

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 060**

51 Int. Cl.:

**C07D 267/10** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/553** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2015** E 17195612 (1)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020** EP 3323814

54 Título: **(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-feniletíl]-1,4-oxazepano-2-carboxamidas como inhibidores de la dipeptidil peptidasa I**

30 Prioridad:

**24.01.2014 US 201461931090 P**

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

**25.02.2021**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**LÖNN, HANS, ROLAND;  
CONNOLLY, STEPHEN;  
SWALLOW, STEVEN;  
KARLSSON, STAFFAN PO;  
AURELL, CARL-JOHAN;  
PONTÉN, JOHN FRITIOF;  
DOYLE, KEVIN, JAMES;  
VAN DE POËL, AMANDA, JANE;  
JONES, GRAHAM, PETER;  
WATSON, DAVID, WYN;  
MACRITCHIE, JAQUELINE, ANNE y  
PALMER, NICHOLAS, JOHN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 808 060 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

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-feniletíl]-1,4-oxazepano-2-carboxamidas como inhibidores de la dipeptidil peptidasa I

## Campo técnico

5 El campo técnico se refiere a determinados compuestos de (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-feniletíl]-1,4-oxazepano-2-carboxamida (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) que inhiben la actividad dipeptidil peptidasa 1 (DPP1; EC 3.4.14.1), para su utilidad en el tratamiento y/o prevención de condiciones clínicas incluyendo enfermedades respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), para su uso en terapia, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a procedimientos para preparar tales compuestos.

## Antecedentes

10 La dipeptidil peptidasa 1 (DPP1; EC 3.4.14.1), también conocida como catepsina C, es una cisteína proteasa lisosómica que pertenece a la familia de la papaína que tiene un peso molecular de 200 kDa. DPP1 fue descubierta por primera vez por Gutman and Fruton in 1948 (J Biol Chem, 174, 851-858); sin embargo, el ADNc de la enzima humana se describió por primera vez en 1995 Paris et al. 1995, FEBS Lett, 369, 326-330). DPP1 es el único miembro de la familia de la papaína que es funcional como un tetrámero, que consta de cuatro subunidades idénticas. Cada subunidad está compuesta de un fragmento N-terminal, una cadena pesada y una cadena ligera (Dolenc et al. 1995, J Biol Chem, 270, 21626-21631).

20 La DPP1 se expresa constitutivamente en muchos tejidos con los niveles más altos en pulmón, riñón, hígado y bazo. DPP1 cataliza la eliminación de dipéptidos del extremo N-terminal de los sustratos polipeptídicos con amplia especificidad. Datos recientes sugieren que además de ser una enzima importante en la degradación de proteínas lisosomales, DPP1 también funciona como una enzima clave en la activación de serina proteasas de gránulos en linfocitos T citotóxicos y células asesinas naturales (granzimas A y B), mastocitos (quimasa y triptasa) y neutrófilos (catepsina G, elastasa de neutrófilos y proteinasa-3).

25 Los mastocitos se encuentran en muchos tejidos, pero están presentes en mayor número a lo largo de los revestimientos epiteliales del cuerpo, tales como la piel, el tracto respiratorio y el tracto gastrointestinal. En los humanos, se han identificado dos tipos de mastocitos. El tipo T, que expresa solo triptasa, y el tipo MC, que expresa tanto triptasa como quimasa. En los seres humanos, los mastocitos de tipo T se localizan principalmente en el tejido alveolar y la mucosa intestinal, mientras que las células de tipo TC predominan en la piel y la conjuntiva. La triptasa y la quimasa parecen ser importantes mediadores de las enfermedades alérgicas, que están implicadas en procedimientos de inflamación, broncoconstricción y secreción de moco.

30 Los neutrófilos juegan un papel crítico en la defensa del huésped frente a patógenos invasores. Los neutrófilos se producen en la médula ósea y están completamente maduros cuando se liberan en la circulación para asumir su función como la primera línea de defensa celular. Los mediadores proinflamatorios y los atrayentes quimiotácticos activan los neutrófilos y los llevan al sitio de la infección, donde actúan para engullir las bacterias por fagocitosis, agrediéndolas con un arsenal de compuestos antibacterianos que usan métodos de ataque tanto oxidativo como no oxidativo. La poderosa serina proteasa, neutrófila elastasa, es uno de esos compuestos antibacterianos que están claramente implicados en la destrucción de bacterias. La elastasa de neutrófilos se libera en el fagolisoma que rodea al microorganismo, que procede a destruir. La elastasa de neutrófilos es capaz de atacar la proteína de la membrana externa, OmpA, en bacterias gramnegativas, lo que ayuda a matar directamente al patógeno al degradar su membrana, además de permitir que otros compuestos antibacterianos tengan acceso al patógeno. Además, la elastasa de neutrófilos puede ayudar a procesar otros compuestos antibacterianos, convirtiéndolos de propeptidos inactivos en sus estados activos, tales como la catelicidina.

35 Sin embargo, la elastasa de neutrófilos también puede causar problemas para su huésped. Es una de las enzimas más destructivas del cuerpo, con la capacidad de degradar proteínas de la matriz extracelular (incluidos colágenos, proteoglicanos, fibronectina, receptores de plaquetas, receptores del complemento, trombomodulina, surfactante pulmonar y cadherinas) y proteínas plasmáticas clave (incluyendo factores de coagulación y complemento, inmunoglobulina, varias proteasas e inhibidores de la proteasa). En condiciones fisiológicas, los inhibidores de proteasa endógenos, tales como la  $\alpha$ 1-antitripsina, regulan estrechamente la actividad de la elastasa de neutrófilos. Sin embargo, en los sitios inflamatorios, la elastasa de neutrófilos es capaz de evadir la regulación, y una vez no regulada puede inducir la liberación de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-6 y la interleucina-8, lo que lleva a una lesión pulmonar aguda. Incluso puede perjudicar la defensa del huésped contra la infección al degradar receptores de superficie de fagocitos y opsoninas. Su papel negativo se ilustra por su implicación en la destrucción e inflamación tisular que caracteriza a numerosas enfermedades, incluyendo enfisema hereditario, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, lesión por reperfusión isquémica y artritis reumatoide.

55 Existe una fuerte evidencia que asocia la triptasa y la quimasa con un número de enfermedades alérgicas, inmunológicas e inflamatorias mediadas por mastocitos. El hecho de que la elastasa de neutrófilos, la catepsina G y la proteinasa 3 también parezcan desempeñar un papel significativo en este tipo de enfermedades apunta a que DPP1

es un objetivo terapéutico válido debido a su papel central en la activación de estas proteasas (Adkison et al. 2002, J Clin Invest, 109, 363-271; Pham et al. 2004, J Immunol, 173, 7277-7281).

El documento WO2004/110988 se refiere a determinados derivados de nitrilo y su uso como inhibidores de DPP1.

El documento WO2009/074829 se refiere a peptidil nitrilos y su uso como inhibidores de DPP1.

5 El documento WO2010/128324 se refiere a  $\alpha$ -aminoamida nitrilos y su uso como inhibidores de DPP1.

El documento WO2012/119941 se refiere a compuestos de peptidil nitrilo y su uso como inhibidores de DPP1.

El documento WO2013/041497 se refiere a N-[1-ciano-2-(fenil)etil]-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-3-carboxamida y su uso como inhibidores de DPP1.

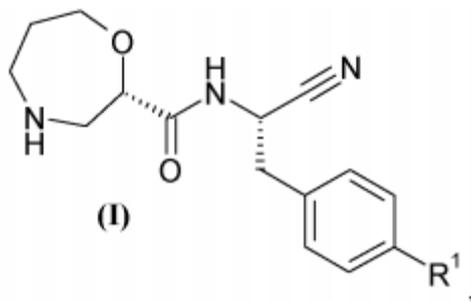
10 Los documentos WO2001/096285 y WO2003/048123 se refieren a  $\beta$ -aminoamida nitrilos que tienen una actividad inhibidora sobre las cisteína proteasas.

No hay descripción de un compuesto de amida nitrilo que tenga un  $\beta$ -aminoácido en forma de los compuestos de (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-feniletíl]-1,4-oxazepano-2-carboxamida descritos. Ahora se ha encontrado que tales compuestos poseen una potente actividad de DPP1 y/o tienen perfiles de actividad farmacológica deseables (por ejemplo, un menor riesgo de unión a tejidos ricos en elastina, tales como la aorta).

15 Resúmen

Se proporcionan compuestos que son inhibidores de dipeptidil peptidasa 1 (DPP1), su uso como medicamentos, composiciones farmacéuticas que los contienen y rutas de síntesis para su producción de acuerdo con las reivindicaciones anexas.

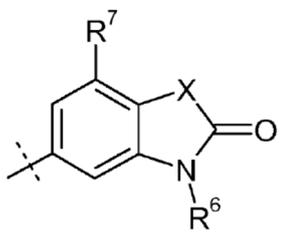
De acuerdo con un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I),



20

en la que

R<sup>1</sup> es



X se selecciona de O, S o CF<sub>2</sub>;

25 R<sup>6</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F;

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, F, Cl o CH<sub>3</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos descritos son inhibidores de DPP1. De este modo, los compuestos descritos se pueden usar como un medicamento, en particular para trastornos, enfermedades o afecciones que responden a la inhibición de DPP1, y más específicamente enfermedades respiratorias (tales como COPD y asma).

30

También se divulga un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), en el que la estereoquímica no está definida, por ejemplo, un racemato o una mezcla de diastereómeros.

5 En otro aspecto, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), y un adyuvante, diluyente, o portador farmacéuticamente aceptable.

También se divulga una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para usar en el tratamiento de una afección en la que la inhibición de dipeptidil peptidasa 1 (DPP1) sería beneficiosa.

10 En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o el tratamiento de enfermedad respiratoria en un mamífero, particularmente un ser humano

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o el tratamiento de asma en un mamífero, particularmente un ser humano.

15 En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o el tratamiento de COPD en un mamífero, particularmente un ser humano

20 En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para uso en el tratamiento o la prevención de asma.

En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para uso en el tratamiento o prevención de COPD.

25 También se divulga la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) da como resultado una reducción en los niveles de DPP1 en un mamífero, particularmente un ser humano.

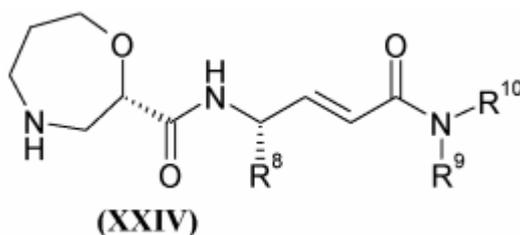
30 La administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), da como resultado una reducción en los niveles de DPP1, elastasa de neutrófilos, catepsina G y proteinasa-3. en un mamífero, particularmente un ser humano.

La administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), da como resultado una reducción de la actividad de DPP1 en un mamífero, particularmente un ser humano.

35 La administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), da como resultado una reducción de la actividad de DPP1, actividad de elastasa de neutrófilos, actividad de catepsina G y actividad de proteinasa-3 en un mamífero, particularmente un ser humano.

También se divulga un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I), y los intermedios usados en la preparación de los mismos.

También se divulga un compuesto de fórmula (XXIV),



40 en la que

R<sup>8</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-4</sub> o arilo, en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con R<sup>1</sup>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o no saturado de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un otro heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno o azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

5 o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo bicíclico en puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un compuesto de fórmula (XXIV), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (XXIV), para uso en terapia, especialmente en la prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias en un mamífero, particularmente un ser humano.

