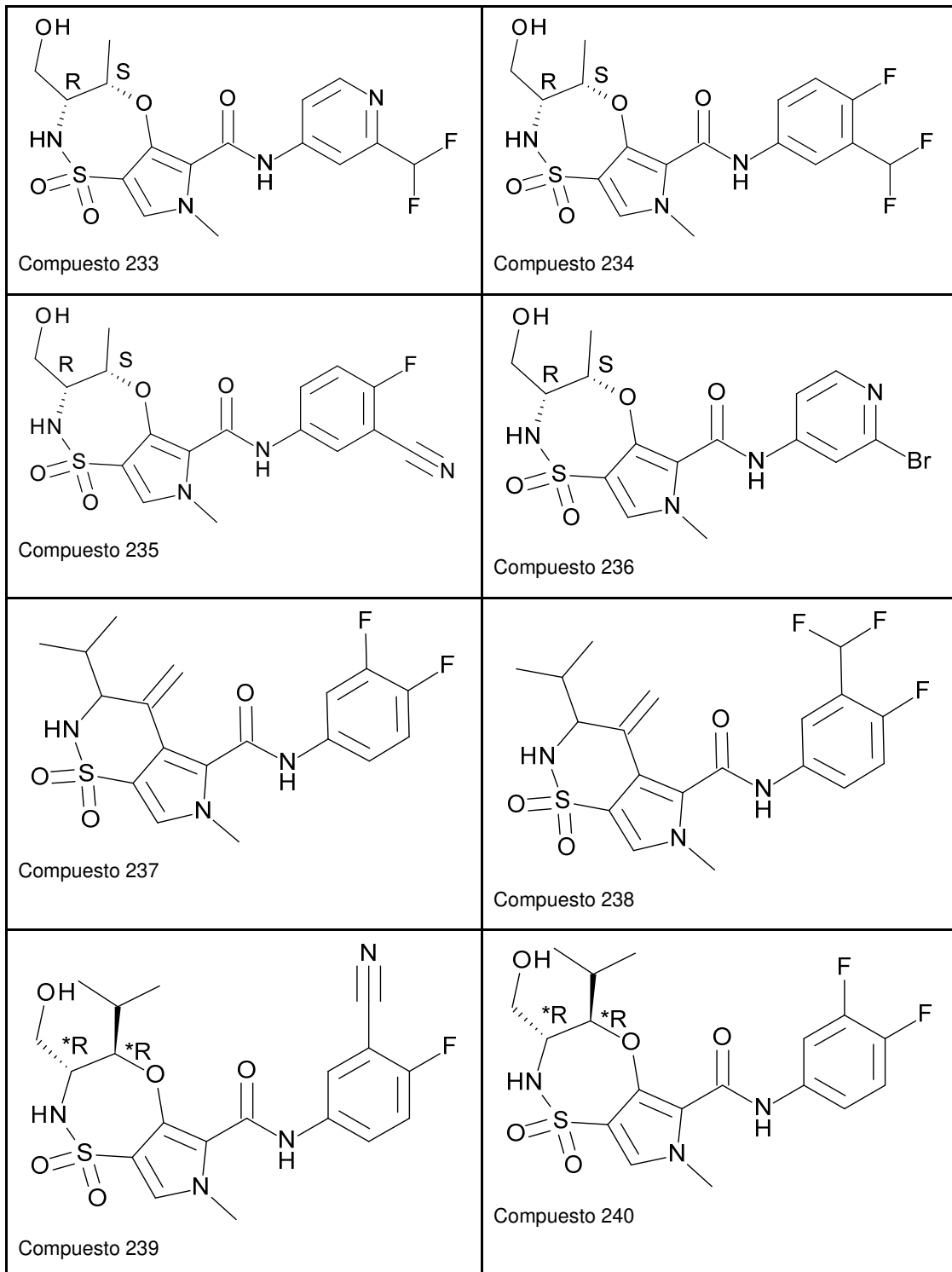
directamente sobre sílice utilizando heptano/EtOAc, desde 100 hasta 50/50 para proporcionar 4-bromo-2-metil-5-(1-metilalilsulfamoil)pirazol-3-carboxilato de metilo (98 mg).

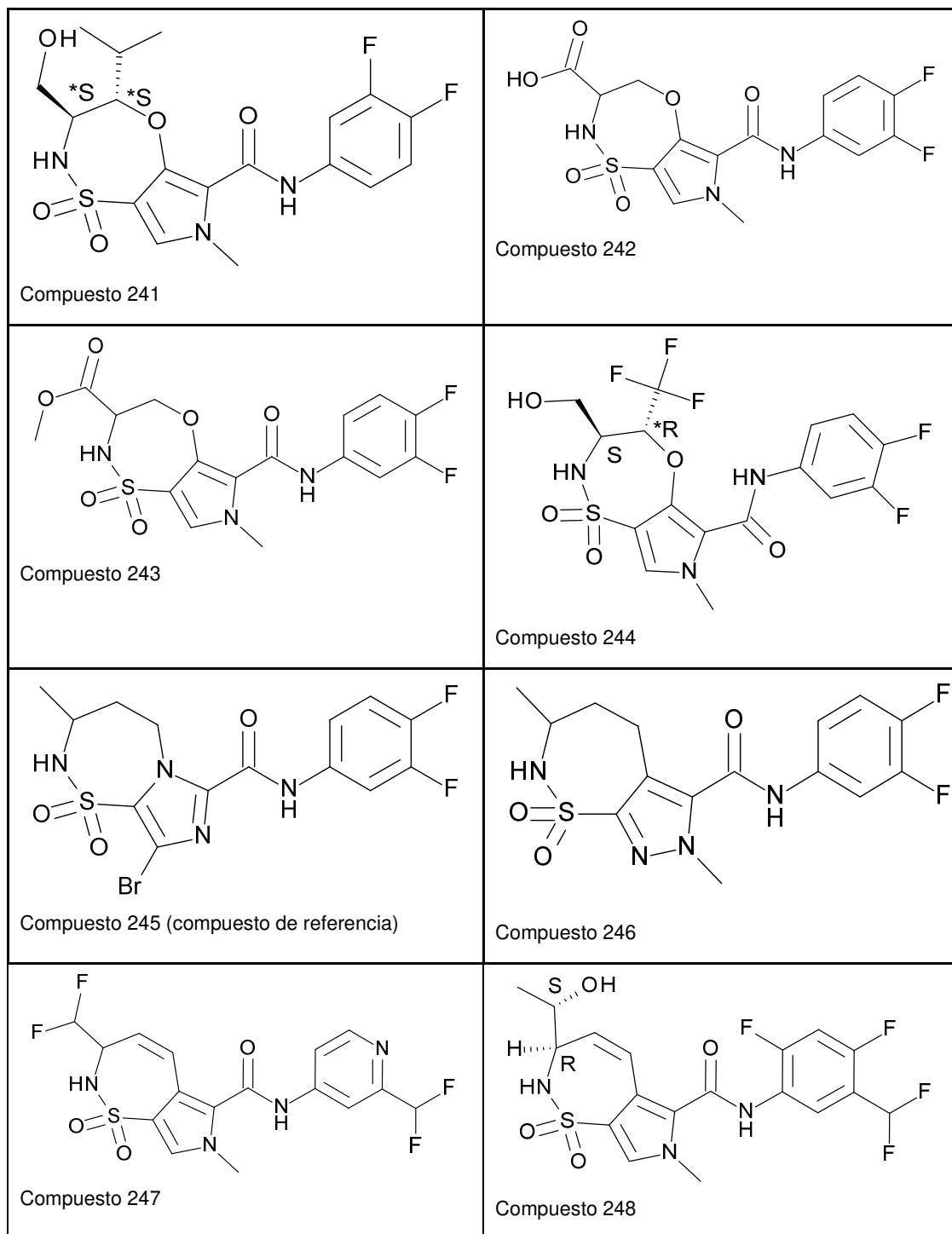
Se disolvió 4-bromo-2-metil-5-(1-metilalilsulfamoil)pirazol-3-carboxilato de metilo (98 mg, 0.278 mmol) en THF (5 mL) y se añadieron 3,4-difluoroanilina (0.030 mL, 1.302 g/mL, 0.31 mmol) y LiHMDS (0.835 mL, 1 M en THF, 0.84 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la solución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron sobre sílice utilizando heptano/EtOAc, desde 100/0 hasta 50/50, para proporcionar 4-bromo-*N*-(3,4-difluorofenil)-2-metil-5-(1-metilalilsulfamoil)pirazol-3-carboxamida (70 mg).

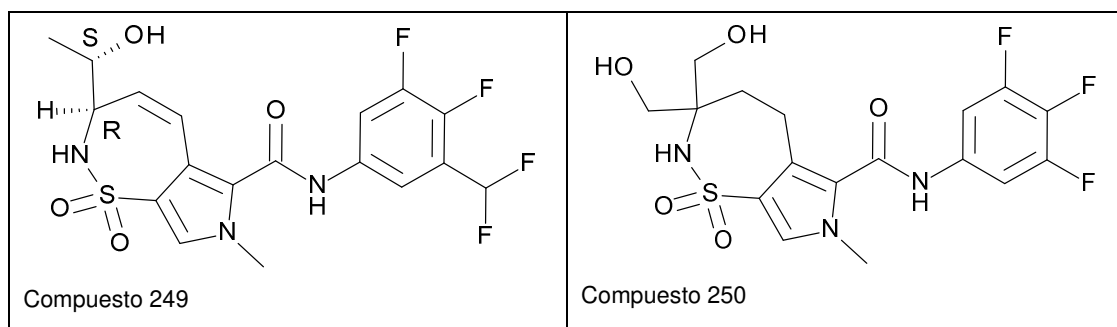
A una solución de 4-bromo-*N*-(3,4-difluorofenil)-2-metil-5-(1-metilalilsulfamoil)pirazol-3-carboxamida (70 mg, 0.16 mmol) en DMF (2 mL) se añadió la base de Hunig (0.054 mL, 0.75 g/mL, 0.31 mmol) y se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó en primer lugar hasta 100 °C antes de añadir bis(tri-*tert*-butilfosfino)paladio(0) (8 mg, 0.016 mmol) y la solución se calentó después hasta 150 °C durante 5 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μm, 30x250 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar el compuesto **226** (26 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, J=7.3 Hz, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 4.20 - 4.29 (m, 1 H) 5.75 (dd, J=12.2, 2.5 Hz, 1 H) 6.40 (dd, J=12.1, 2.6 Hz, 1 H) 7.41 - 7.50 (m, 2 H) 8.02 (s a, 1 H) 7.81 - 7.90 (m, 1 H) 11.14 (s a, 1 H); Método B; TR: 0.90 min. m/z: 367 (M-H) Masa exacta: 368.1.

También se sintetizaron los siguientes compuestos de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente:









Ejemplos biológicos – actividad anti-VHB de los compuestos de Fórmula (A)

5 Se midió la actividad anti-VHB utilizando la línea celular HepG2.117, una línea celular estable que produce VHB de forma inducible, que replica el VHB en ausencia de doxiciclina (sistema Tet-off). Para el ensayo antivírico, se indujo la replicación del VHB, seguido por un tratamiento con el compuesto diluido en serie en placas de 96 pocillos por duplicado. Después de 3 días de tratamiento, se determinó la actividad antivírica cuantificando el ADN del VHB intracelular utilizando PCR en tiempo real y una sonda y un conjunto de cebadores específicos para el VHB.