10 Los compuestos de fórmula (I) ejemplificados en este documento tienen una IC<sub>50</sub> de menos de 100 nmol/L para DPP1 en ensayos de actividad enzimática, por ejemplo, la prueba A1 o la prueba A2 descrita a continuación. Los compuestos de fórmula (I) también muestran un perfil farmacológico prometedor al separar los efectos deseados e indeseados *in vivo*.

Breve descripción de los dibujos

15 La figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el ejemplo 2: (2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida, forma A.

La figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el ejemplo 2: (2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida, forma B.

20 La figura 3 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el ejemplo 2 (2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida, forma C.

La figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el ejemplo 2: (2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida, sal de xinafoato, forma A.

La figura 5 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el ejemplo 2: (2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida, sal de R-mandalato, forma A.

25 Descripción detallada

Esta descripción detallada está destinada a familiarizar a otros expertos en el arte con la divulgación, sus principios y su aplicación práctica, de modo que otros expertos en el arte puedan aplicar fácilmente las divulgaciones.

A continuación, se enumeran las definiciones de diversos términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones para describir la presente divulgación.

30 Para evitar dudas, se debe entender que cuando en esta memoria descriptiva un grupo se califica por "definido anteriormente", dicho grupo abarca la primera definición de ocurrencia y más amplia, así como también todas y cada una de las otras definiciones para ese grupo.

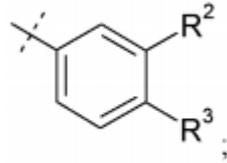
Para evitar dudas, se debe entender que en esta memoria descriptiva "C<sub>1-3</sub>" significa un grupo de carbono que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono.

35 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada y pueden ser, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo o i-propilo.

40 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término "farmacéuticamente aceptable" se usa para caracterizar una unidad estructural (por ejemplo, una sal, forma de dosificación o excipiente) como apropiado para su uso de acuerdo con un criterio médico sólido. En general, una unidad estructural farmacéuticamente aceptable tiene uno o más beneficios que superan cualquier efecto perjudicial que pueda tener la unidad estructural. Los efectos nocivos pueden incluir, por ejemplo, toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y otros problemas y complicaciones.

También se describen aquí compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>, X, Y y Q son como se definen en la fórmula (I).

45 En una realización de la divulgación R<sup>1</sup> es

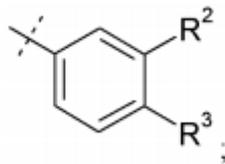


R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, F, Cl, Br, OSO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, CONH<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

5 en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina.

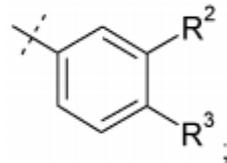
En una realización adicional de la divulgación R<sup>1</sup> es



R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, F, Cl o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, F, Cl, CN o SO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>.

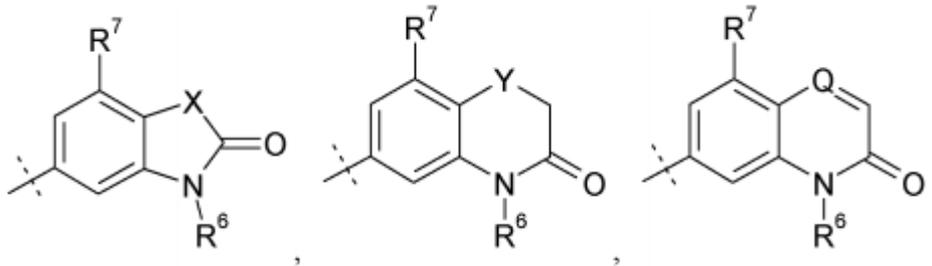
10 En todavía una realización adicional de la divulgación R<sup>1</sup> es



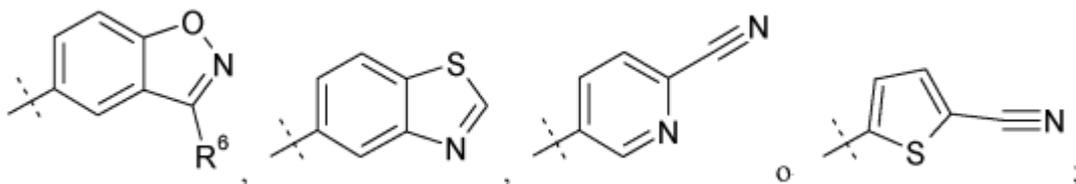
R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, F o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, F o CN.

R<sup>1</sup> se puede seleccionar de



15



X se selecciona de O, S o CF<sub>2</sub>;

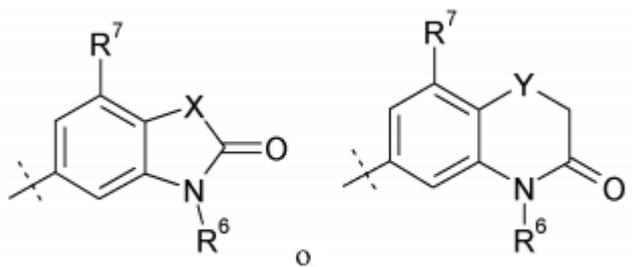
Y se selecciona de O o S;

Q se selecciona de CH o N;

5 R<sup>6</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-3</sub>, en la que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F y opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre OH, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, o tetrahidropirano;

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, F, Cl o CH<sub>3</sub>.

Alternativamente, R<sup>1</sup> se puede seleccionar de



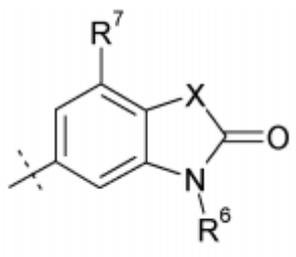
X se selecciona de O, S o CF<sub>2</sub>;

10 Y se selecciona de O o S;

R<sup>6</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F y opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre OH, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, o tetrahidropirano;

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, F, Cl o CH<sub>3</sub>.

15 Alternativamente, R<sup>1</sup> se puede seleccionar de

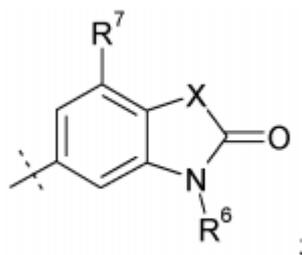


X se selecciona de O, S o CF<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F;

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, F, Cl o CH<sub>3</sub>.

20 R<sup>1</sup> se puede seleccionar de



X es O;

R<sup>6</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F;

R<sup>7</sup> es hidrógeno.

R<sup>2</sup> se puede seleccionar de hidrógeno, F, Cl, Br, OSO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub>, por ejemplo

R<sup>2</sup> puede ser hidrógeno, F o alquilo C<sub>1-3</sub>,

5 por ejemplo R<sup>2</sup> puede ser hidrógeno, F o alquilo C<sub>1-3</sub>,

R<sup>3</sup> se puede seleccionar de hidrógeno, F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>, CONH<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina, por ejemplo R<sup>3</sup> puede ser hidrógeno, F, Cl, CN o SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>, por ejemplo R<sup>3</sup> puede ser hidrógeno, F o CN.

10 R<sup>6</sup> se puede seleccionar de alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F y opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre OH, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, o tetrahidropirano, por ejemplo R<sup>6</sup> puede ser alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F, por ejemplo R<sup>6</sup> puede ser metilo o etilo, por ejemplo R<sup>6</sup> puede ser metilo.

R<sup>7</sup> se puede seleccionar de hidrógeno, F, Cl o CH<sub>3</sub>, por ejemplo R<sup>7</sup> puede ser hidrógeno.

Los siguientes compuestos se divulgan aquí:

- 15 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,  
 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,  
 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,  
 4'-[(2S)-2-Ciano-2-[(2S)-1,4-oxazepan-2-ilcarbonil]amino]etil]bifenil-3-il metanosulfonato,  
 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-1,2-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- 20 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,  
 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-(3',4'-difluorobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,  
 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(6-cianopiridin-3-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,  
 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- 25 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3-etil-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,  
 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,  
 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(2,2-difluoroetil)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- 30 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-(4-{3-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil}etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida,  
 (2S)-N-[(1S)-Ciano-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,  
 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(7-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- 35 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,  
 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,  
 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- 40 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,  
 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,

- (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(5-cianotiofen-2-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- (2S)-N-[(1S)-2-[4-(7-Cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]-1-cianoetil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- 5 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[2-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- (2S)-N-[(1S)-2-[4-(7-Cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]-1-cianoetil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- 10 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- 15 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- (2S)-N-[(1S)-2-[4'-(Azetidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-1-cianoetil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- (2S)-N-[(1S)-2-[4-(1,3-Benzotiazol-5-il)fenil]-1-cianoetil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida, o
- 20 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(4-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida,
- y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se divulga un producto que se puede obtener mediante cualquiera de los procedimientos o ejemplos descritos en este documento.

#### Propiedades farmacológicas

- 25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como inhibidores de la actividad de dipeptidil peptidasa 1, y de este modo, se pueden usar en el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyendo: asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluida la aspirina y la inducida por NSAID) e inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas de
- 30 hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo la bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; deficiencia de alfa-1 antitripsina; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia
- 35 antineoplásica e infección crónica, incluyendo la tuberculosis y la aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias y tos iatrógena; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, incluida la rinitis nerviosa (fiebre del heno);
- 40 poliposis nasal; infección vírica aguda incluyendo el resfriado común e infección por virus respiratorio sincitial, influenza, coronavirus (incluido SARS) y adenovirus, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), así como exacerbaciones de cada uno de los estados de las enfermedades del tracto respiratorio anteriores, en particular, exacerbaciones de todos los tipos de asma o COPD.

De este modo, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente para uso en terapia.

- 45 También se divulga el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar de acuerdo con lo anterior.

5 Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo, o se considera que están en mayor riesgo de la enfermedad o afección en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellas que tienen un historial familiar de la enfermedad o afección, o aquellas que han sido identificadas mediante pruebas o exámenes genéticos que son particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o afección.

10 En particular, los compuestos de la divulgación (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) se pueden usar en el tratamiento del asma {tales como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o de polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo, asma tardía o hiperreactividad de las vías respiratorias)}, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o rinitis alérgica.

15 También se divulga un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o afección obstructiva de las vías respiratorias (por ejemplo, asma o COPD) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente.

También se divulga el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de COPD.

20 También se divulga el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la rinitis alérgica.

25 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente para uso en el tratamiento de la rinitis alérgica.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente para uso en el tratamiento de COPD.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente para uso en el tratamiento del asma.

30 Terapia de combinación

Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se pueden administrar junto con otros compuestos usados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

35 La divulgación se refiere además a una terapia de combinación en la que un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo ingrediente activo se administran concurrentemente, secuencialmente o en mezcla, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas anteriormente. Dicha combinación se puede usar en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales.

40 La presente divulgación aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agonista del receptor de glucocorticoides (esteroideo o no esteroideo) tal como triamcinolona, acetónido de triamcinolona, prednisona, furoato de mometasona, loteprednol etabonato, fluticasona propionato, fluticasona furoato, fluocinolona acetonida, dexametasona cipeclato, desisobutiril ciclesonida, clobetasol propionato, ciclesonida, butixocort propionato, budesonida, beclometasona dipropionato, alclometasona dipropionato, 2,2,2-trifluoro-N-[(1S,2R)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-2-(3-metoxifenil)-1-metil-etil]acetamida, o 3-[5-[(1R,2S)-2-(2,2-difluoropropanoiloamino)-L-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propoxi]indazol-1-il]-N-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]benzamida.

45 La presente divulgación aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un antagonista de p38 tal como PH797804 (3-[3-Bromo-4-(2,4-difluoro-benciloxi)-6-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il]-4,N-dimetil-benzamida), losmapimod, PF03715455 (1-[5-tert-butil-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)pirazol-3-il]-3-[[2-[[3-[2-(2-hidroxiethylsulfanil)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il]sulfanil]fenil]metil] urea) o N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-pirazin-1-il]benzamida.

50 La presente divulgación aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como metilxantina incluyendo teofilina y aminofilina o un inhibidor de isoenzima PDE selectivo (incluyendo un inhibidor de PDE4 o un

5 inhibidor de la isoforma PDE4D) como tetomilast, roflumilast, oglemilast, ibudilast, GPD-1116 (3-bencil-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridina-4-ona), ronomilast, NVP ABE 171 (ácido 4-[8-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,7-naftiridina-6-il]benzoico), RPL554 (2-[(2E)-9,10-dimetoxi-4-oxo-2-(2,4,6-trimetilfenil)imino-6,7-dihidropirimido[6,1-a]isoquinolin-3-il]etilurea), CHF5480 ((Z)-2-(3,5-dicloro-4-piridil)-1-(3,4-dimetoxifenil)vinil](2S)-2-(4-isobutilfenil)propanoato), o GSK256066 (6-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]sulfonil-4-(3-metoxianilino)-8-metil-quinolina-3-carboxamida).

10 La presente divulgación aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un modulador de la función del receptor de quimioquinas tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 o CCR11 (para la familia C-C), por ejemplo un antagonista del receptor CCR1, CCR2B o CCR5; CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 o CXCR5 (para la familia C-X-C), por ejemplo un antagonista del receptor CXCR2 o CXCR3; o CX3CR1 para la familia C-X3-C. Por ejemplo, la presente divulgación se refiere a la combinación de un compuesto de la divulgación con PS-031291 (ácido pirrolidin-1,2-dicarbóxico 2-[(4-cloro-bencil)-metil-amida] 1-[(4-trifluorometilfenil)-amida]), CCX-354 (1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona), vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, navarixin (2-hidroxi-N,N-dimetil-3-[[2-[[[(1R)-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]benzamida]), SB656933 (1-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-3-(4-cloro-2-hidroxi-3-piperazin-1-ilsulfonil-fenil) urea), N-[2-[(2,3-difluorofenil)metilsulfanil]-6-[(1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-metil-propoxi]pirimidin-4-il]azetidina-1-sulfonamida, N-[6-[(1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-metil-propoxi]-2-[(4-fluorofenil)metilsulfanil]pirimidin-4-il]-3-metil-azetidina-1-sulfonamida o N-[2-[(2,3-difluorofenil)metilsulfanil]-6-[[[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metil-propil] amino]pirimidin-4-il]azetidina-1-sulfonamida

20 La presente divulgación aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como TA270 (4-hidroxi-1-metil-3-octiloxi-7-sinapinoilamino-2(1H)-quinolinona), PF-4191834 (2H-piran-4-carboxamida, tetrahidro-4-[3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil] tio]fenil]-), setileuton, CMI977 (1-[4-[(2S,5S)-5-[(4-fluorofenoxi)metil]tetrahidrofuran-2-il]but-3-inil-1-hidroxi-urea), fibroflapon (ácido 3-[3-tert-butilsulfanil-1-[[4-(6-etoxi-3-piridil)fenil]metil]-5-[(5-metil-2-piridil)metoxi] indol-2-il]-2,2-dimetil-propanoico), GSK2190915 (ácido 1H-indol-2-propanoico, 3-[[1,1-dimetiletil]thio]-1-[[4-(6-metoxi-3-piridinil)fenil]metil]- $\alpha,\alpha$ -dimetil-5-[(2-piridinil)metoxi]-), licofelone, quiflapon (ácido 3-[3-tert-butilsulfanil-1-[(4-clorofenil)metil]-5-(2-quinolilmetoxi)indol-2-il]-2,2-dimetil-propanoico), veliflapon (ácido (2R)-2-ciclopentil-2-[4-(2-quinolilmetoxi)fenil]acético), ABT080 (ácido 4,4-bis[4-(2-quinolilmetoxi)fenil]pentanoico), zileuton, zafirlukast, o montelukast.

35 La presente divulgación aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un antagonista de CRTh2 o un antagonista de DP2 tal como ACT129968 (ácido 2-[2-[(5-acetil-2-metoxi-fenil)metilsulfanil]-5-fluoro-benzimidazol-1-il]acético), AMG853 (ácido 2-[4-[4-(tert-butilcarbamoil)-2-[(2-cloro-4-ciclopropil-fenil)sulfonilamino]fenoxi]-5-cloro-2-fluoro-fenil]acético), AM211 (ácido 2-[3-[2-[[bencilcarbamoil(etil)amino]metil]-4-(trifluorometil)fenil]-4-metoxifenil]acético), ácido 2-[4-acetamido-3-(4-clorofenil)sulfanil-2-metil-indol-2-il]acético, ácido (2S)-2-[4-cloro-2-(2-cloro-4-etilsulfonil-fenoxi) fenoxi]propanoico, ácido 2-[4-cloro-2-[2-fluoro-4-(4-fluorofenil)sulfonil-fenil]fenoxi]acético, o ácido (2S)-2-[2-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonil)fenil]-4-fluoro-fenoxi]propanoico.

40 La presente divulgación aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un antagonista de mieloperoxidasa tal resveratrol, piceatannol, o 1-(2-isopropoxietil)-2-tioxo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona.

45 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, para uso como un medicamento para el tratamiento de una de las enfermedades o afecciones enumeradas en este documento, tales como COPD, asma o rinitis alérgica) que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un ingrediente activo seleccionado de:

- a) un agonista del receptor tipo toll (como un agonista TLR7 o TLR9)
  - b) un antagonista de adenosina;
  - c) un agonista del receptor de glucocorticoides (esteroideo o no esteroideo);
  - d) un antagonista de p38;
  - 50 e) un antagonista de PDE4;
  - f) un modulador de la función del receptor de quimioquinas (tal como un antagonista del receptor CCR1, CCR2B, CCR5, CXCR2 o CXCR3); o
  - g) un antagonista de CRTh2;
- como se define anteriormente.

El compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar concurrentemente o secuencialmente con uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados entre los definidos anteriormente. Por ejemplo, el compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar concurrentemente o secuencialmente con una composición farmacéutica adicional para uso como medicamento para el tratamiento de una de las enfermedades o afecciones enumeradas en la presente, tal como una afección del tracto respiratorio (por ejemplo, COPD, asma o rinitis alérgica). Dicha composición farmacéutica adicional puede ser un medicamento que el paciente ya puede prescribirse (por ejemplo, un medicamento estándar o de cuidado existente), y puede ser él mismo una composición que comprende uno o más ingredientes activos seleccionados entre los definidos anteriormente.

## 10 Composiciones farmacéuticas

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosificación administrada variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto de la divulgación, si se inhala, puede estar en el intervalo desde 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Alternativamente, si el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosificación diaria del compuesto de la divulgación puede estar en el intervalo desde 0.01 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal ( $\text{mg}/\text{kg}$ ).

Los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar solos, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal de fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un(unos) adyuvante(s) farmacéuticamente aceptable(s), diluyente(s) o portador(es). Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas apropiadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 2nd Ed. 2002.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde 0.05 a 99% en peso (por ciento en peso), más preferiblemente desde 0.05 a 80% en peso, aún más preferiblemente desde 0.10 a 70% en peso, e incluso más preferiblemente de 0.10 a 50% en peso del ingrediente activo, todos los porcentajes en peso se basan en la composición total.

La presente divulgación también proporciona composición(es) farmacéutica(s) que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en asociación con adyuvante(s), diluyente(s) o portador(es) farmacéuticamente aceptable(s).

La divulgación proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la divulgación que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente con un(unos) adyuvante(s), diluyente(s) o portador(es) farmacéuticamente aceptable(s).

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía tópica (por ejemplo, a la piel o al pulmón y/o a las vías respiratorias) en forma, por ejemplo, de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler®; o sistémicamente, por ejemplo, por administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en forma de una solución, suspensión o emulsión para inyección estéril (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión); o por administración rectal en forma de supositorios.

Para la administración oral, el compuesto de la divulgación se puede mezclar con adyuvante(s), diluyente(s) o portador(es), por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; derivado de celulosa; aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; disgregante, por ejemplo derivado de celulosa, y/o lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, cera, parafina y similares, y luego se comprime en comprimidos. Si se requieren comprimidos recubiertos, los núcleos, preparados como se describió anteriormente, se pueden recubrir con un polímero apropiado disuelto o dispersado en agua o solvente(s) orgánico(s) fácilmente volátil(es). Alternativamente, el comprimido se puede recubrir con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la divulgación puede mezclarse con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto usando excipientes farmacéuticos como los excipientes anteriormente mencionados para comprimidos. También las formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la divulgación se pueden llenar en cápsulas de gelatina dura.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en forma de jarabes, soluciones o suspensiones. Las soluciones, por ejemplo, pueden contener el compuesto de la divulgación, siendo la unidad estructural azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, aromatizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como un agente espesante. Además, se pueden usar otros excipientes conocidos para los expertos en el arte cuando se preparan formulaciones para uso oral.

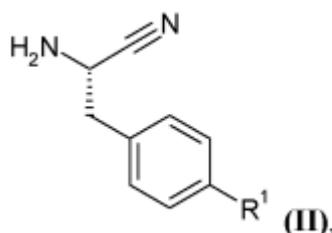
Preparación de compuestos

La presente divulgación proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente.

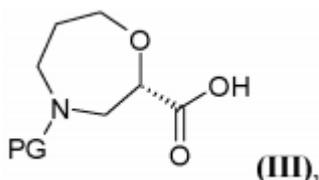
Preparación general

- 5 El experto reconocerá que los compuestos de la divulgación se pueden preparar, de manera conocida, de diversas formas. Las rutas a continuación son meramente ilustrativas de algunos de los métodos que se pueden emplear para la síntesis de compuestos de fórmula (I).

- 10 La presente divulgación proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II),



en la que R¹ es como se define en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III),

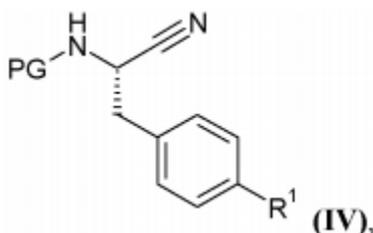


- 15 en la que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo), y opcionalmente después de llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- eliminar cualquier grupo protector
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

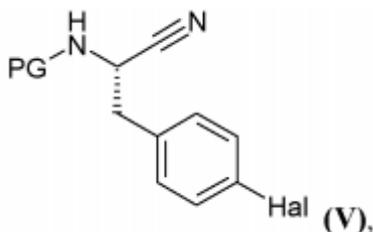
- 20 El procedimiento se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base tal como DiPEA o TEA y uno o más agentes activadores tales como EDCI, 2-piridinol-1-óxido o T3P. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como DMF o DCM a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo desde 20 °C a 100 °C, en particular a temperatura ambiente (25 °C).