10 Se evaluó la citotoxicidad de los compuestos utilizando células HepG2, incubadas durante 4 días en presencia de los compuestos. Se evaluó la viabilidad de las células utilizando un ensayo de resazurina. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: actividad anti-VHB y citotoxicidad

Compuesto n.º	VHB-AVE-HepG2.117 CE ₅₀ (µM)	TOX-HepG2-4d CC ₅₀ (µM)
1	2.74	>25
2a	0.28	>25
2b	0.49	>25
3	>0.5	>25
4	1.09	>25
5	0.18	>25
6	3.98	>25
7a	0.13	>25
7b	0.007	>25
8	0.047	>25
9	0.036	>25
10a	0.22	>25
10b	0.006	>25
11	0.077	>25
12	0.35	>25
13	0.11	>25

ES 2 759 775 T3

Compuesto n.º	VHB-AVE- HepG2.117 CE₅₀ (µM)	TOX-HepG2-4d CC₅₀ (µM)
14a	0.25	>25
14b	0.078	>25
15a	0.078	>25
15b	>0.5	>25
16	0.23	>25
17	<0.098	>25
18	0.71	>25
19	0.19	>25
20	0.058	>25
21	0.15	>25
22	0.009	>25
23	0.005	10.62
24	0.068	>25
25	0.022	>25
26	0.027	>25
27	0.11	>25
28	0.89	>25
29	0.005	>25
30	0.013	>25
31	0.009	>25
32	0.003	>25
33	0.053	>25
34	0.056	>25
35	0.012	>25
36	0.005	>25
37	0.20	>25
38	0.005	>25
39	0.003	>25
40	0.022	>25
41	0.008	>25

ES 2 759 775 T3

Compuesto n.º	VHB-AVE-HepG2.117 CE₅₀ (µM)	TOX-HepG2-4d CC₅₀ (µM)
42	0.081	>25
43	0.056	>25
44	0.17	>25
45	0.23	>25
46	0.33	>25
47	0.017	>25
48	0.084	>25
49	0.31	>25
50	0.002	>25
51	<0.002	>25
52	0.056	>25
53	0.19	>25
54	0.004	>25
55	0.003	>25
56	0.010	>25
57	0.013	>25
58	0.29	>25
59	0.24	>25
59a	>0.5	>25
59b	0.14	>25
60	0.013	>25
60a	0.055	>25
60b	0.005	>25
61	0.074	>25
62	0.009	>25
63	0.24	>25
64	0.008	>25
65	0.007	>25
66	0.047	>25
67	0.069	>25

ES 2 759 775 T3

Compuesto n.º	VHB-AVE-HepG2.117 CE₅₀ (µM)	TOX-HepG2-4d CC₅₀ (µM)
68	0.23	>25
69	0.033	>25
70	0.014	>25
71	0.003	>25
72	0.050	>25
73	0.48	>25
74	0.052	>25
75	0.007	>25
76	0.22	>25
77	0.23	>25
78	0.056	>25
79a	0.043	>25
79b	0.002	>25
80	0.018	>25
81	0.002	>25
82	0.004	>25
83	0.058	>25
84	0.010	>25
85	0.007	>25
86	0.005	>25
87	0.018	>25
88	0.011	>25
89a	0.19	>25
89b	0.017	>25
90	0.019	>25
91	0.13	>25
92a	0.031	>24
92b	0.17	>25
93	0.012	>25
94	0.080	>25

ES 2 759 775 T3

Compuesto n.º	VHB-AVE- HepG2.117 CE₅₀ (µM)	TOX-HepG2-4d CC₅₀ (µM)
95	0.022	>25
96	0.005	>25
97	0.055	>25
98	0.008	>25
99	0.004	>25
100	0.003	>25
101	0.014	>25
102	0.009	>25
103	0.006	>25
104	0.007	>25
105a	0.007	>25
105b	0.011	>25
106	0.008	>25
107	0.080	>25
108	0.016	>25
109	0.003	>25
110	0.20	>25
111	0.089	>25
112	0.003	>25
113	0.12	>25
114a	0.022	>25
114b	0.008	>25
115a	0.008	>25
115b	0.007	>25
116a	0.022	>25
116b	>0.35	>25
117	0.010	>25
118	0.013	>25
119a	0.011	>25
119b	0.006	>25

ES 2 759 775 T3

Compuesto n.º	VHB-AVE- HepG2.117 CE₅₀ (µM)	TOX-HepG2-4d CC₅₀ (µM)
120a	0.007	>25
120b	0.011	>25
121	0.029	>25
122a	0.012	>25
122b	0.009	>25
123	0.019	>25
124a	0.005	>25
124b	0.004	>25
125	0.007	>25
126	0.062	>25
127	0.013	>25
128	0.024	>25
129	0.012	>25
130a	0.018	>25
130b	0.012	>25
131	0.023	>25
132	0.019	>25
133	0.011	>25
134a	0.008	>25
134b	0.007	>25
135	0.005	>25
136	0.016	>25
137	0.006	>25
138	0.029	>25
139	0.016	>25
140	0.062	>25
141a	0.030	>25
141b	NA	>25
142a	0.065	>25
142b	>0.125	>25

ES 2 759 775 T3

Compuesto n.º	VHB-AVE-HepG2.117 CE₅₀ (µM)	TOX-HepG2-4d CC₅₀ (µM)
143	0.024	>25
144a	0.019	>25
144b	0.063	>25
145	0.037	>25
145a	0.014	>25
145b	0.06	>25
146	0.055	>25
147	0.013	>25
148	0.077	>25
149a	>0.125	>25
149b	0.010	>25
150a	>0.125	>25
150b	0.005	>25
151	0.076	>25
152	0.014	>25
153	0.068	>25
153a	>0.125	>25
153b	0.060	>25
154	0.008	>25
155	0.025	>25
156	0.009	>25
157	0.017	>25
158	0.031	>25
159	0.014	>25
160	0.0145	>25
160a	0.077	>25
160b	0.021	>25
161a	0.049	>25
161b	>0.125	>25
161c	0.011	>25

ES 2 759 775 T3

Compuesto n.º	VHB-AVE-HepG2.117 CE₅₀ (µM)	TOX-HepG2-4d CC₅₀ (µM)
161d	0.011	>25
162	0.003	>25
162a	0.033	>25
162b	0.011	>25
163	>0.125	>25
164	0.012	>25
165	0.068	>25
166	0.056	>25
167	0.041	>25
168	0.025	>25
168a	>0.125	>25
168b	0.015	>25
169	0.017	>25
170a	NA	>25
170b	0.007	>25
171	0.008	>25
172	0.074	>25
172a	0.072	>25
172b	0.064	>25
173	0.017	>25
174	0.007	>25
175	0.004	>25
175a	0.021	>22.9
175b	0.003	>25
176	0.004	>25
176a	0.012	>25
176b	NA	>25
177	0.008	>25
177a	NA	>25
177b	0.004	>25

ES 2 759 775 T3

Compuesto n.º	VHB-AVE-HepG2.117 CE₅₀ (µM)	TOX-HepG2-4d CC₅₀ (µM)
178	0.016	>25
179	0.021	>25
180	0.005	>25
181	0.008	>25
181a	0.035	>25
181b	0.006	>25
182	0.010	>25
183	0.002	>25
184	0.020	>25
185	0.041	>25
186	0.011	>25
187	0.003	>25
188	0.011	>25
189	0.11	>25
190	0.006	>25
191	0.010	>25
192	0.056	>25
192a	0.036	>25
192b	0.024	>25
193	0.006	>25
194	0.006	>25
195	0.007	>25
196	0.065	>25
197	0.011	>25
198	0.011	>25
199	0.015	>25
199a	0.030	>25
199b	0.008	>25
200	0.084	>25
201	0.11	>25

ES 2 759 775 T3

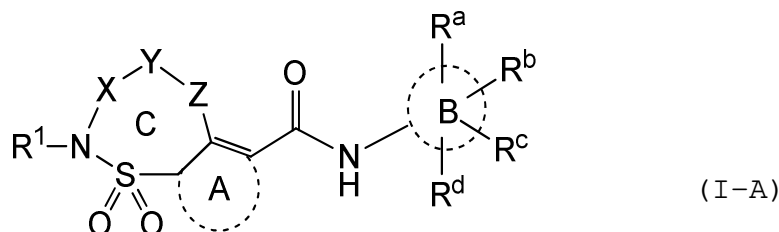
Compuesto n.º	VHB-AVE-HepG2.117 CE₅₀ (µM)	TOX-HepG2-4d CC₅₀ (µM)
202	0.025	>25
203a	0.094	>25
203b	0.059	>25
204a	>0.125	>25
204b	>0.125	>25
205	0.050	>25
206a	0.013	>25
206b	0.012	>25
207a	0.008	>25
207b	0.005	>25
208a	0.008	>25
208b	0.011	>25
209a	0.060	>25
209b	0.018	>25
210a	0.037	>25
210b	0.034	>25
211	0.007	>25
212	0.007	>25
213a	0.048	>25
213b	0.016	>25
214a	0.12	>25
214b	0.022	>25
215a	0.062	>25
215b	>0.125	>25
216	0.034	>25
217a	0.025	>25
217b	0.10	>25
218a	>0.125	>25
218b	0.079	>25
218c	0.006	>25

ES 2 759 775 T3

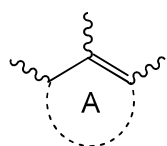
Compuesto n.º	VHB-AVE-HepG2.117 CE₅₀ (µM)	TOX-HepG2-4d CC₅₀ (µM)
218d	0.021	>25
219	NA	>25
220a	0.007	>25
220b	0.034	>25
228	>0.5	>25
229	>0.5	>25
230	>0.5	>25
231	>0.5	>25
232	>0.5	>25
233	>0.5	>25
234	>0.5	>25
235	>0.5	>25
236	0.34	>25
237	>0.5	>25
238	0.077	>25
239	>0.5	>25
240	>0.25	>25
241	>0.25	>25
242	>0.13	>25
243	>0.5	>25
244	>0.5	>25
245	>25	>25
246	>0.13	>25
247	>0.13	>25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I-A)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, donde



- 5 **A** representa un arilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como arilo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno de ellos independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, -CN y halógeno;



B representa un fenilo o piridilo;

X representa -CR²R³-;

- 10 Y representa alcanodiilo C₁-C₇ o alquendiilo C₂-C₇, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₄, fluoro y -OH;

Z representa un heteroátomo o un enlace sencillo;

R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, cicloalquilo C₃-C₄ y -(alquilo C₁-C₄);

- 15 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro y oxo;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo y -C(=O)O(alquilo C₁-C₄); (alquilo C₁-C₃)-R⁷; alquiniilo C₂-C₄; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; y un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos; donde el (alquilo C₁-C₃)-R⁷, anillo saturado de 3-7 miembros o el arilo monocíclico están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁸,

- 20

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-6 sustituido opcionalmente con -OH;

- 25 o R² y R³, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, y que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), bencilo y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre fluoro y/o -OH;

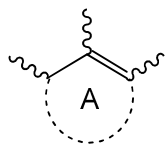
- 30 R⁷ representa un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos y que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por halo y alquilo C₁-3; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; o -NR⁹R¹⁰;

- 35 donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₃ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes fluoro;

cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), (alquiloxi C₁-C₄)(alquiloxi C₁-C₄) y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre fluoro y/o -OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

5 **2.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde



representa un arilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como arilo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno de ellos independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₃;



representa un fenilo o piridilo;

10 X representa -CR²R³-;

Y representa alcanodiilo C₁-C₇ o alquendiilo C₂-C₇, estando cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₄ y -OH;

Z representa un heteroátomo o un enlace sencillo;

15 R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, cicloalquilo C₃-C₄ y -(alquilo C₁-C₄);

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, tal como alquilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, oxo y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o -OH;

20 R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₃)-R⁷, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; y un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como (alquilo C₁-C₃)-R⁷, un anillo saturado de 3-7 miembros o arilo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁸;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-6;

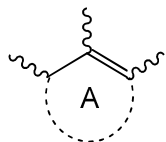
25 o R² y R³, considerados conjuntamente, forman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, tal como un anillo saturado de 3-7 miembros que está sustituido opcionalmente con uno o más R⁸;

30 R⁷ representa un arilo monocíclico que contiene uno o dos heteroátomos; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; o -NR⁹R¹⁰;

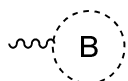
donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

35 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄) y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre fluoro y/o -OH.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde



representa un arilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como arilo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno de ellos independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, -CN y halógeno;



5 representa un fenilo o piridilo;

X representa -CR²R³-;

Y representa alcanodiilo C₁-C₇ o alquendiilo C₂-C₇, estando cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₄ y -OH;

Z representa un heteroátomo o un enlace sencillo;

10 R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, cicloalquilo C₃-C₄ y -(alquilo C₁-C₄);

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, tal como alquilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, oxo y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o -OH;

15 R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₃)-R⁷, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; y un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como (alquilo C₁-C₃)-R⁷, un anillo saturado de 3-7 miembros o arilo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁸;

20 R³ es hidrógeno;

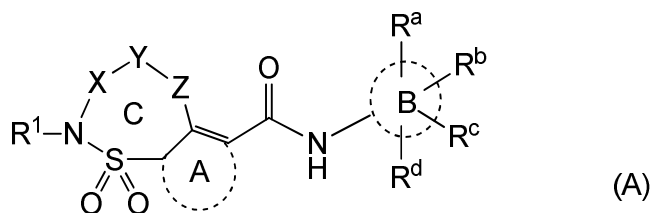
o R² y R³, considerados conjuntamente, forman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, tal como un anillo saturado de 3-7 que está sustituido opcionalmente con uno o más R⁸;

25 R⁷ representa un arilo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos; un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; o -NR⁹R¹⁰;

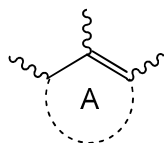
donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

30 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄) y alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre fluoro y/o -OH.

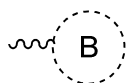
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, que tiene la Fórmula (A)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, donde:



representa un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como anillo sustituido opcionalmente con uno o más metilos, -CN o halógenos;



representa un fenilo o piridilo;

X representa $-CR^2R^3-$;

5 Y representa alcanodiilo C_1-C_7 o alquendiilo C_2-C_7 , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C_1-C_4 o -OH;

Z representa un heteroátomo o un enlace sencillo;

R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, $-CHF_2$, $-CF_2$ -metilo, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, cicloalquilo C_3-C_4 y $-(alquilo C_1-C_4)$;

10 R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , tal como alquilo C_1-C_6 que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, oxo y alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o -OH;

15 R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_1-C_6 , $(alquilo C_1-C_3)-R^7$, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N; y un anillo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, tal como $(alquilo C_1-C_3)-R^7$, un anillo saturado de 3-7 miembros o anillo monocíclico que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R^8 ;

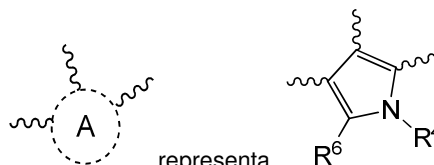
R^3 es hidrógeno;

20 o R^2 y R^3 , considerados conjuntamente, forman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por O, S y N, tal como un anillo saturado de 3-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R^8 ;

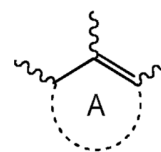
R^7 representa un anillo monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

25 cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro, metoxi, oxo, $-C(=O)O(alquilo C_1-C_4)$ y alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y/o -OH;

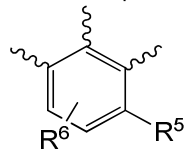
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.



5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_4 ; y R^6 se selecciona entre hidrógeno, metilo, -CN y halógeno.



6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde A representa



, donde R⁵ es hidrógeno o halógeno; y R⁶ se selecciona entre hidrógeno, metilo, -CN y halógeno.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el anillo C está constituido por 6-8 átomos.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o 7, donde R⁴ es metilo.

5 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, donde R⁶ es hidrógeno.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R² es alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo constituido por -OH, fluoro y metoxi.



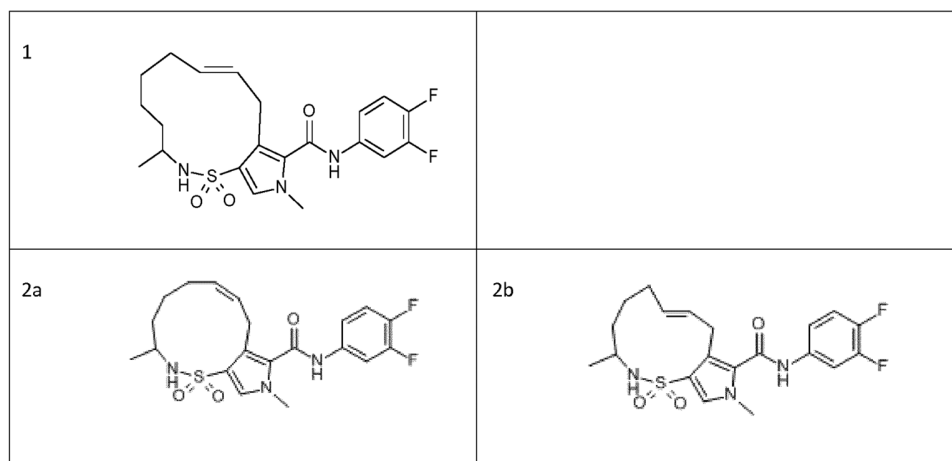
11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde B representa fenilo, y R^a se selecciona entre hidrógeno y halógeno; R^b es hidrógeno o un halógeno; R^c se selecciona entre halógeno, CH₃, CHF₂, CF₃ y -CN; y R^d se selecciona entre hidrógeno y halógeno.

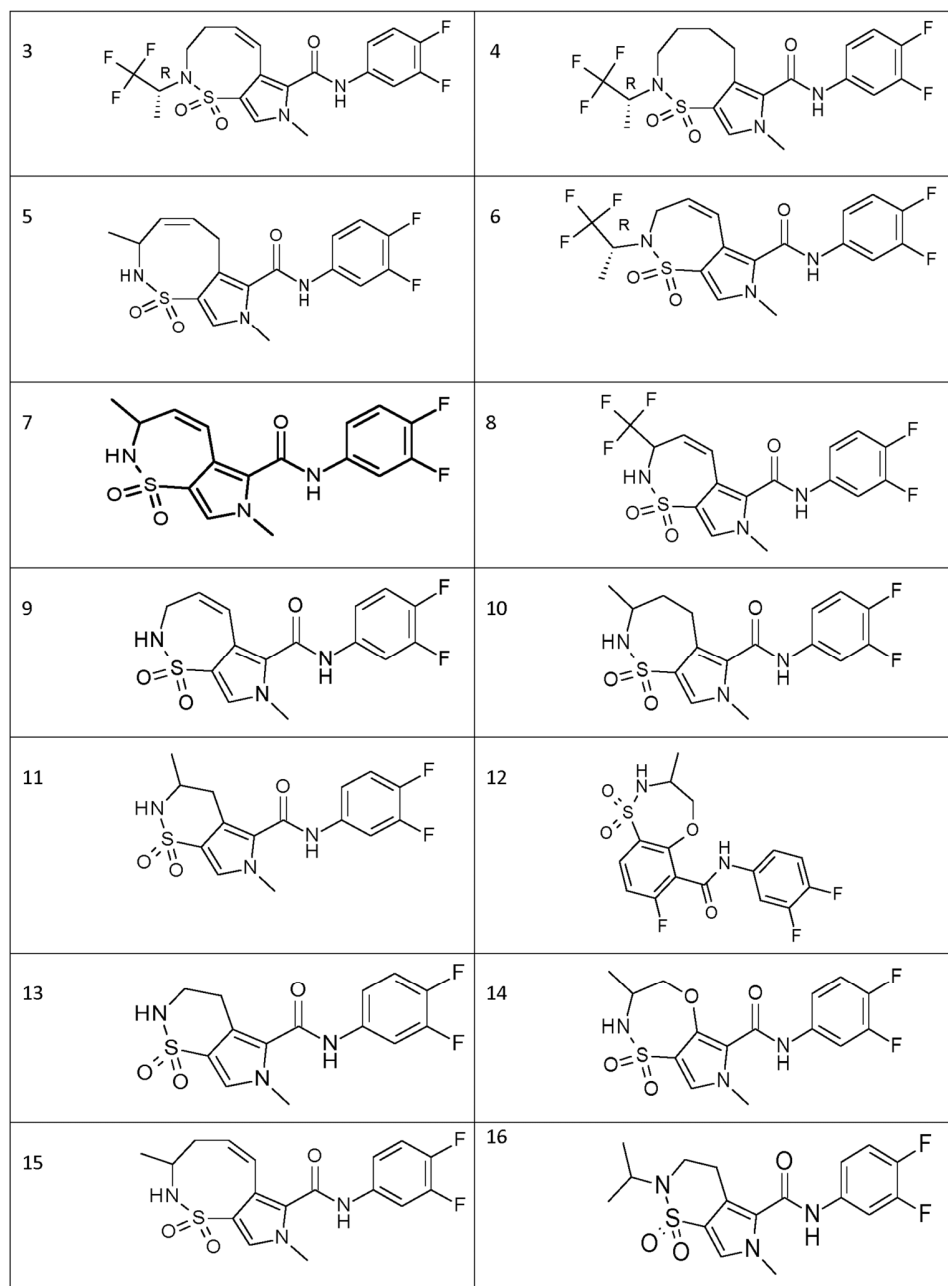
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R² es alquilo C₁-C₄, sustituido opcionalmente con uno o más fluoro.