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IV),

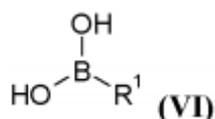


- 25 en la que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo), con un reactivo apropiado para eliminar el grupo protector PG. Un ejemplo de un reactivo apropiado es ácido fórmico.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V),

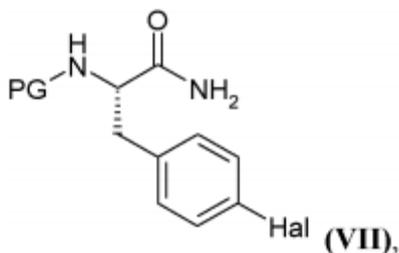


en el que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo) y Hal representa un halógeno (por ejemplo, I o Br), con un compuesto de fórmula (VI) o un éster del mismo,



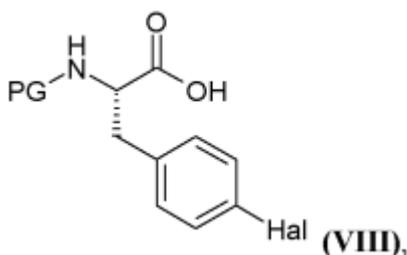
- 5 en el que R<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (I), en presencia de un catalizador tal como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM o dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno paladio y una base tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente tal como una mezcla de dioxano/agua o una mezcla de ACN/agua a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo desde 20 °C a 100 °C, particularmente a 75 °C.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VII),



- 10 en la que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo) y Hal representa un halógeno (por ejemplo, I o Br), usando procedimientos bibliográficos estándar para la deshidratación de una amida, por ejemplo, con reactivo de Burgess, o con un reactivo tal como T3P con o sin una base tal como DiPEA, en un solvente como DCM o DMF a una temperatura en el intervalo desde -20 °C a 100 °C, por ejemplo, a 0 °C.

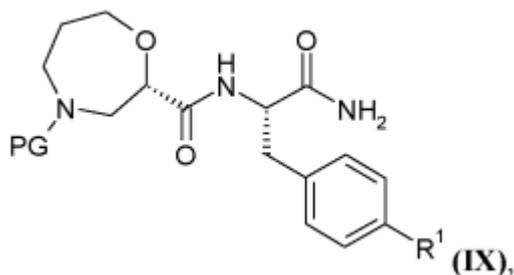
- 15 Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII),



- 20 en la que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo) y Hal representa un halógeno (por ejemplo, I o Br), con una solución acuosa de amoníaco, usando procedimientos bibliográficos estándar para la formación de una amida, por ejemplo, en presencia de un base tal como N-etil-morfolina o DiPEA y un agente de activación tal como TBTU o T3P. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como DMF, a una temperatura en el intervalo de -20 °C a 100 °C, por ejemplo, a 0 °C.

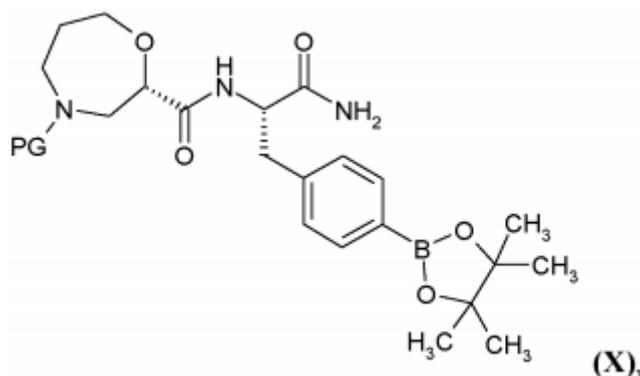
Los compuestos de fórmula (VIII) están comercialmente disponibles, son conocidos en la literatura (por ejemplo, de Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 503) o se pueden preparar usando técnicas conocidas.

- 25 También se divulga un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX),



5 en la que R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente y PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo), usando procedimientos bibliográficos estándar para la deshidratación de una amida, por ejemplo con reactivo de Burgess o con un reactivo tal como T3P con o sin una base tal como DIPEA, en un solvente tal como DCM o DMF a una temperatura en el intervalo desde -20 °C a 100 °C, por ejemplo a 25 °C, y reaccionando después con un reactivo apropiado para eliminar el grupo protector PG. Un ejemplo de un reactivo apropiado es ácido fórmico.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (IX) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X), en el que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo),

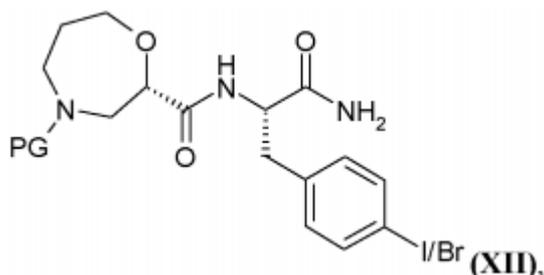


10 con un haluro de fórmula (XI), en el que R<sup>1</sup> se define como en la fórmula (I),



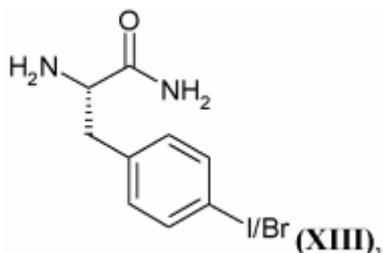
15 en presencia de un catalizador tal como bis[bis(1,2-difenilfosfino)etano]paladio(0), o Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM, y una base tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente tal como una mezcla de dioxano/agua o una mezcla de ACN/agua a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo desde 20 °C a 100 °C, particularmente a 80 °C.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (X) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII), en el que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo),

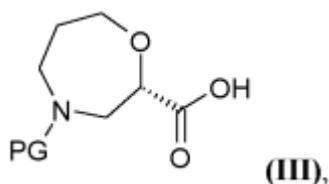


20 con B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> en presencia de un catalizador apropiado tal como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM y con o sin 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o dicloruro de 1,1-bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno paladio, con una sal apropiada tal como acetato de potasio, en un solvente tal como DMSO a una temperatura en el intervalo de 60 °C a 100 °C, por ejemplo, a 85 °C.

Un compuesto de fórmula (XII) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII),

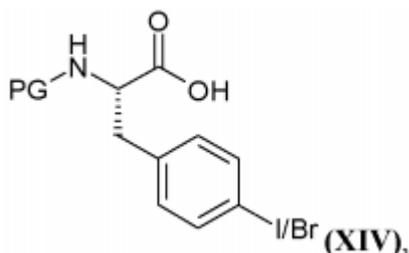


con un compuesto de fórmula (III),



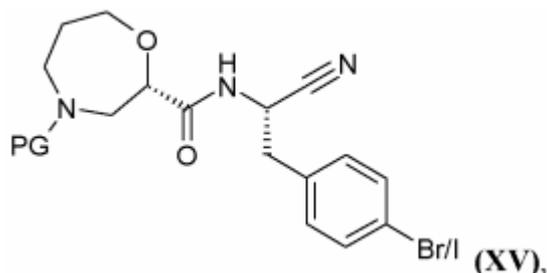
- 5 en la que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo) en presencia de una base tal como DiPEA o TEA y un agente de activación tales como EDCI, 2-piridinol-1-óxido o T3P. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como DMF o DCM a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo desde 20 °C a 100 °C, en particular a temperatura ambiente (25 °C).

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV),



- 10 en la que PG es como se define en la fórmula (VII), con una solución acuosa de amoníaco, usando procedimientos bibliográficos estándar para la formación de una amida, por ejemplo, en presencia de una base tal como *N*-etil-morfolina o DiPEA y un agente de activación tal como un reactivo "uronio" (por ejemplo, TBTU) o T3P. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como DMF, a una temperatura en el intervalo de -20 °C a 100 °C, por ejemplo, a 0 °C.
- 15 Un compuesto de fórmula (IX) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII) en el que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo), con un compuesto de fórmula (VI) o un éster boronato del mismo, en la presencia de un catalizador tal como *bis[bis(1,2-difenilfosfino)etano]paladio(0)* o Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM y una base tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente tal como una mezcla de dioxano/agua o ACN/agua a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo desde 20 °C a 100 °C, particularmente a 80 °C.
- 20

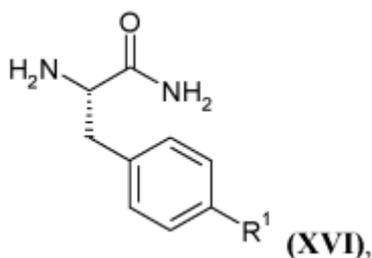
También se divulga un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV),



en la que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo), con un compuesto de fórmula (VI) o un éster del mismo, en el que R<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (I), en presencia de un catalizador tal como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM, dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno paladio y una base tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente tal como una mezcla de dioxano/agua o una mezcla de ACN/agua a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo desde 20 °C a 100 °C, particularmente a 75 °C, y reaccionando después con un reactivo apropiado para eliminar el grupo protector PG. Un ejemplo de un reactivo apropiado es ácido fórmico.

Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XII) usando procedimientos bibliográficos estándar para la deshidratación de una amida, por ejemplo, con reactivo de Burgess o un reactivo tal como TBTU o T3P con o sin una base tal como DiPEA, en un solvente tal como DCM o DMF a una temperatura en el intervalo desde -20 °C a 100 °C, por ejemplo, a 25 °C.

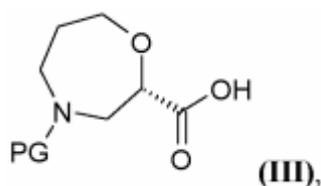
También se divulga un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI),



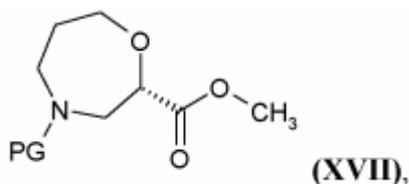
en la que R<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III), llevado a cabo convenientemente en presencia de una base tal como DiPEA o TEA y uno o más agentes activadores tales como EDCI, 2-piridinol-1-óxido o T3P, seguido de un reactivo de deshidratación tal como T3P. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como DMF o DCM a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo desde 20 °C a 100 °C, en particular a temperatura ambiente (25 °C).

Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar a partir de la reacción de los compuestos de fórmula (VII) con los compuestos de fórmula (VI) o un éster de los mismos, en el que R<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (I), en presencia de un catalizador tal como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM o dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno paladio y una base tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente tal como una mezcla de dioxano/agua o una mezcla ACN/agua a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo desde 20 °C a 100 °C, particularmente a 75 °C, seguido de desprotección de PG.

Un compuesto de fórmula (III),

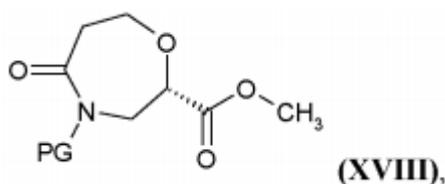


en la que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo) es ya sea comercialmente disponible, o se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVII),



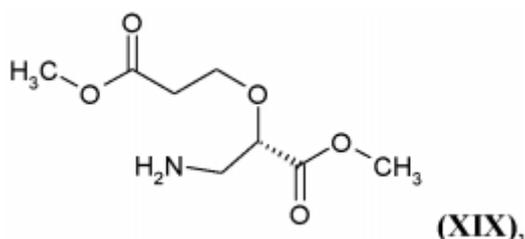
usando procedimientos bibliográficos para hidrólisis suave de éster (por ejemplo, de Tetr. Lett., 2007, 48, 2497), por ejemplo, con LiBr y una base tal como TEA, en un solvente tal como una mezcla de ACN/agua, por ejemplo, a 25 °C.

Un compuesto de fórmula (XVII), en el que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo), se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVIII),

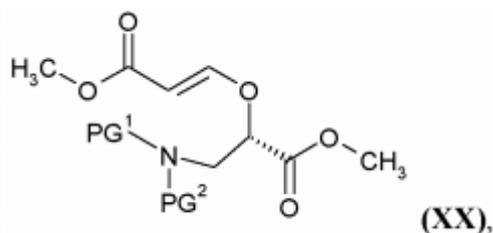


usando un agente reductor, por ejemplo,  $\text{BH}_3\text{-DMS}$ , en un solvente tal como THF, a una temperatura en el intervalo de 0 a 40 °C, por ejemplo, a 25 °C.

- 5 Un compuesto de fórmula (XVIII), en el que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo), se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIX), usando una transformación biocatalítica para formación de lactama quimioselectiva, por ejemplo usando una lipasa tal como Novozym 435, en un solvente tal como un éter, por ejemplo dioxano, a una temperatura en el intervalo desde 0 a 80 °C, por ejemplo a 55 °C, seguido de condiciones para la introducción del grupo protector PG.

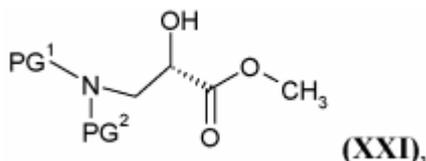


- 10 Se puede preparar un compuesto de fórmula (XIX) a partir de un compuesto de fórmula (XX),



- 15 en la que  $\text{PG}^1$  y  $\text{PG}^2$  representan grupos protectores (por ejemplo, bencilo), usando condiciones para la hidrogenación, por ejemplo, usando  $\text{H}_2$  (g), y un reactivo tal como dihidróxido de paladio sobre carbono, en un solvente tal como metanol o dioxano, bajo una presión de, por ejemplo 10 bar, a una temperatura en el intervalo desde 25 a 80 °C, por ejemplo, a 40 °C.

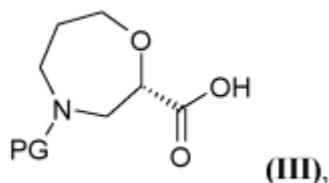
Un compuesto de fórmula (XX), en la que  $\text{PG}^1$  y  $\text{PG}^2$  representan grupos protectores (por ejemplo, bencilo), se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XXI),



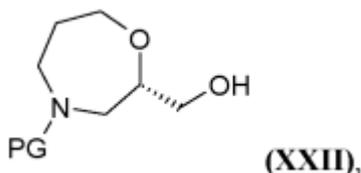
- 20 en la que  $\text{PG}^1$  y  $\text{PG}^2$  representan grupos protectores (por ejemplo, bencilo), usando condiciones para la reacción de Oxa-Michael, reaccionando con propinoato de metilo, en presencia de una base tal como 4-metilmorfolina, en un solvente tal como tolueno, a una temperatura en el intervalo desde 0 a 100 °C, por ejemplo, a 25 °C.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (XXI), en la que  $\text{PG}^1$  y  $\text{PG}^2$  representan grupos protectores (por ejemplo, bencilo), haciendo reaccionar una bencilamina diprotectada (por ejemplo, dibencilamina) con (S)-metiloxirano-2-carboxilato, en una solvente tal como etanol, a una temperatura en el intervalo desde 0 a 78 °C, por ejemplo, a 70 °C.

- 25 Alternativamente, un compuesto de fórmula (III),

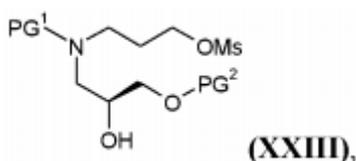


en la que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo) se puede preparar a partir de la oxidación de un compuesto de fórmula (XXII),



- 5 por ejemplo, usando reactivos tales como TEMPO e hipoclorito de sodio, opcionalmente en presencia de una sal tal como bromuro de sodio, en un solvente tal como DCM/agua, y en presencia de una solución reguladora tal como NaHCO<sub>3</sub>, y un catalizador de transferencia de fase tal como tetrabutilamonio bisulfato, a una temperatura en el intervalo de 0 a 100 °C, por ejemplo, a 25 °C.

- 10 Un compuesto de fórmula (XXII), en la que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XXIII),



en la que PG<sup>1</sup> y PG<sup>2</sup> representan grupos protectores (por ejemplo, bencilo), que reaccionan con una base tal como hidruro de sodio, en un solvente tal como THF, a una temperatura en el intervalo desde 0 a 60 °C, por ejemplo, a 25 °C, seguido de interconversión de los grupos protectores PG, PG<sup>1</sup> y PG<sup>2</sup>, como se define en la fórmula (XXII) y (XXIII).

- 15 Un compuesto de fórmula (XXIII), en el que PG<sup>1</sup> y PG<sup>2</sup> representan grupos protectores (por ejemplo, bencilo), se puede preparar haciendo reaccionar 3-aminopropanol protegido (por ejemplo, N-bencil-3-aminopropanol) con (S)-2-((benciloxi) metil) oxirano, en un solvente tal como etanol o propanol, a una temperatura en el intervalo de 0 a 70 °C, por ejemplo a 40 °C, seguido de reacción del producto en bruto con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de un base tal como DiPEA, en un solvente tal como DCM, a una temperatura en el intervalo de -10 a 25 °C, por ejemplo a -5 °C.

Los compuestos de fórmula (VI) o un éster de los mismos, (VIII), (XI) y (XIV) son comercialmente disponibles, son conocidos en la literatura o se pueden preparar usando técnicas conocidas.

- 25 Los expertos en el arte apreciarán que en los procedimientos de la presente divulgación determinados grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos pueden necesitar protección por grupos protectores. De este modo, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la eliminación de uno o más grupos protectores.

- 30 La persona experta reconocerá que en cualquier etapa de la preparación de los compuestos de fórmula (I), mezclas de isómeros (por ejemplo, racematos) de compuestos que corresponden a cualquiera de las fórmulas (II)-(V), (VII)-(X) y (XXII)-(XVI) se pueden utilizar. En cualquier etapa de la preparación, se puede obtener un estereoisómero individual aislándolo de una mezcla de isómeros (por ejemplo, un racemato) usando, por ejemplo, separación cromatográfica quiral.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Ed, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley (2006) y "Protecting Groups", 3rd Ed P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (2005).

- 35 Una realización adicional abarca sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

Una sal de un compuesto de fórmula (I) puede ser ventajosa debido a una o más de sus propiedades químicas o físicas, tales como la estabilidad a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en H<sub>2</sub>O, aceite

u otro solvente. En algunos casos, se puede usar una sal para ayudar en el aislamiento o la purificación del compuesto. En algunas realizaciones (particularmente cuando la sal está destinada a la administración a un animal, por ejemplo, un humano, o es un reactivo para uso en la fabricación de un compuesto o sal destinado a la administración a un animal), la sal es farmacéuticamente aceptable.

- 5 Cuando el compuesto de fórmula (I) es suficientemente ácido, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, una sal de metal alcalino, por ejemplo, Na o K, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, Ca o Mg, o una sal de amina orgánica. Cuando el compuesto de fórmula (I) es suficientemente básico, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan, sales de adición de ácido inorgánico u orgánico.

- 10 Puede haber más de un catión o anión dependiendo del número de funciones cargadas y la valencia de los cationes o aniones. Para revisiones sobre sales apropiadas, véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 o "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection and use", P.H. Stahl, P.G. Vermuth, IUPAC, Wiley-VCH, 2002.

- 15 En una sal, la transferencia de protones ocurre entre el compuesto de fórmula (I) y el contraión de la sal. Sin embargo, en algunos casos, la transferencia de protones puede no estar completa y, por lo tanto, el sólido no es una verdadera sal. En tales casos, el compuesto de fórmula (I) y las moléculas "coformadoras" en el sólido interactúan principalmente a través de fuerzas no iónicas tales como enlaces de hidrógeno. Se acepta que la transferencia de protones es de hecho un continuo, y puede cambiar con la temperatura, y, por lo tanto, el punto en el cual una sal se describe mejor como un cocrystal puede ser algo subjetivo.

- 20 Cuando un coformador de ácido o base es un sólido a rt y no hay transferencia de protones parcial o solamente entre el compuesto de fórmula (I) y dicho coformador de ácido o base, un cocrystal del coformador y el compuesto de fórmula (I) pueden dar como resultado más que una sal. Todas estas formas de cocrystal del compuesto de fórmula (I) están abarcadas por la presente divulgación.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar mezclas de sus formas de sal y cocrystal. También se debe entender que la presente divulgación abarca mezclas de sal/cocrystal del compuesto de fórmula (I).

- 25 Las sales y los cocrystal se pueden caracterizar usando técnicas bien conocidas, por ejemplo difracción de rayos X en polvo, difracción de rayos X de un solo cristal (por ejemplo para evaluar la posición del protón, longitudes de enlace o ángulos de enlace), RMN en estado sólido, (para evaluar, por ejemplo, los desplazamientos químicos de C, N o P) o las técnicas espectroscópicas (para medir, por ejemplo, las señales de O-H, N-H o COOH y los desplazamientos de pico de IR resultantes de los enlaces de hidrógeno).

- 30 También se debe entender que determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma solvatada, por ejemplo, hidratos, incluyendo solvatos de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

- 35 En una realización adicional, determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Se debe entender que la presente divulgación abarca todas de tales formas isómeras. Determinados compuestos de fórmula (I) también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono, enlaces carbono-nitrógeno tales como enlaces amida) en los que la rotación de enlaces está restringida sobre ese enlace particular, por ejemplo, restricción resultante de la presencia de un enlace de anillo o doble enlace. De acuerdo con lo anterior, se debe entender que la presente divulgación abarca todos de tales isómeros. Determinado compuesto de fórmula (I) también puede contener múltiples formas tautoméricas. Se debe entender que la presente divulgación abarca todas de tales formas tautómeras. Los estereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada, o los estereoisómeros se pueden preparar por síntesis estereoselectiva.

- 45 En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) abarcan cualquier derivado etiquetado isotópicamente (o "radiomarcado") de un compuesto de fórmula (I). Dicho derivado es un derivado de un compuesto de fórmula (I) en el que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa por lo general encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de radionucleidos que se pueden incorporar incluyen  $^2\text{H}$  (también escrito como "D" para deuterio).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para dar un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto de fórmula (I).

- 50 Un éster hidrolizable (o escindible) *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido u alcohol original. Para ejemplos de derivados de profármacos de éster, véase: Curr. Drug. Metab. 2003, 4, 461.

Se conocen otras diversas formas de profármacos en la técnica. Para ejemplos de derivados de profármacos, véase: Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255 y las referencias citadas en este documento.

- 55 Ejemplos

La divulgación se explicará ahora con referencia a los siguientes ejemplos. Los ejemplos indicados como "ejemplo de referencia" no son parte de la invención.

5 (i) A menos que se indique lo contrario, los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se registraron en los espectrómetros Bruker Avance III que funcionan a una intensidad de campo de 400, 500 o 600 MHz. Se usaron como referencias ya sea los picos centrales de cloroformo- $d$  ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{H}}$  7.27 ppm), dimetilsulfóxido- $d_6$  ( $d_6$ -DMSO;  $\delta_{\text{H}}$  2.50 ppm) o metanol- $d_4$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  3.31 ppm)

10 (ii) Los espectros de MS se registraron en un LC-MS cuadrupolo simple Micromass ZQ o LC-MS-MS Quattro Micro, después de una HPLC analítica, usando una columna Phenomenex Luna  $5\mu$  C18 (2), 100 x 4,6 mm. (más cartucho de protección), y un gradiente de ACN que contiene 0.1% de ácido fórmico en ácido fórmico acuoso al 0.1%, o una columna Waters Xterra MS  $5\mu$  C18, 100 x 4.6mm. (más cartucho de protección), y un gradiente de ACN en hidrogenocarbonato de amonio acuoso 10 mM. La ionización era rutinariamente ESI una opción que proporciona datos ESI y APCI de una sola ejecución. Alternativamente, los experimentos de LC-MS se realizaron usando un sistema Waters Acquity UPLC combinado con un espectrómetro de masas Waters Xevo Q-ToF en modo ESI. El sistema UPLC estaba equipado con una columna BEH C18 ( $1.7\mu\text{m}$ , 2.1 x 50 mm) en combinación con una solución reguladora de carbonato de amonio 46 mM/ $\text{NH}_3$  a pH 10, y una columna HSS C18 ( $1.8\mu\text{m}$ , 2.1 x 50 mm) en combinación con ácido fórmico 10 mM, solución reguladora de formiato de amonio 1 mM a pH 3. Cuando se dan valores para  $m/z$ , generalmente solo se informan los iones que indican la masa original y los iones de masa citados son los iones de masa positivos o negativos:  $[\text{M}]^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $[\text{M}-\text{H}]^-$  o  $[\text{M}+2\text{H}-\text{BOC}]^+$ .