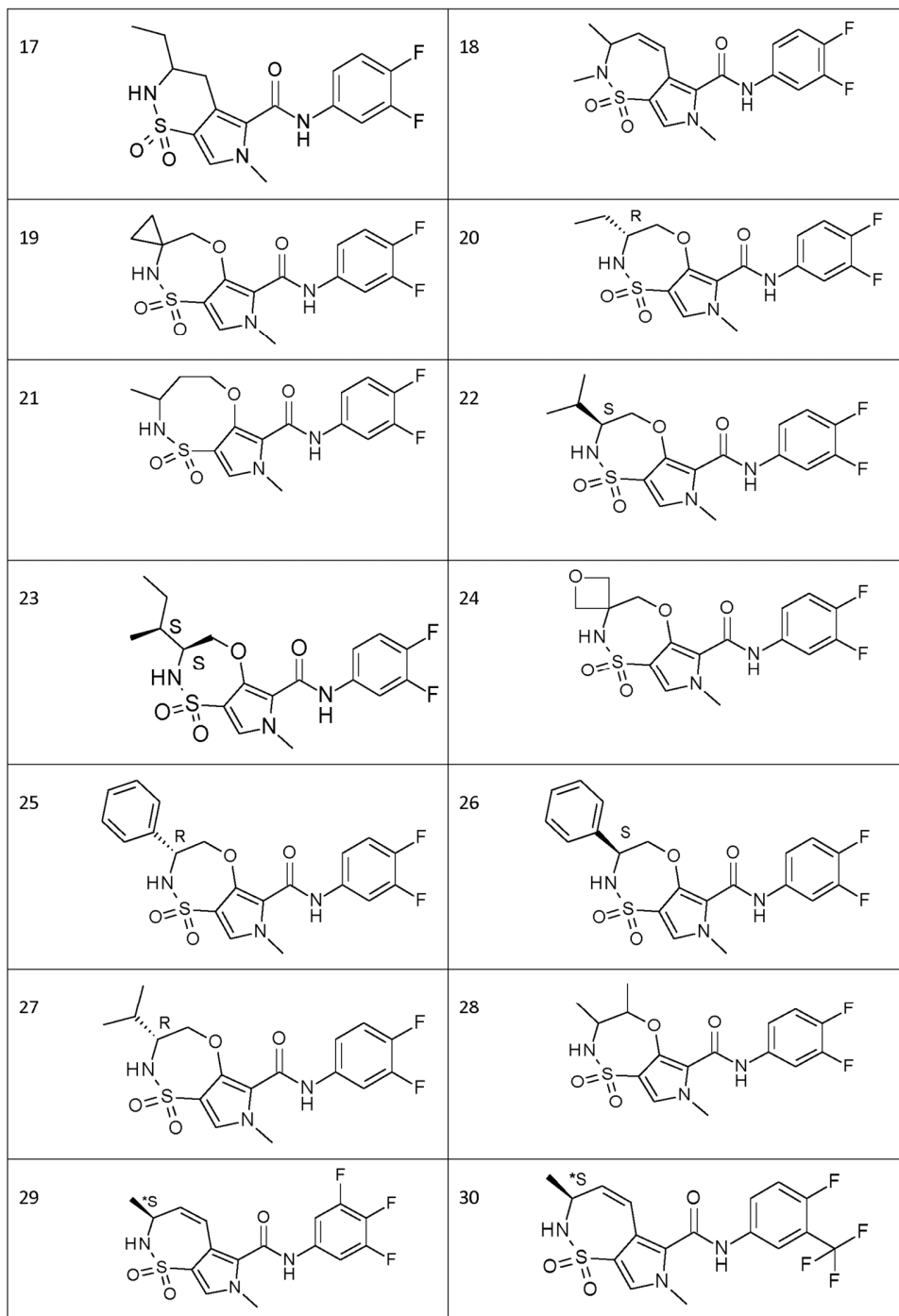
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R² es alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con uno o más -OH.

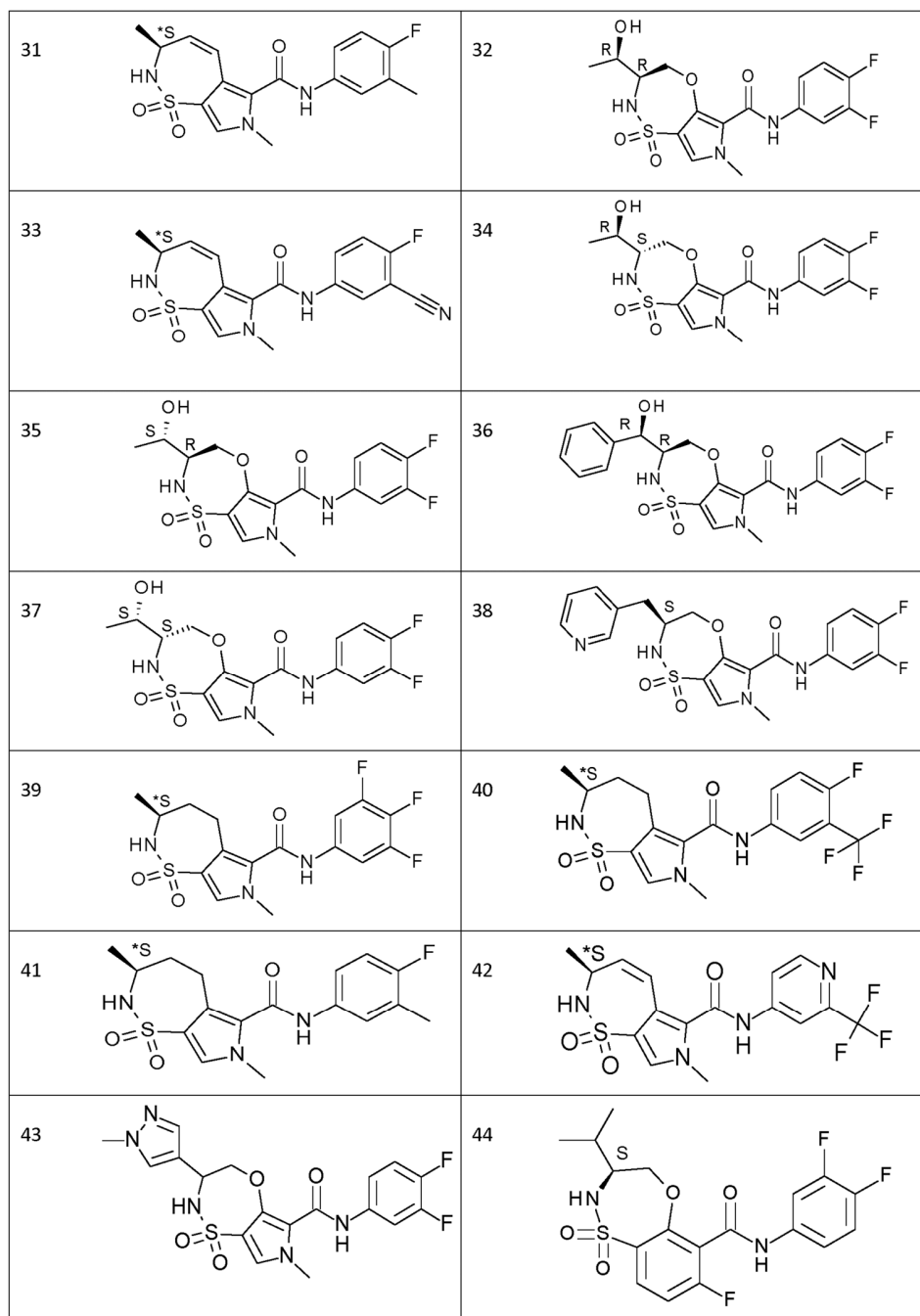
15 14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R¹ es hidrógeno.

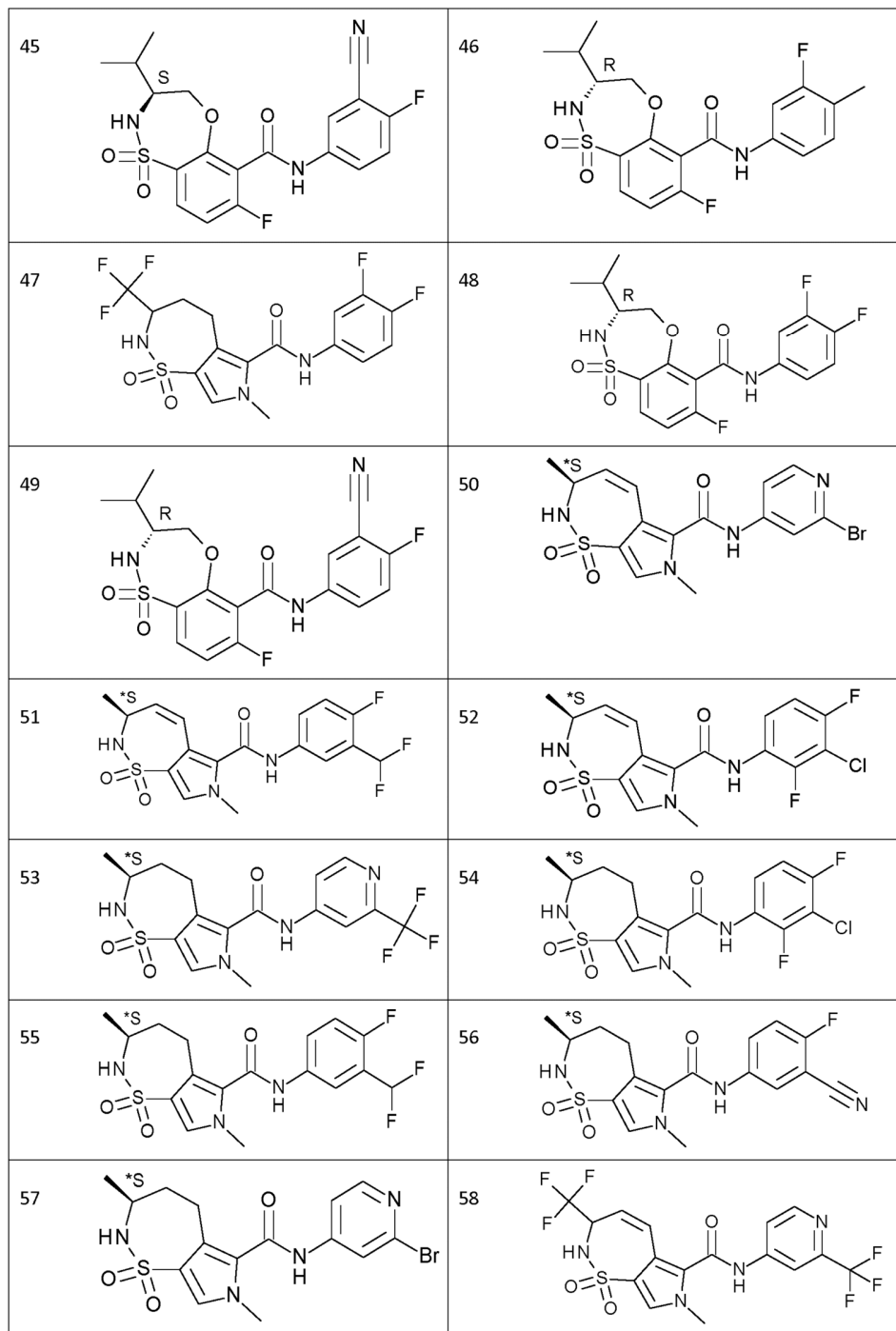
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo constituido por los siguientes compuestos numerados 1 a 244 y 246 a 250:

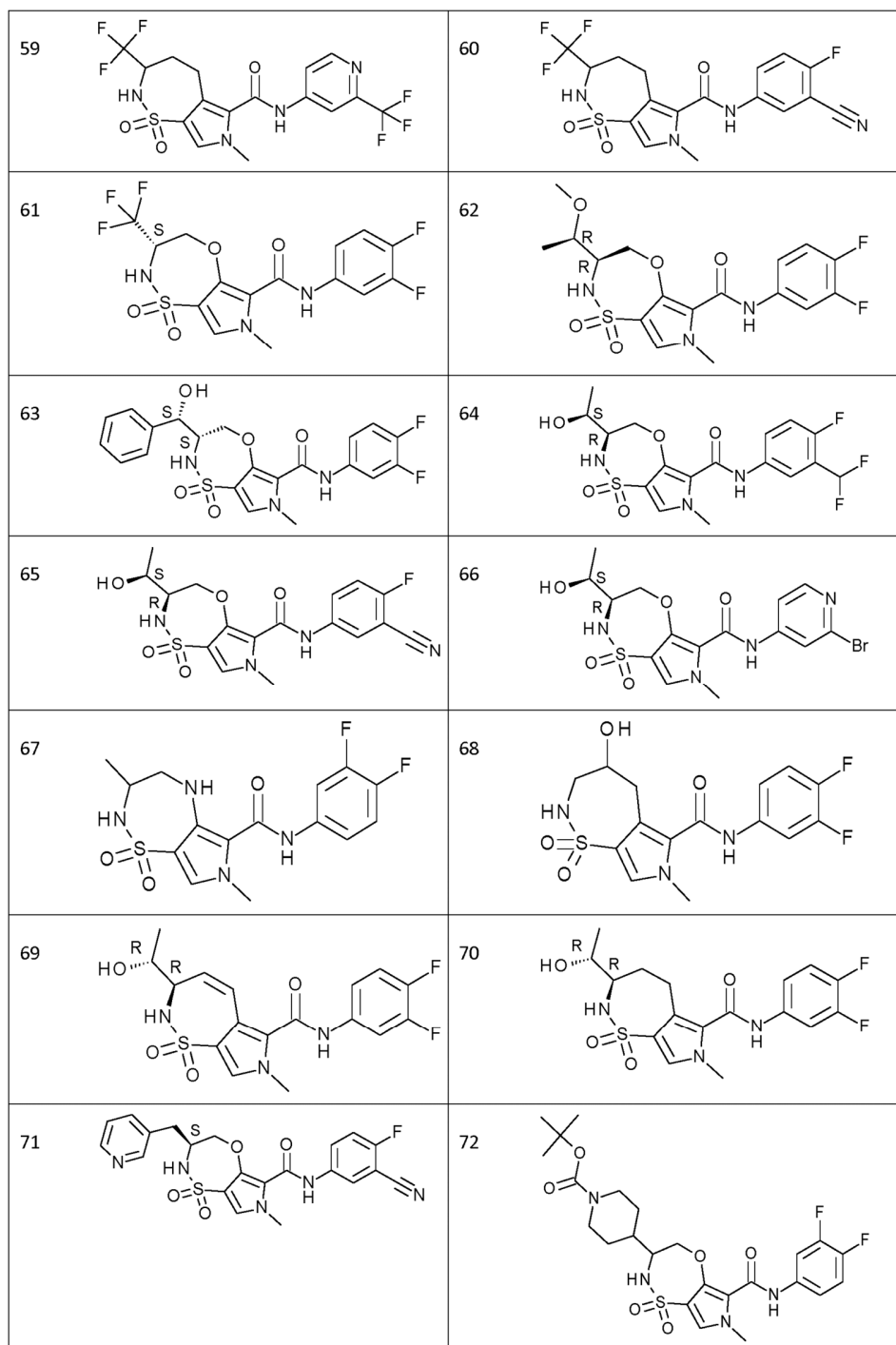


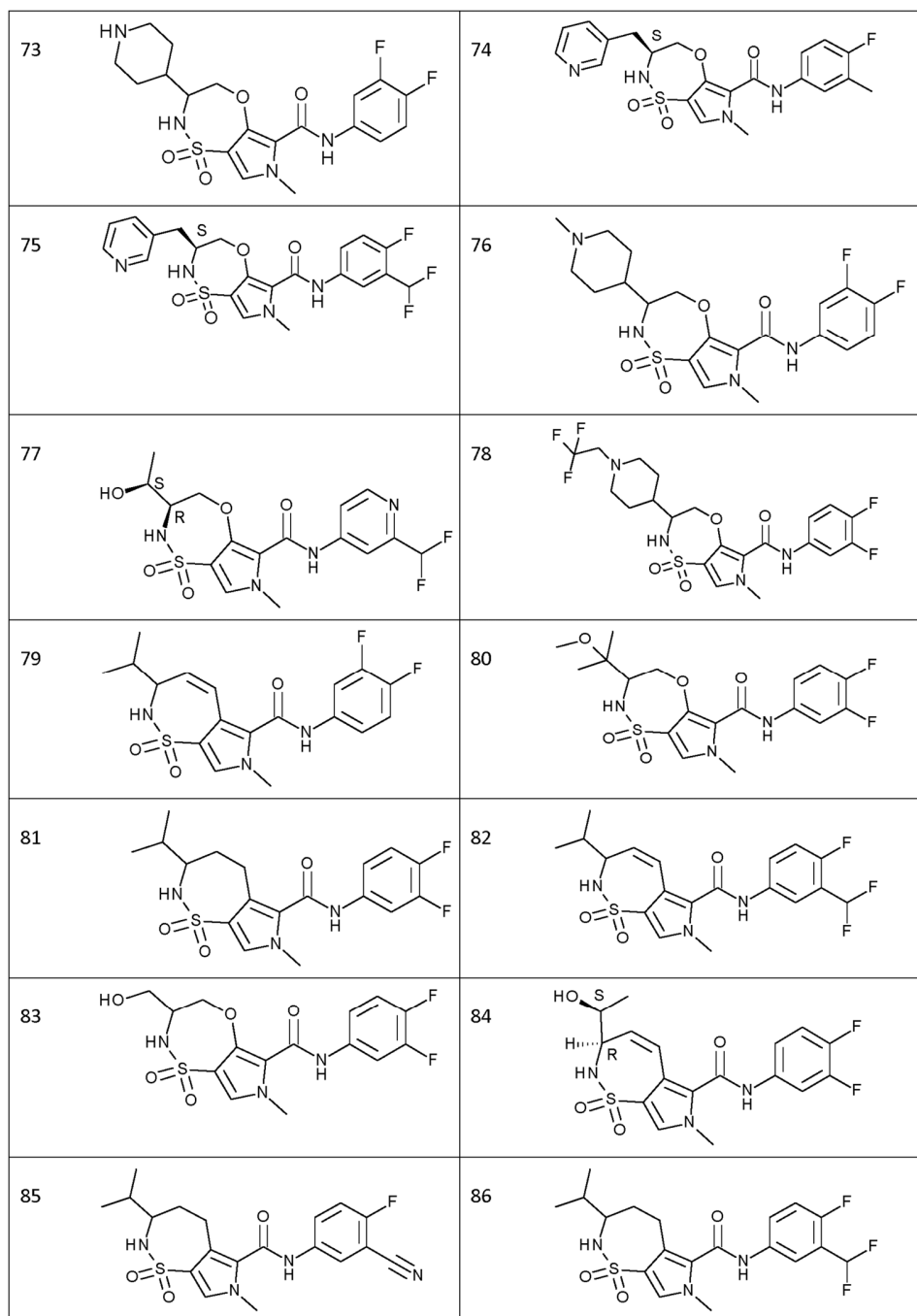


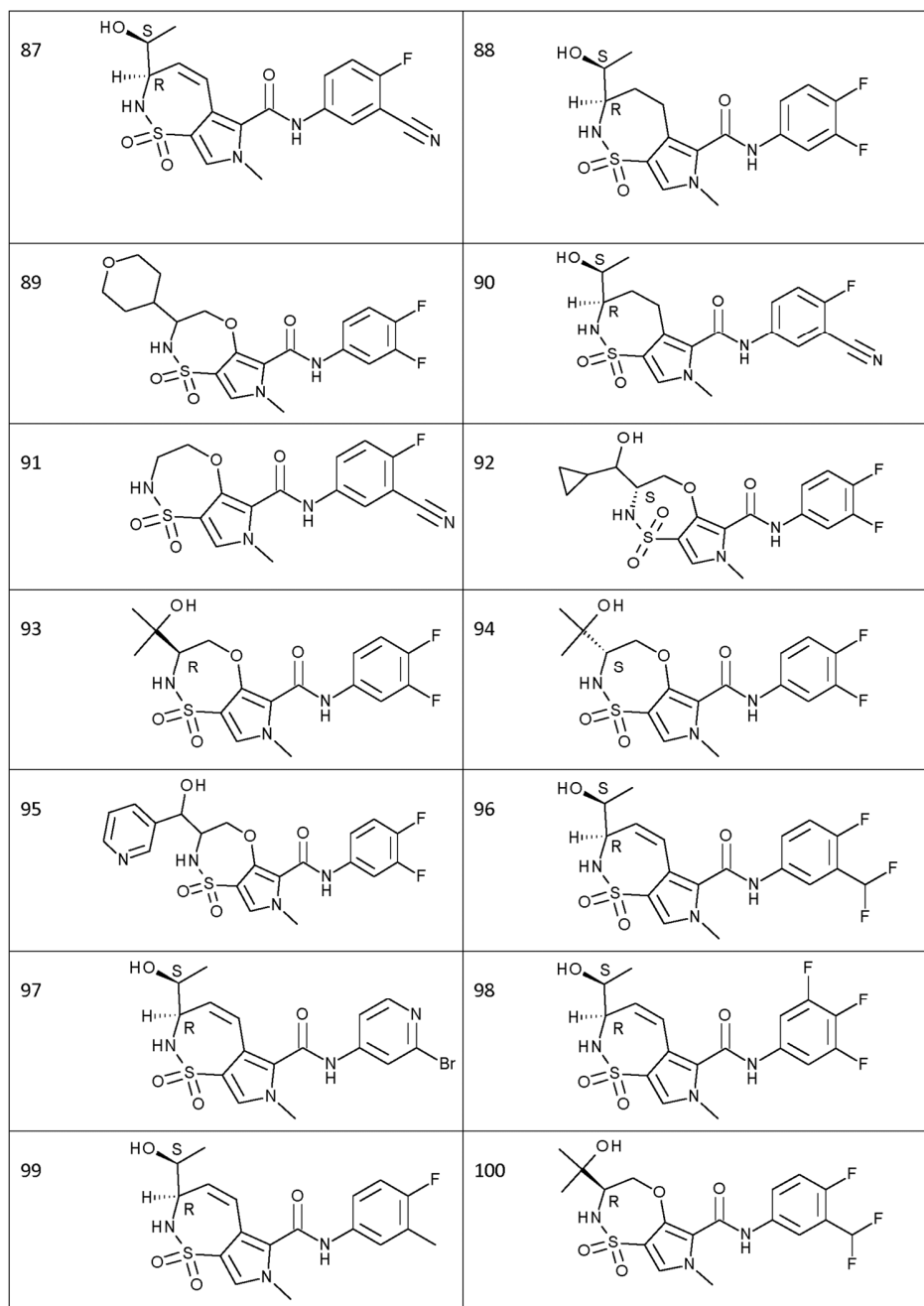


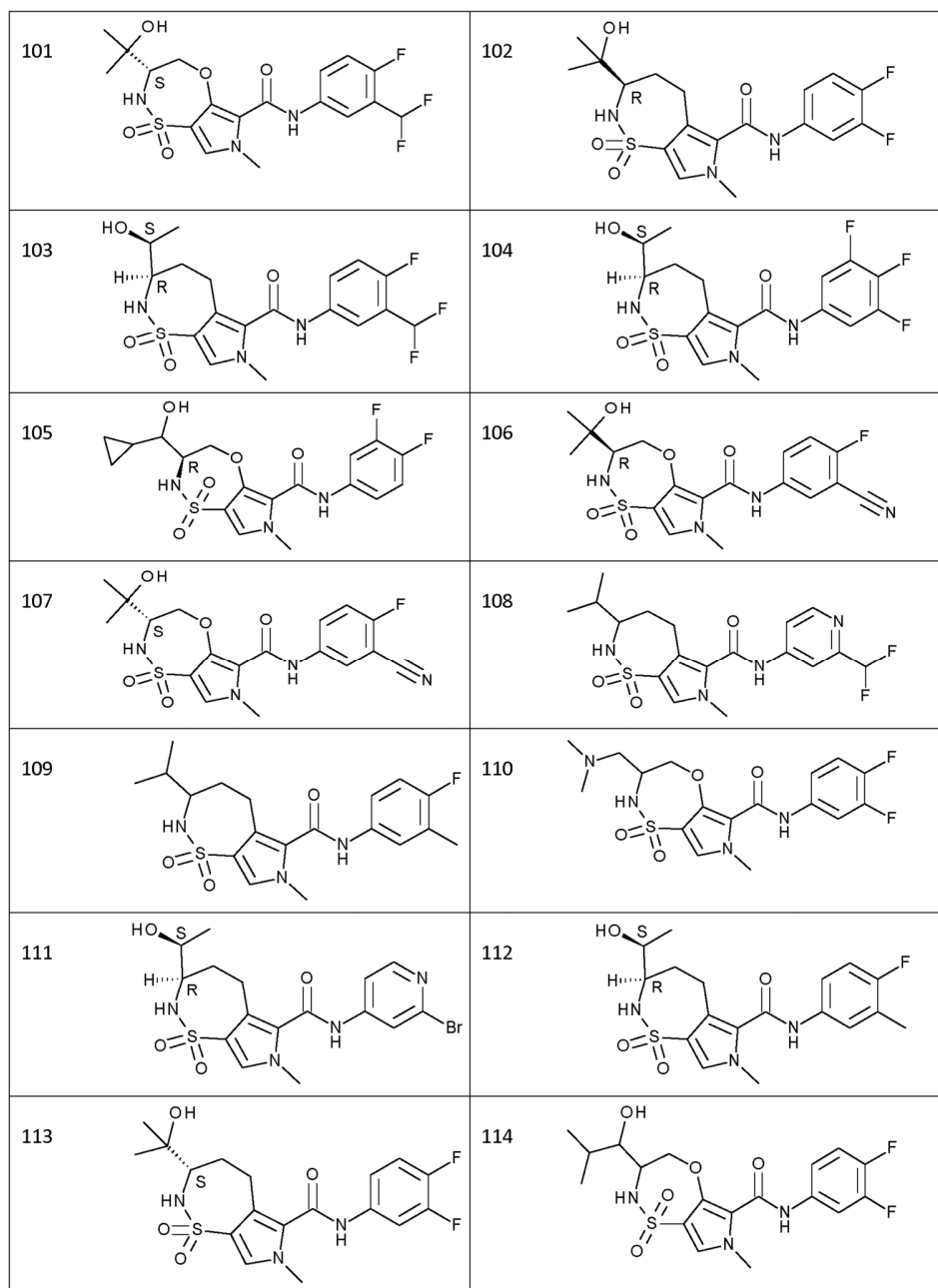


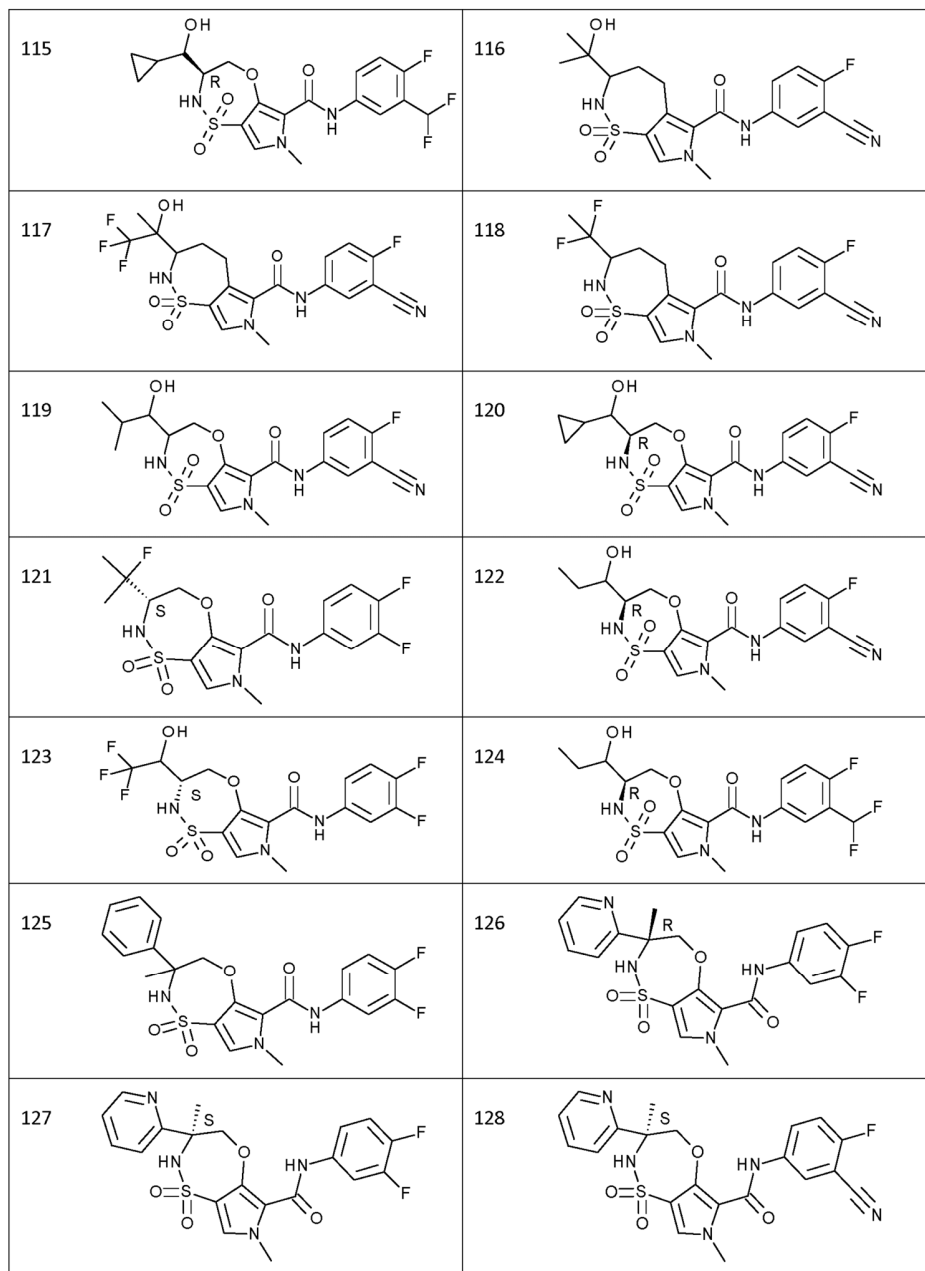


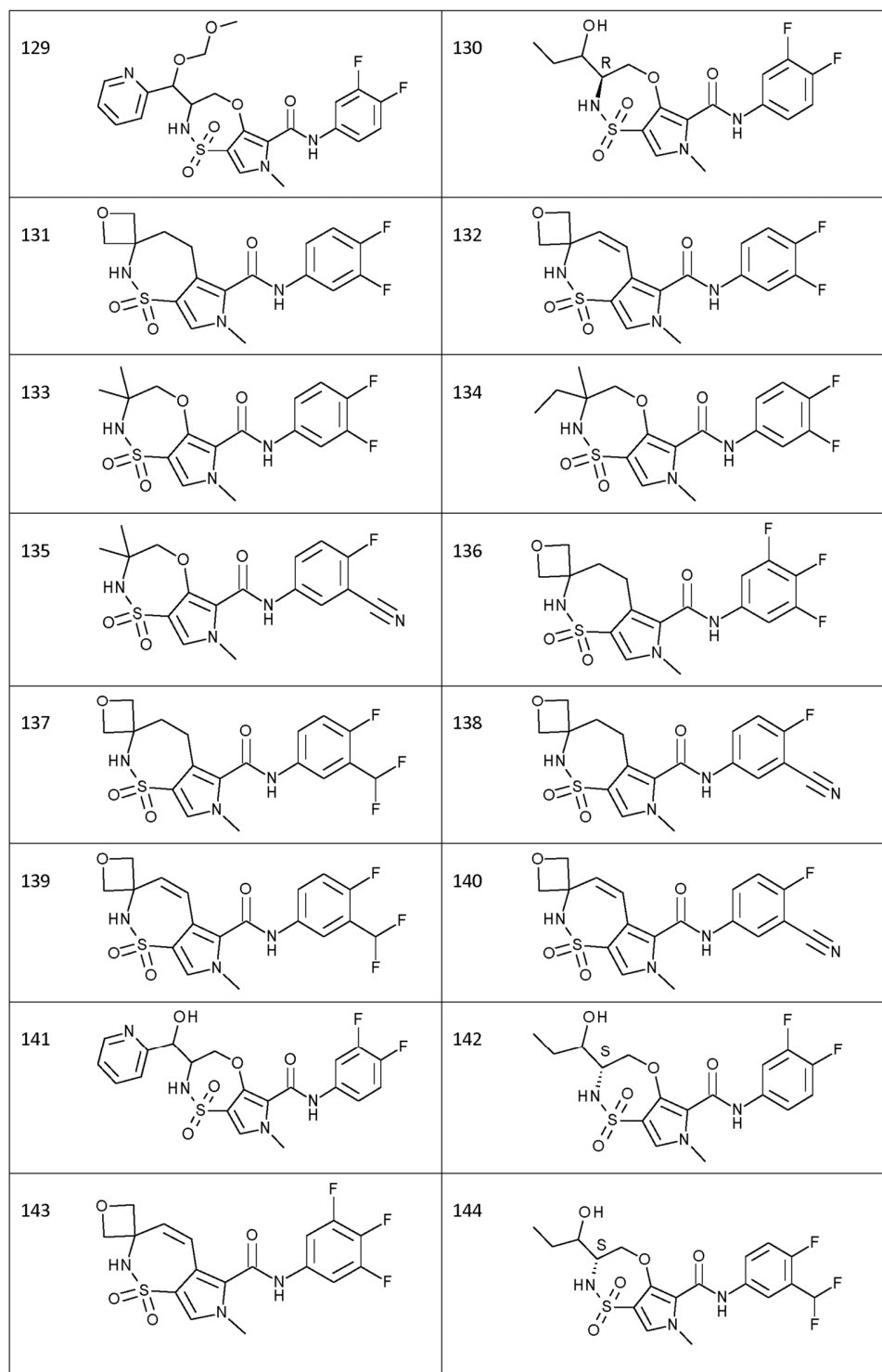


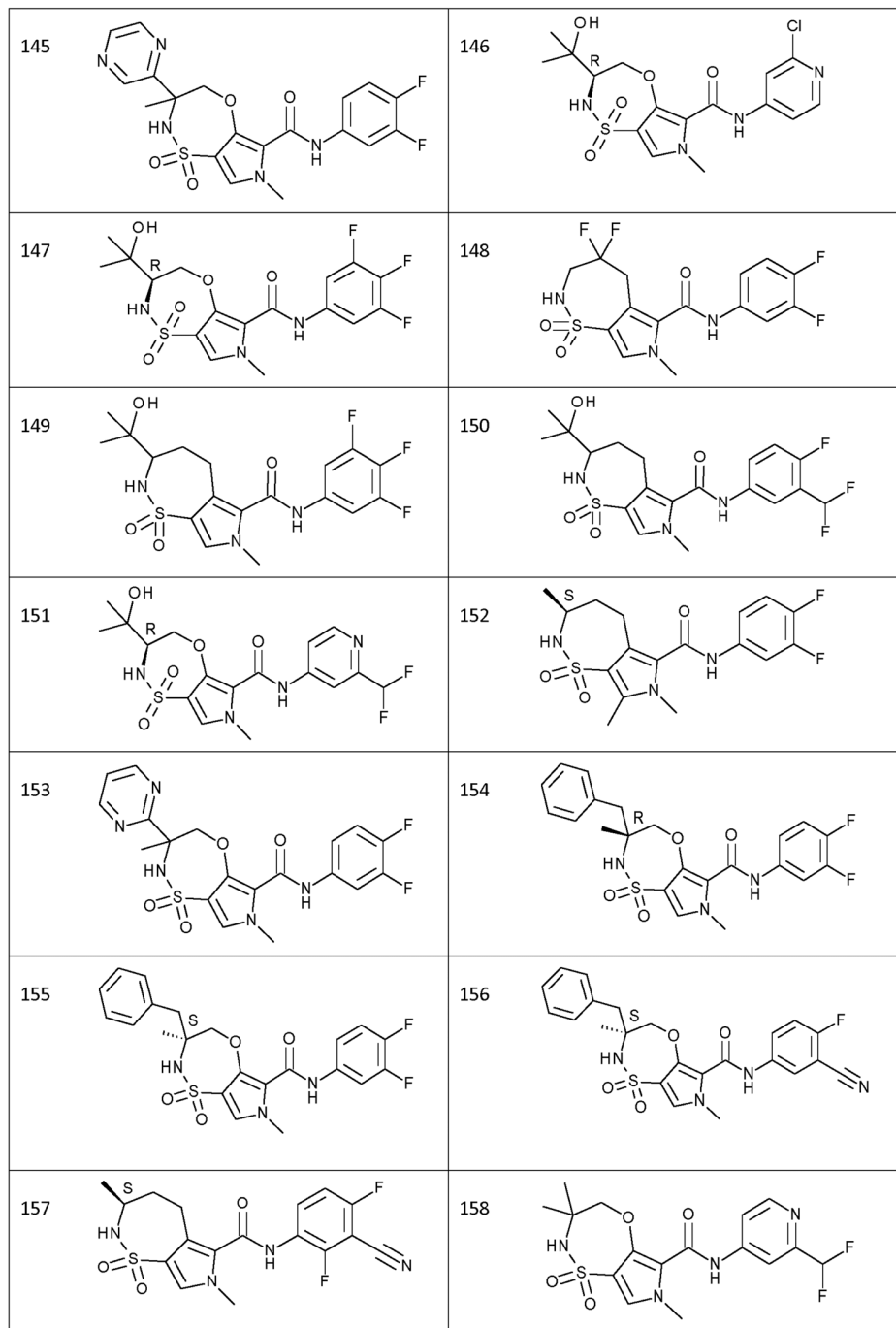


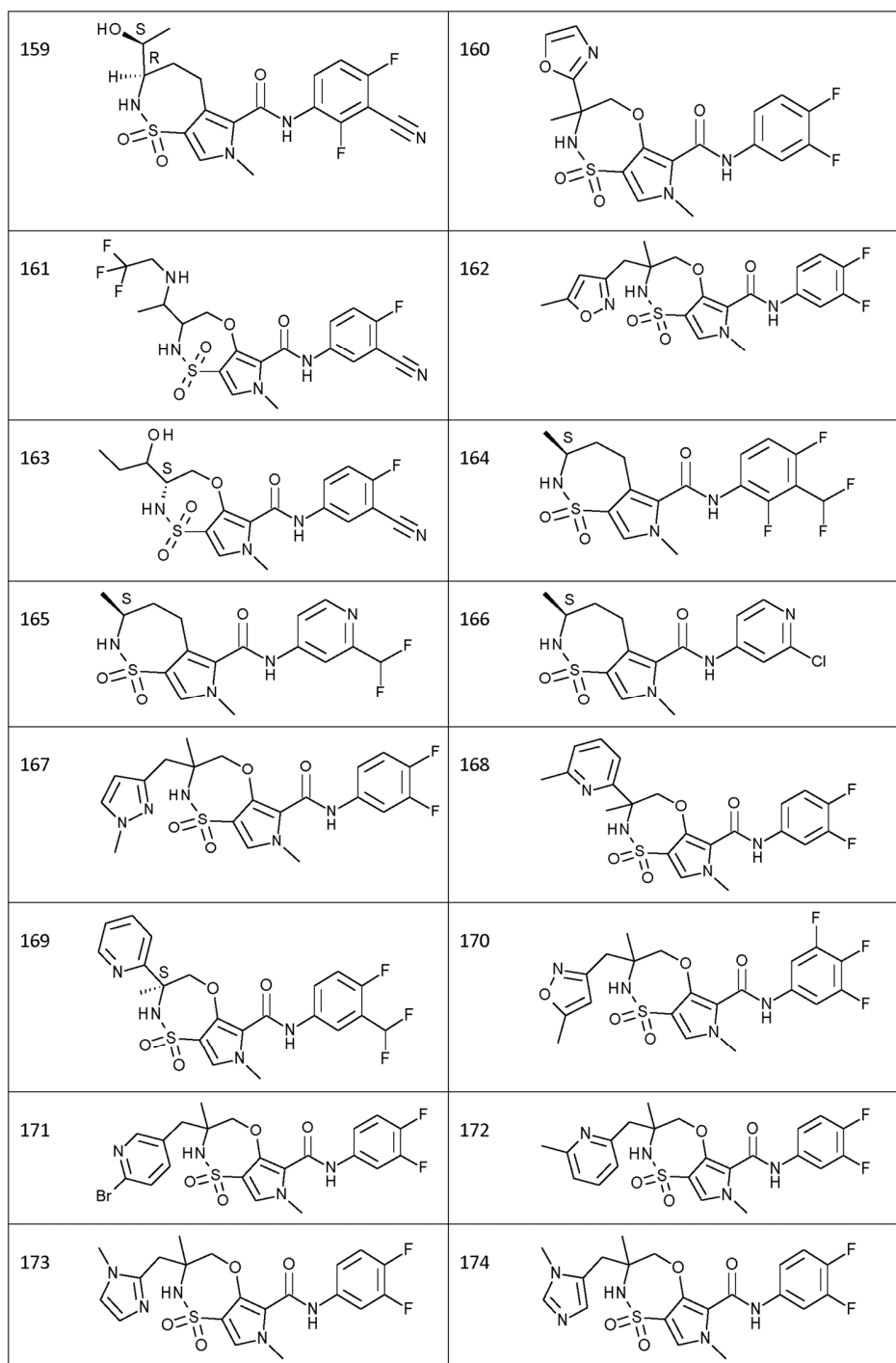




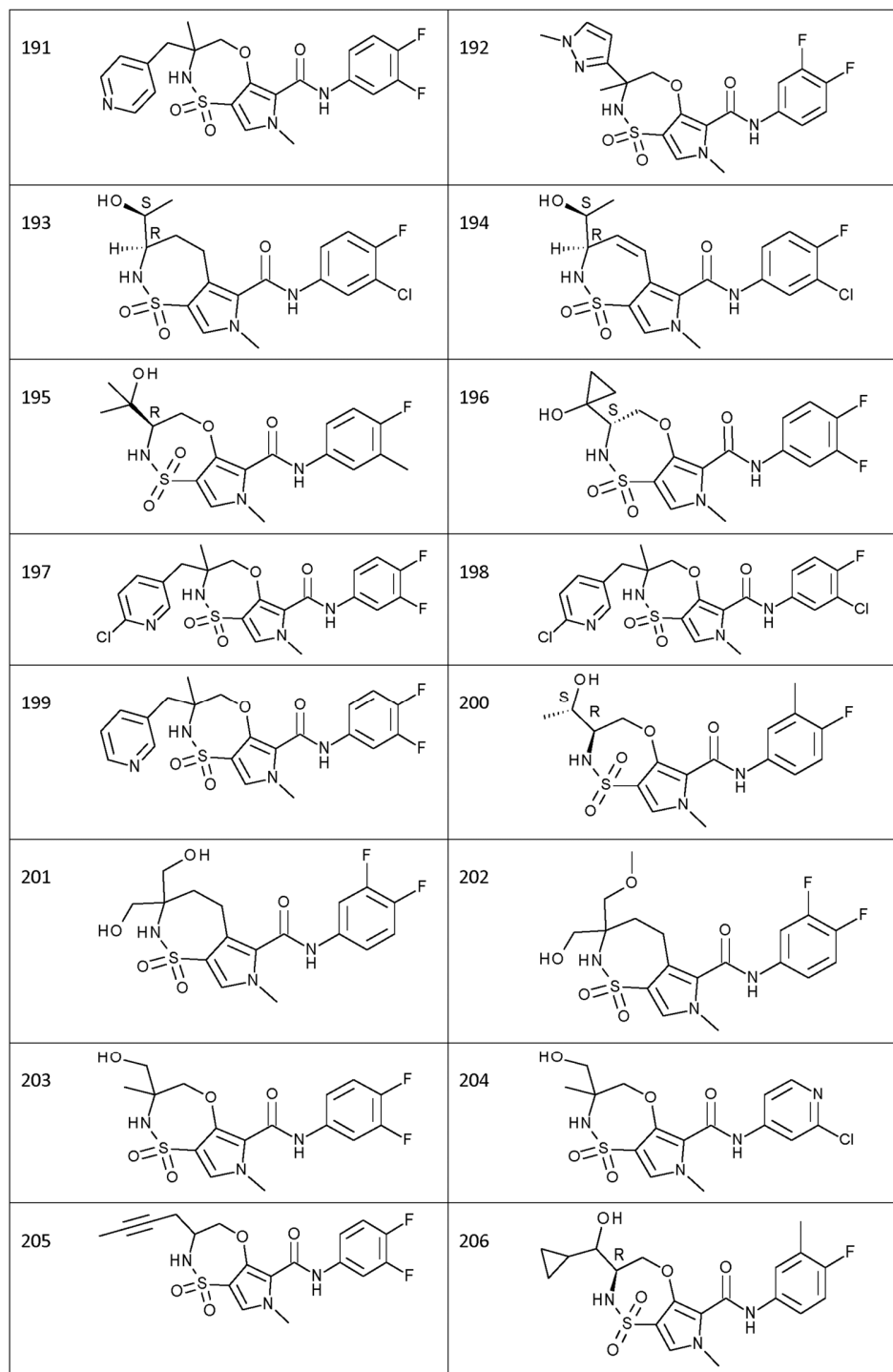




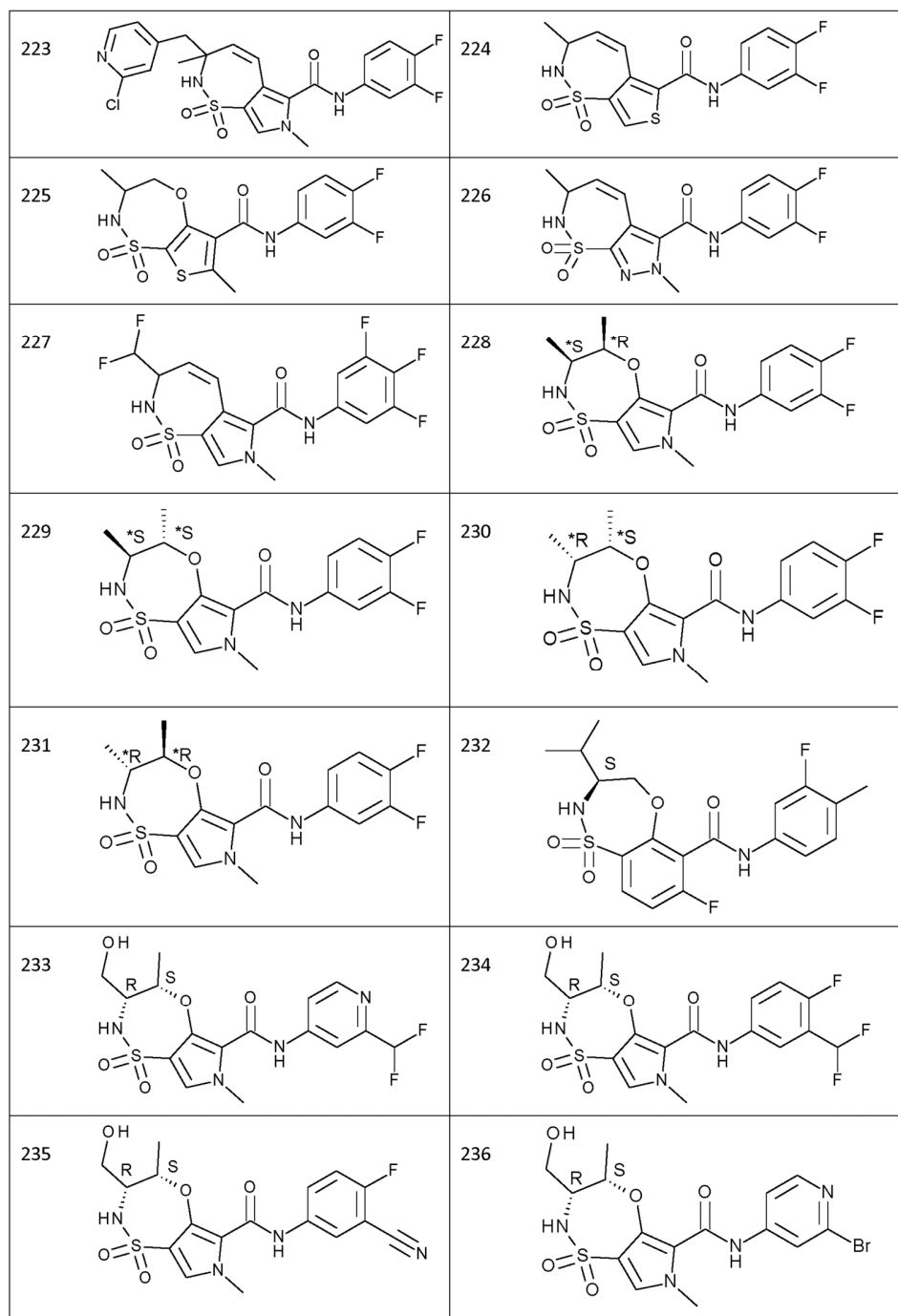


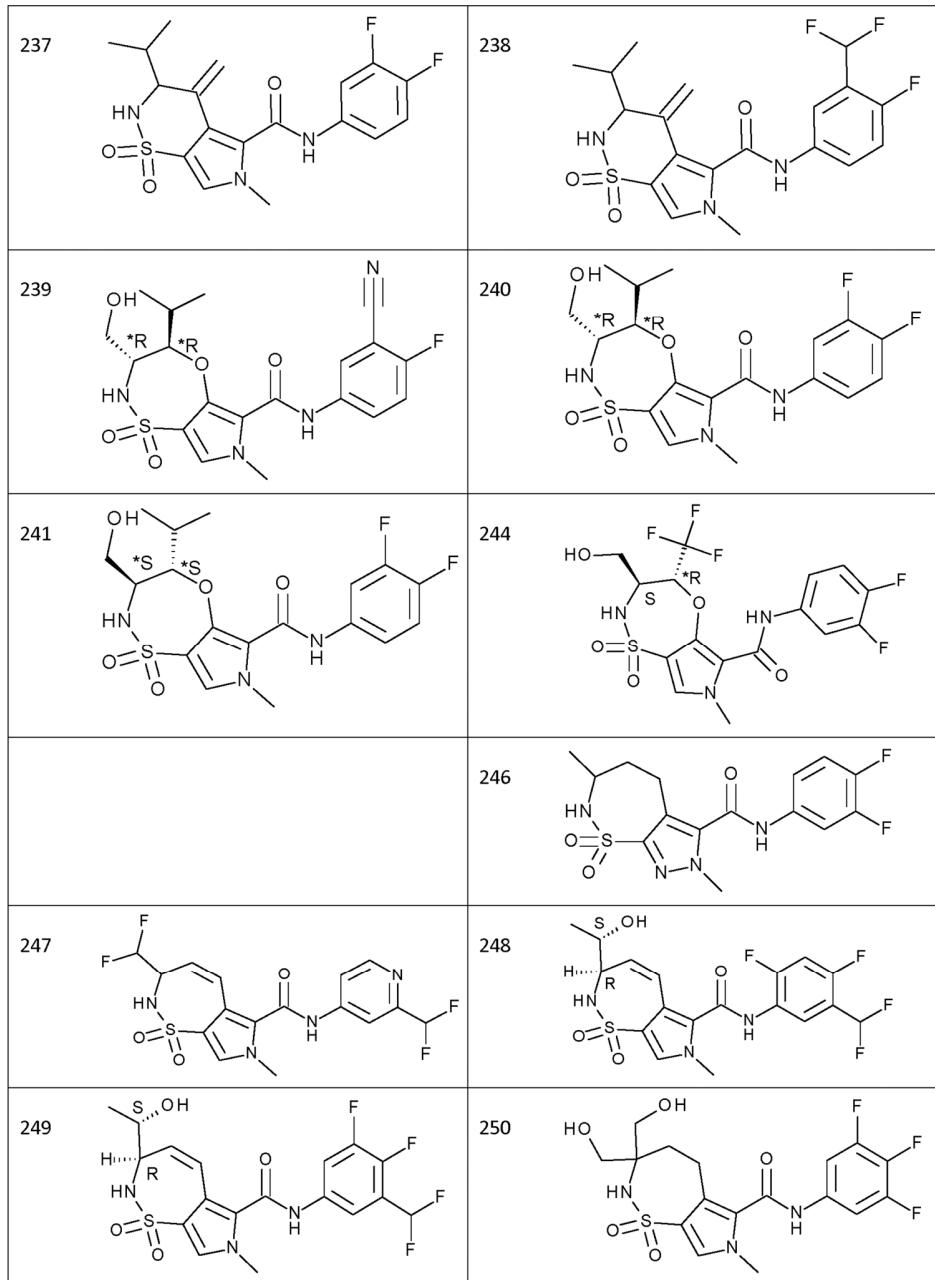


175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	



207	208
209	210
211	212
213	214
215	216
217	218
219	220
221	222





o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