15 (iii) Los compuestos del título y subtítulo de los ejemplos y preparaciones se nombraron usando el programa de nombre IUPAC ACD/Name 2012 de Acclabs.

20 (iv) A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida estaban disponibles comercialmente, y todos los solventes y reactivos comerciales eran de grado de laboratorio y se usaron tal como se recibieron. A menos que se indique lo contrario, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es, en el intervalo entre 17- 28  $^{\circ}\text{C}$  y, en caso apropiado, bajo una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno.

25 (iv) El análisis de difracción de rayos X se realizó de acuerdo con métodos estándar, que se pueden encontrar en, por ejemplo, Kitaigorodsky, A.I. (1973), *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York; Bunn, C.W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London; o Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley & Sons, New York.

30 Las muestras se montaron en soportes de oblea de cristal de silicio (SSC) únicos y se registró la difracción de rayos X en polvo con un PANalytical X'Pert PRO (geometría de reflexión, longitud de onda de rayos X 1.5418 Å radiación de Cu filtrada con níquel, voltaje 45 kV, emisión de filamento 40 mA). Se usaron ranuras de divergencia variable automática y anti dispersión y las muestras se rotaron durante la medición. Las muestras se escanearon a  $2 - 50^{\circ}2\text{Theta}$  usando un ancho de paso de  $0.013^{\circ}$  y un tiempo de recuento de 116 o 233 segundos usando un detector PIXCEL (longitud activa  $3.35^{\circ}2\text{Theta}$ ).

35 Se conoce en la técnica que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tales como el equipo, la preparación de la muestra o el equipo utilizado). En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y la preparación de la muestra. Por ejemplo, las personas expertas en el arte de difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que las intensidades relativas de los picos pueden variar de acuerdo con la orientación de la muestra bajo prueba y con el tipo y configuración del instrumento utilizado. El experto también se dará cuenta de que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa a la que se encuentra la muestra en el difractómetro y la calibración cero del difractómetro. La planaridad superficial de la muestra también puede tener un efecto pequeño. Por consiguiente, un experto en el arte apreciará que los datos del patrón de difracción presentados en este documento no deben considerarse absolutos y cualquier forma cristalina que proporcione un patrón de difracción de potencia sustancialmente idéntico a los descritos en este documento cae dentro del alcance de la presente divulgación (para más información véase Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffraction' John Wiley & Sons, 1996).

40 Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo puede ser aproximadamente más o menos  $0.1^{\circ}2\text{-theta}$ , y dicho grado de error de medición debe tenerse en cuenta cuando se consideran los datos de difracción rayos X en polvo. Además, se debe entender que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra (por ejemplo, orientación preferida). Las siguientes definiciones se han utilizado para la intensidad relativa (%): 81-100%, vs (muy fuerte); 41- 80%, str (fuerte); 21- 40%, med (medio); 10-20%, w (débil); 1- 9%, vw (muy débil).

Se usan las siguientes abreviaturas:

ACN	Acetonitrilo
-----	--------------

Reactivo de Burgess	Metil N-(trietilamoniosulfonil) carbamato
BH <sub>3</sub> -DMS	Complejo borano sulfuro de dimetilo
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
DCM	Diclorometano
DMF	N, N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DiPEA	Diisopropiletilamina (base de Hunig)
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramo(s)
h	Hora(s)
HATU	(1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oxido hexafluorofosfato)
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
L	Litro(s)
LC	Cromatografía líquida
min	Minuto(s)
mL	Mililitro(s)
MTBE	Metil tert-butil éter
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> · DCM	[1,1'-Bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
Pin <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	Bis (pinacolato) diboro
rt	Temperatura ambiente
T3P	Anhídrido propilfosfónico
TBTU	O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato
TCNB	1,2,4,5-Tetracloro-3-nitrobenceno
TEA	Trietilamina
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina 1-oxilo
THF	Tetrahidrofurano
XPhos	2-Diciclohexilfosfino-2', 4', 6'-triisopropilbifenilo

Preparación de intermedios de éster boronato

Éster boronato 1

5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3,7-dimetil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

5 i) 5-Cloro-7-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

Se adicionó CDI (3.09 g, 19.0 mmol) a una solución de 2-amino-4-cloro-6-metilfenol (2.5 g, 15.9 mmol) en THF (65 mL). La reacción se calentó a reflujo, durante 2.5 h antes de enfriar a rt. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 2 M, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. El extracto

orgánico se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color marrón claro (2.89 g, 98%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.84 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 2.37 (s, 3H).

ii) 5-cloro-3,7-dimetil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

5 Se adicionó carbonato de cesio (2.65 g, 8.12 mmol) a una solución de 5-cloro-7-metil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (1.50 g, 8.12 mmol) en DMF (100 mL). Después de 20 minutos, se adicionó yoduro de metilo (0.61 mL, 9.84 mmol) gota a gota y se agitó a rt, durante 2 h antes de verter sobre agua con hielo (100 mL). El precipitado de color marrón resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color marrón (1,6 g, 100%).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.27 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.31 (s, 3H) (un CH<sub>3</sub> bajo el pico de agua)

iii) 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3,7-dimetil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

15 Se adicionaron bis (neopentilglicolato) diboro (342 mg, 1.52 mmol) y acetato de potasio (198 mg, 2.02 mmol) a una solución de 5-cloro-3,7-dimetil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (200 mg, 1.01 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se desgasificó en nitrógeno, durante 15 minutos antes de XPhos (19 mg, 0.040 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (XPhos-Pd-G2, 16 mg, 0.020 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto base como un aceite de color marrón claro (184 mg, 66%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.04 (s, 6H).

20 Éster boronato 2

7-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metilquinoxalin-2(1H)-ona

25 Se adicionaron bis (neopentilglicolato) diboro (1.42 mg, 6.30 mmol) y acetato de potasio (823 mg, 8.40 mmol) a una solución de 7-bromo-1-metilquinoxalin-2(1H)-ona (1.0 g, 4.2 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL). La mezcla de reacción se desgasificó en nitrógeno, durante 30 minutos antes de que se adicionara Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (171 mg, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar un sólido de color naranja. La trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto base como un sólido de color blanco crema (340 mg, 30%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.37-8.30 (m, 1H), 7.79 (m, 3H), 3.82 (s, 4H), 3.75 (s, 3H), 1.06 (s, 6H).

30 Éster boronato 3

5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-etil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

i) 5-Bromo-3-etil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

35 Se adicionó carbonato de cesio (1.79 g, 5.5 mmol) a una solución de 5-bromo-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (1.07 g, 5.0 mmol) en DMF (10 mL). Se adicionó yoduro de etilo (0.44 mL, 5.5 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a rt, durante 24 h. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el aceite resultante se disolvió en EtOAc. El extracto orgánico se lavó secuencialmente con agua, solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una proporción de DCM: iso-hexano 1: 2 para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color blanco (1.06 g, 88%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.87 (dd, 2H), 1.39 (t, 3H).

40 ii) 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-etil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

45 Se adicionaron bis (neopentilglicolato) diboro (616 mg, 2.73 mmol) y acetato de potasio (487 mg, 4.96 mmol) a una solución de 5-bromo-3-etil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (600 mg, 2.48 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se desgasificó en nitrógeno, durante 30 minutos antes de que se adicionara Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (101 mg, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco crema (338 mg, 57%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.90 (dd, 2H), 3.79 (s, 4H), 1.43-1.35 (m, 3H), 1.04 (s, 6H).

Éster boronato 4

50 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-etil-7-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

i) 5-cloro-3-etil-7-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

Se preparó según el procedimiento en el éster boronato 3, etapa i) usando 5-cloro-7-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (éster boronato 1, etapa i) para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color marrón (258 mg, 82%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.93 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.85 (q, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (t, 3H).

ii) 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-etil-7-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

- 5 Se preparó según el procedimiento en el éster boronato 1, etapa iii) usando 5-cloro-3-etil-7-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto base como un sólido de color naranja (285 mg, 81%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.41-1.32 (m, 3H), 1.04 (s, 6H).

Éster boronato 5

5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

- 10 i) 5-Bromo-3-(2-oxopropil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

Se preparó según el procedimiento en éster boronato 3, etapa i) usando 5-bromo-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona y cloroacetona para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color amarillo (1.31 g, 94%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28-7.24 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

ii) 5-Bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

- 15 Se adicionó cloruro de metilmagnesio (1.62 mL, 4.87 mmol, solución 3 M en THF) a una solución de 5-bromo-3-(2-oxopropil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (1.31 g, 4.87 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C con agitación. Después de 1 h, se adicionó cloruro de metilmagnesio adicional (0.81 mL, 2.43 mmol). La reacción se calentó a rt y se agitó durante 1 h antes de inactivar con cloruro de amonio (solución acuosa saturada). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc e iso-hexano para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color marrón (428 mg, 31%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.16-7.03 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 1.61 (s, 6H).

iii) 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

- 25 Se preparó según el procedimiento en el éster boronato 3, etapa ii) usando 5-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto base como un sólido de color naranja (269 mg, 56%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.53 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.76 (s, 4H), 1.62 (s, 6H), 1.11-0.96 (m, 6H).

Éster boronato 6

- 30 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-7-fluoro-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

i) 5-Bromo-7-fluoro-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

- 35 Se adicionó CDI (2.38 g, 14.70 mmol) a una solución de 2-amino-4-bromo-6-fluorofenol (2.5 g, 12.25 mmol) en THF (65 mL). La reacción se calentó a reflujo, durante 2.5 h antes de enfriar a rt. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 2 M, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Los extractos orgánicos se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido de color marrón oscuro resultante se trituró con éter dietílico e iso-hexano para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color marrón claro (2.01 g, 71%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.14 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.16-7.15 (m, 1H).

ii) 5-bromo-7-fluoro-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

- 40 Se adicionó gota a gota una solución de 5-bromo-7-fluoro-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (2.01 g, 8.74 mmol) en DMF (30 mL) a una suspensión de hidruro de sodio (419 mg, 10.49 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en DMF (50 mL) a 0 °C con agitación. La reacción se calentó a rt, durante 30 min y luego se volvió a enfriar a 0 °C. Se adicionó yoduro de metilo (653 μL) gota a gota y la reacción se dejó calentar a rt. Después de 18 h, la reacción se inactivó cuidadosamente con agua y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se extrajo con éter dietílico (x 3).
- 45 Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se trituró con éter dietílico e iso-hexano para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color marrón claro (1.38 g, 64%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.49 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 3.35 (s, 3H).

iii) 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-7-fluoro-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