16. Un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso como un medicamento.

17. Un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección provocada por el VHB en un mamífero.

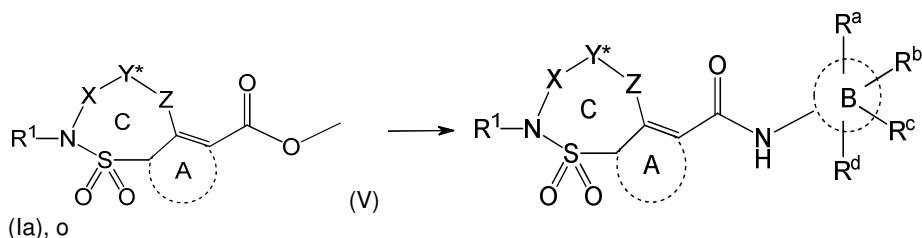
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

19. Un producto que contiene (a) un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o la composición farmacéutica de la reivindicación 18, y (b) otro inhibidor del VHB, como un preparado combinado para el uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento de infecciones provocadas por el VHB.

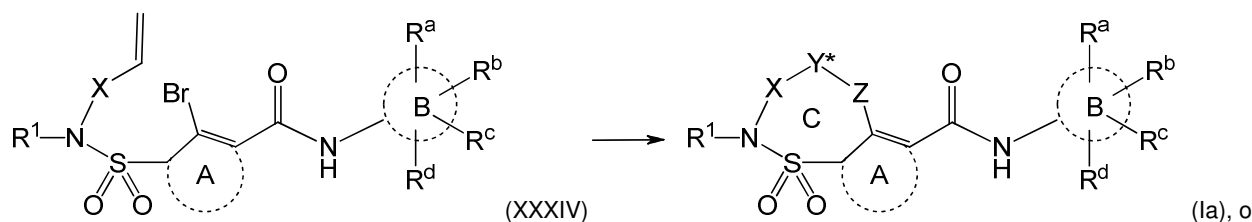