- 5 Se adicionaron bis (neopentilglicolato) diboro (1.39 g, 6.17 mmol) y acetato de potasio (1.10 g, 11.20 mmol) a una solución de 5-bromo-7-fluoro-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (1.38 g, 5.60 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno, durante 15 minutos antes de que se adicionara Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (229 mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto base como un sólido de color marrón claro (1.16 g, 75%).
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.42 (s, 3H), 1.03 (s, 6H).
- Éster boronato 7
- 10 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(2,2-difluoroetil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona
- i) 5-Bromo-3-(2,2-difluoroetil)-7-fluoro-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona
- Se preparó según el procedimiento en éster boronato 3, etapa i) usando 5-bromo-7-fluoro-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (éster boronato 6, etapa i) y 2,2-difluoroetil trifluorometano sulfonato para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color marrón (2.49 g, 89%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.16 (dd, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.08 (tt, 1H), 4.16 (td, 2H).
- 15 ii) 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(2,2-difluoroetil-2-metilpropil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona
- Se preparó según el procedimiento en éster boronato 3, etapa ii) usando 5-bromo-3-(2,2-difluoroetil)-7-fluoro-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco crema (1.15 g, 41%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40 (d, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.10 (tt, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.78 (s, 4H), 1.03 (s, 6H).
- 20 Éster boronato 8
- 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(2-(dimetilamino)etil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona
- i) 5-Bromo-3-(2-(dimetilamino)etil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona
- Se adicionó clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoetil (1.21 g, 8.41 mmol) a 5-bromo-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (1.80 g, 8.41 mmol) y carbonato de potasio (3.87 g, 28.0 mmol) en DMF (10 mL). La reacción se calentó a 125 °C, durante 3.5 h antes de enfriar a rt y verter sobre agua helada. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en éter dietílico, se lavó con agua, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto subbase como un aceite de color marrón claro (1.63 g, 68%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.23 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.30 (s, 6H).
- 25 30 ii) 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(2-(dimetilamino)etil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona
- Se preparó según el procedimiento en éster boronato 3 etapa ii) usando 5-bromo-3-(2-(dimetilamino)etil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco (1.15 g, 41%). Usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- 35 Éster boronato 9
- 6-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3,3-difluoro-1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
- i) 6-Bromo-3,3-difluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
- Se adicionó trifluoruro de bis (2-metoxietil) aminosulfur (deoxo-fluor, 44.25 ml, 22.12 mmol, solución al 50% en THF) gota a gota durante 30 minutos a una suspensión de 6-bromoisatina (2.0 g, 8.75 mmol) en DCM (90 mL) a rt con agitación. Después de 24 h, la reacción se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40 mL) a 0 °C. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron (separador de frita/fase hidrófoba) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color naranja (1.63 g, 74%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>): δ 7.50-7.46 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), (uno intercambiable no observado).
- 40 45 ii) 6-Bromo-3,3-difluoro-1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
- Se preparó según el procedimiento en el éster boronato 3, etapa i) usando 6-bromo-3,3-difluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona y yoduro de metilo para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color naranja (1.39 g, 82%). Usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

iii) 6-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3,3-difluoro-1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Se preparó según el procedimiento en éster boronato 3, etapa ii) usando 6-bromo-3,3-difluoro-1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco (120 mg, 8%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (t, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.22 (s, 3H), 1.04 (s, 6H).

5 Éster boronato 10

3-(Ciclopropilmetil)-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

i) 5-Bromo-3-(ciclopropilmetil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

10 Se adicionó carbonato de cesio (1.79 g, 5.5 mmol) a una solución de 5-bromo-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (1.07 g, 5.0 mmol) en DMF (10 mL). Se adicionó (Bromometil) ciclopropano (743 mg, 5.5 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a rt, durante 24 h. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el aceite resultante se disolvió en EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una proporción de DCM: iso-hexano 1: 2 para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color blanco (918 mg, 68%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.24 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 1.29-1.17 (m, 1H), 0.69-0.54 (m, 2H), 0.51-0.41 (m, 2H).

15 ii) 3-Ciclopropilmetil)-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

Se preparó según el procedimiento en el éster boronato 3 etapa ii) usando 5-bromo-3-(ciclopropilmetil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto base como un sólido de color marrón (520 mg, 62%). Usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 Éster boronato 11

5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2 (3H)-ona

i) 5-cloro-3-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2 (3H)-ona

25 Se preparó según el procedimiento en éster boronato 1, etapa ii) usando 5-cloro-1,3-benzotiazol-2 (3H)-ona y 1-bromo-2-metoxietano para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color amarillo (3.5 g, 89%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.34 (s, 3H).

ii) 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2 (3H)-ona

Se preparó según el procedimiento en éster boronato 1, etapa iii) usando 5-cloro-3-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto base como un sólido de color marrón pálido (1.02 g, 64%). Usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

30 Éster boronato 12

5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-isopropil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

i) 5-Bromo-3-isopropil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

35 Se preparó según el procedimiento en el éster boronato 3 etapa i) usando 5-bromo-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona y 2-yodopropano para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color blanco (510 mg, 66%). Usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

ii) 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-isopropil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

Se preparó según el procedimiento en el éster boronato 3 etapa ii) usando 5-bromo-3-isopropil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color marrón (132 mg, 19%). Usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

40 Éster boronato 13

6-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-3 (4H)-ona

Se preparó según el procedimiento en éster boronato 3, etapa ii) usando 6-bromo-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-3 (4H)-ona comercialmente disponible para proporcionar el compuesto base como un sólido de color marrón (520 mg, 62%). Usado inmediatamente sin purificación adicional.

45 Éster boronato 14

7-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metilquinolin-2 (1H)-ona

## i) 7-Bromoquinolin-2 (1H)-ona

Una mezcla en solución agitada de 7-bromo-2-cloroquinolina (5.0 g, 20.6 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 5 M (133 mL) y 1,4-dioxano (14 mL) se calentó a reflujo, durante 2 h. La reacción se enfrió y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto subbase como un sólido incoloro (4.3 g, 93%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.80 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H).

## ii) 7-Bromo-1-metilquinolin-2 (1H)-ona

Se adicionó hidruro de sodio (320 mg, 7.98 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a una solución de 7-bromoquinolin-2 (1H)-ona (1.5 g, 6.64 mmol) en THF anhidro a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno con agitación. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó yoduro de metilo (1.88 g, 0.81 ml, 13.28 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a rt. Después de 18 h, la reacción se inactivó cuidadosamente con agua (1 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se recrystalizó en DCM mediante la adición de isohexano para proporcionar el compuesto subbase como un sólido incoloro (650 mg, 40%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.75-6.66 (m, 1H), 3.69 (s, 3H).

## ii) 7-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metilquinolin-2 (1H)-ona

Se preparó según el procedimiento en éster boronato 2 a partir de 7-bromo-1-metilquinolin-2 (1H)-ona para proporcionar el compuesto base como un sólido de color rosa pálido (650 mg, 88%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 1.05 (s, 6H).

## Éster boronato 15

## 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

## i) 5-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

Se adicionó 4-(clorometil)tetrahydro-2H-pirano (500 mg, 3.7 mmol) a 5-bromo-2-benzoxazolinona (795 mg, 3.7 mmol) y carbonato de cesio (500 mg, 7.4 mmol) en DMF (10 mL). La reacción se calentó a 110 °C, durante 48 h antes de enfriar a rt y verter sobre agua helada. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto subbase como un aceite de color marrón claro (840 mg, 73%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.70 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.25 (td, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.53 (d, 2H), 1.35-1.22 (m, 2H).

## ii) 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

Se preparó según el procedimiento en éster boronato 2 a partir de 5-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto base como sólido de color naranja (440 mg, 47%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 3H), 1.53-1.39 (m, 2H), 1.04 (s, 6H) (un H bajo el pico de CHCl<sub>3</sub>).

## Éster boronato 16

## 7-Cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

## i) 4-Bromo-2-cloro-6-nitrofenol

Se adicionó lentamente ácido nítrico acuoso al 70% (11.5 ml, 190 mol) a una solución de 4-bromo-2-clorofenol (20.0 g, 96.4 mmol) en ácido acético (100 mL) a rt. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color amarillo (24.0 g). Usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

## ii) 2-Amino-4-bromo-6-clorofenol

Se adicionaron cloruro de calcio (443 mg, 4 mmol) y hierro (11.16 g, 0.2 mol) a una solución de 4-bromo-2-cloro-6-nitrofenol (10.0 g) en etanol (400 mL) y agua (100 mL). La suspensión se calentó a 80 °C, durante 2 h. La reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con una solución saturada de cloruro de sodio (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color negro (4 g, 45%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.92 (bs, 2H).

## iii) 5-Bromo-7-cloro-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

- Se adicionó CDI (4.0 g, 24.6 mmol) a una solución agitada de 2-amino-4-bromo-6-clorofenol (2.0 g, 9.0 mmol) en THF anhidro (50 mL). La mezcla se calentó a reflujo, durante 2.5 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 N y luego se trituró con metanol para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color marrón (0.8 g, 36%).  
 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.18 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.27 (d, 1H).
- iv) 5-Bromo-7-cloro-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona
- Se preparó según el procedimiento en éster boronato 1, etapa ii) a partir de 5-bromo-7-cloro-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona y sustituyendo carbonato de cesio por carbonato de potasio para proporcionar el compuesto subbase como sólido de color marrón (700 mg, 83%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.40 (s, 3H).
- 10 v) 7-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona
- Se preparó según el procedimiento en éster boronato 2 a partir de 5-bromo-7-cloro-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco crema (170 mg, 22%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 1.03 (s, 6H).
- Éster boronato 17
- 15 3-(2,2-Difluoroetil)-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona
- i) 5-cloro-3-(2,2-difluoroetil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona
- Se adicionó carbonato de cesio (3.83 g, 11.8 mmol) a una solución de 5-cloro-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (1 g, 5.89 mmol) en DMF (20 mL), seguido de 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfonato (1.38 g, 6.5 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a rt, durante 30 minutos. Después de este tiempo, se adicionó agua (60 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color blanco (1.25 g, 91%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.24-7.18 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.17-5.85 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 2H).
- 20 ii) 3-(2,2-Difluoroetil)-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona
- Se preparó según el procedimiento en éster boronato 1, etapa iii) usando 5-cloro-3-(2,2-difluoroetil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto base como un derivado sólido de color blanco (670 mg, 40%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.67-7.61 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.26-5.93 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.78 (s, 4H), 1.03 (s, 6H).
- 25 Éster boronato 18
- 3-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona
- 30 i) 5-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona
- Se adicionaron carbonato de cesio (3.83 g, 11.8 mmol) seguido de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1.5 g, 6.5 mmol) a una solución de 5-cloro-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (1 g, 5.89 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla resultante se agitó a rt, durante 30 minutos. Se adicionó agua (60 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color blanco (1.31 g, 89%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.19-7.15 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.40 (q, 2H).
- 35 ii) 3-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona
- Se preparó según el procedimiento en éster boronato 1, etapa iii) usando 5-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco crema (670 mg, 40%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.67 (dd, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.41 (dd, 2H), 3.78 (s, 4H), 1.03 (s, 6H).
- 40 Éster boronato 19
- 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metil-1,3-benzotiazol-2 (3H)-ona
- i) 5-cloro-3-metil-1,3-benzotiazol-2 (3H)-ona
- Se adicionó carbonato de cesio (17.5 g, 53.8 mmol) a una solución de 5-cloro-1,3-benzotiazol-2 (3H)-ona (5.0 g, 26.9 mmol) en DMF (70 mL). Después de 20 minutos, se adicionó yoduro de metilo (2.51 mL, 40.4 mmol) gota a gota. Tras la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a rt, durante 2 h antes de verter sobre agua helada (300 mL). El precipitado de color marrón resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto subbase como un sólido incoloro (4.42 g, 82%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.45 (s, 3H).
- 45

ii) 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metil-1,3-benzotiazol-2 (3H)-ona

Se preparó según el procedimiento en éster boronato 1, etapa iii) usando 5-cloro-3-metil-1,3-benzotiazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco crema (620 mg, 15%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61 (dd, 1H), 7.50-7.36 (m, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.48 (s, 3H), 1.04 (s, 6H).