5 20. Un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una composición farmacéutica tal como se ha definido en la reivindicación 18 para uso en un método para tratar a un animal de sangre caliente, en particular un ser humano, infectado por el VHB o que corre el riesgo de ser infectado por el VHB, donde dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o la composición farmacéutica tal como se ha definido en la reivindicación 18.

10 21. Un proceso para la preparación de un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende el paso de

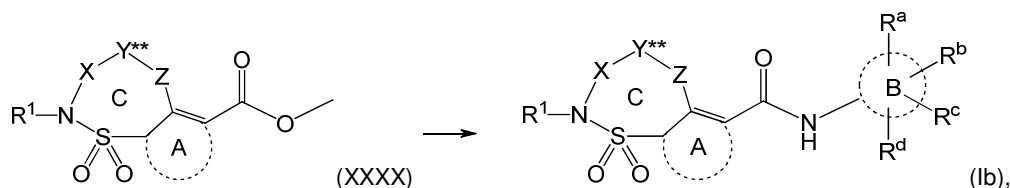
(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V) con una amina de Fórmula (VI) en presencia de una base en un disolvente para formar un compuesto de Fórmula (Ia) y someter opcionalmente el compuesto de Fórmula (Ia) a hidrogenación



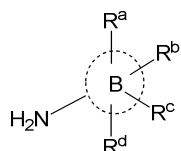
(b) someter un compuesto de Fórmula (XXXIV) a las condiciones de Heck para formar un compuesto de Fórmula (Ia) y someter opcionalmente el compuesto de Fórmula (Ia) a hidrogenación



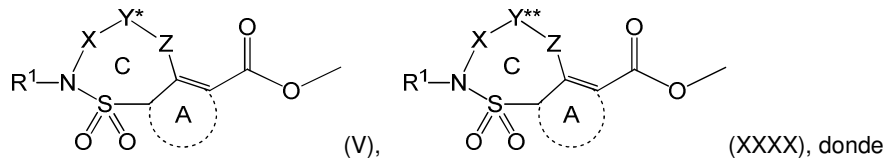
(c) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXXX) con una amina de Fórmula (VI) en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado



donde la amina de Fórmula (VI) es



22. Un compuesto de Fórmula (V) o Fórmula (XXXX)



Y* es alqueniilo C₂-C₇, Y** es alcanodiilo C₁-C₇, y todas las otras variables son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.