5 Éster boronato 20

6-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-metil-2H-1,4-benzotiazin-3 (4H)-ona

i) ácido 2-((4-bromo-2-nitrofenil) tio) acético

10 Se adicionaron secuencialmente carbonato de potasio (4.55 g, 33 mmol) y ácido tioacético (1.15 mL, 16.5 mmol) a una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (3.02 g, 15 mmol) en DMF (20 mL) con agitación a rt. Después de 18 h, la reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas fueron separadas. La capa acuosa se acidificó y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color amarillo (2.60 g, 59%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.04 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.05 (s, 2H).

ii) 6-Bromo-2H-1,4-benzotiazin-3 (4H)-ona

15 Se adicionó heptahidrato de sulfato de hierro (II) (18.12 g, 65.17 mmol) en agua (25 mL) lentamente a una solución de hidróxido de amonio (26 mL) y ácido 2-((4-bromo-2-nitrofenil)tio) acético (2.6 g, 8.93 mmol) a rt. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite lavando con hidróxido de amonio y agua. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se disolvió en EtOAc, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color amarillo (1.9 g, 93%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.64 (br, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.15 (dd, 2H), 3.49 (s, 2H).

iii) 6-Bromo-4-metil-2H-1,4-benzotiazin-3 (4H)-ona

25 Se preparó según el procedimiento en éster boronato 1, etapa ii), comenzando con 6-bromo-2H-1,4-benzotiazin-3 (4H)-ona para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color amarillo (1.16 g, 86%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 2H).

iv) 6-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-metil-2H-1,4-benzotiazin-3 (4H)-ona

Se preparó según el procedimiento en éster boronato 3, etapa ii) usando 6-bromo-4-metil-2H-1,4-benzotiazin-3 (4H)-ona para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco (655 mg, 45%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58-7.44 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.47-3.35 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).

30 Éster boronato 21

5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(2-metoxietil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

i) 5-Bromo-3-(2-metoxietil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

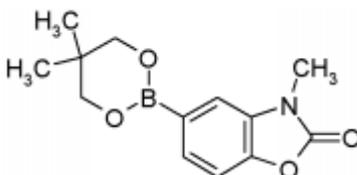
35 Se preparó según el procedimiento en el éster boronato 3, etapa i) usando 5-bromo-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color amarillo (1.15 g, 85%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-7.20 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.35 (s, 3H).

ii) 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(2-metoxietil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

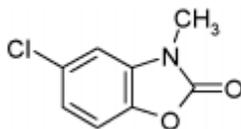
Se preparó según el procedimiento en el éster boronato 3 etapa ii) usando 5-bromo-3-(2-metoxietil)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona para proporcionar el compuesto base como un aceite de color amarillo. Usado sin purificación adicional en la siguiente etapa. (1.15 g, 85%).

40 Éster boronato 22

5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona



i) 5-cloro-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona



5 Se adicionó carbonato de cesio (19.21 g, 58.96 mmol) a una solución de 5-cloro-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (10 g, 58.96 mmol) en DMF (100 mL). Después de 30 minutos, se adicionó yoduro de metilo (4.40 mL, 70.75 mmol) gota a gota. Tras la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a rt, durante 18 h antes de verter sobre agua helada (500 mL). El precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color blanco (9.92 g, 92%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.46 (d, 1 H), 7.36 (d, 1H), 7.17 (dd, 1 H), 3.34 (s, 3 H).

ii) 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

10 Se adicionaron bis(neopentilglicolato) diboro (5.54 g, 24.5 mmol) y acetato de potasio (3.21 g, 32.7 mmol) a una solución de 5-cloro-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (3.0 g, 16.3 mmol) en 1,4-dioxano (80 mL). La mezcla de reacción se desgasificó en nitrógeno, durante 40 min antes de XPhos (311 mg, 0.65 mmol) y cloro (2-diciclohexilfosfino-2', 4', 6'-trisisopropil-1,1-bifenilo) [2-(2'-amino-1,1-bifenil)] paladio (II) (XPhos-Pd-G 2.257 mg, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-10% de EtOAc en isohexano para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo (4.8 mg, > 100%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 1.04 (s, 6H).

Preparación de bloques de construcción intermedios

Intermedio 1

20 4'-[(2S)-2-Amino-2-cianoetil]bifenil-4-carbonitrilo

i) tert-butil [(1S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil] carbamato

25 Se adicionó carbonato de potasio (4.5 g, 36 mmol) a una suspensión de N-[(1S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etil] carbamato de tert-butilo (preparado según el procedimiento en el documento WO2009/74829, p 47), (5.99 g, 16 mmol) y ácido (4-cianofenil) borónico (2.64 g, 18 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) y agua (8 mL). La suspensión se agitó bajo una corriente de nitrógeno, durante 15 minutos antes de que se adicionara Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (1.3 g). La reacción se calentó a 75 °C, durante 45 minutos antes de concentrar a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua (100 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (50 mL). Los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20-30% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto subbase como un sólido incoloro (5.9 g, 90%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.63 (s, 1H), 7.96-7.81 (m, 4H), 7.73 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 4.71 (q, 1H), 3.18-3.05 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

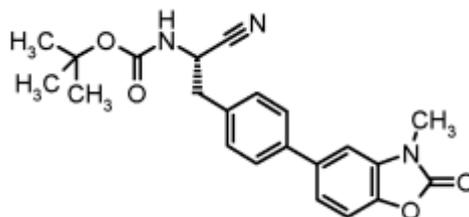
ii) 4'-[(2S)-2-Amino-2-cianoetil] bifenil-4-carbonitrilo

35 Se disolvió [(1S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil] carbamato de tert-butilo (5.4 g, 15.5 mmol) en ácido fórmico (50 mL) y se calentó a 50 °C, durante 15 minutos en una placa de calentamiento precalentada. La solución se evaporó a presión reducida y se diluyó con EtOAc (150 mL). Se adicionó una solución acuosa saturada de solución de bicarbonato de sodio hasta que la mezcla era básica (pH 8). El EtOAc se separó y se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto base como un sólido incoloro (2.88 g, 74%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (m, 4H), 7.52 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 3.92 (t, 1H), 3.10-2.96 (m, 2H) (no se observaron dos protones intercambiables).

Intermedio 2

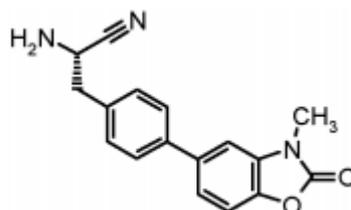
(2S)-2-Amino-3-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil] propanonitrilo

i) tert-butil {(1S)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil} carbamato



5-((5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (éster boronato 22, 3.34 g, 12.81 mmol) y (S)-tert-butyl (1-ciano-2-(4-yodofenil)etil) carbamato (preparado según el procedimiento en el documento WO 2009/074829, p.47), 12.81 mmol se disolvieron en 1,4-dioxano (340 mL) y agua (12 mL). La mezcla de reacción se desgasificó en nitrógeno, durante 30 min antes de que se adicionaran carbonato de potasio (2.66 g, 19.21 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (1.05 g, 1.28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 1.5 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (200 mL) y agua (50 mL). La mezcla se filtró a través de celite y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0- 40% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color blanco (3.87 mg, 77%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51-7.46 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.14-2.98 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

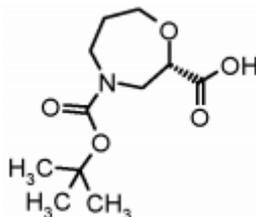
ii) (2S)-2-Amino-3-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil] propanonitrilo



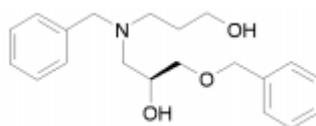
Se adicionó ácido fórmico (32 mL) a tert-butyl {(1S)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol- 5-il)fenil]etil} carbamato (3.87 g, 9.84 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C, durante 15 minutos en una placa de calentamiento con agitación precalentada. Después de este tiempo, los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato, se secó (cartucho de separación de fases) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 80- 100% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco (1.76 g, 59%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60-7.50 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.18-3.01 (m, 2H), 1.67 (s, 2H).

Intermedio 3

Ácido (2S)-4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-oxazepano-2-carboxílico



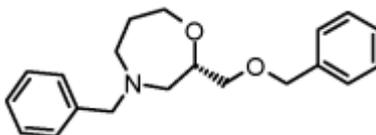
i) 3-[Bencil[(2S)-3-(benciloxi)-2-hidroxi]propil] amino} propan-1-ol



Una solución de N-bencilpropanolamina (3.3 g) y bencil (S)-(+)-glicidil éter (3.6 g) en etanol (40 mL) se calentó a 40 °C, durante 18 h. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto subbase como un aceite incoloro

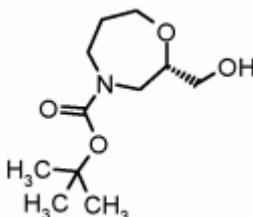
(6.8 g, 100%), que se usó sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.29 (m, 10H), 4.54 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.44 (m, 5H), 2.47 (m, 4H), 1.57 (m, 2H).

ii) (2S)-4-Bencil-2-[(benciloxi) metil]-1,4-oxozepano



5 Se adicionó hidruro de sodio (15.2 g, 0.38 mol, dispersión al 60% en aceite) en porciones a una solución agitada de 3-{bencil [(2S)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil] amino} propan-1-ol (50.0 g, 0.153 mol) en THF (2.5 L) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C, durante 30 min antes de la adición en porciones de p-toluenosulfonil imidazol (37.8 g, 0.17 mol). La reacción se dejó calentar a rt y se agitó durante 4 h antes de enfriar a 0 °C. La reacción se inactivó mediante la cuidadosa adición de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (70 mL). Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo en bruto se repartió entre agua (400 mL) y EtOAc (400 mL). Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 400 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0- 50% de EtOAc en iso- hexano para proporcionar el compuesto subbase como un aceite incoloro (12.2 g, 26%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.36-7.20 (m, 10H), 4.45-4.35 (m, 2H), 3.81-3.65 (m, 2H), 3.60-3.39 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 2.86 (d, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.54-2.46 (m, 1H) 2.37 (dd, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H).

iii) tert-Butil (2S)-2-(hidroximetil)-1,4-oxozepano-4-carboxilato



20 Se adicionaron dicarbonato de di-tert-butilo (10.22 g, 47.1 mmol) y 20% de paladio sobre carbono (16.5 g) a una solución de (2S)-4-bencil-2-[(benciloxi) metil]-1, 4-oxazepano (12.2 g, 39.2 mmol) en etanol (250 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 50 psi durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto subbase como un aceite incoloro (11.16 g).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  4.72-4.66 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.80-3.61 (m, 1H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.49-3.21 (m, 4H), 3.07-2.88 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

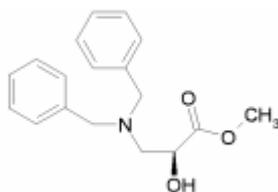
iv) Ácido (2S)-4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-oxazepano-2-carboxílico

30 Se adicionaron bromuro de sodio (1.46 g) y TEMPO (218 mg) a una solución de (2S)-2-(hidroximetil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (13.2 g, 46.6 mmol) en acetona (730 mL) e hidrogenocarbonato de sodio saturado (218 mL) a 0 °C. Se adicionó 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (23.9 g, 102.5 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se dejó calentar a rt, durante 18 h. La reacción se inactivó mediante la adición de iso-propanol (30 mL) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavando con EtOAc. El filtrado se evaporó a presión reducida, se disolvió en solución de carbonato de sodio 1 M (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La solución acuosa se acidificó con HCl 2 M (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto base como un sólido incoloro (7.86 g, 68%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.71 (s, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.45-3.11 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.40 (d, 9H).

Intermedio 3 (1<sup>ra</sup> síntesis alternativa)

Ácido (2S)-4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-oxazepano-2-carboxílico

i) (2S)-3-(dibencilamino)-2-hidroxiopropanoato de metilo

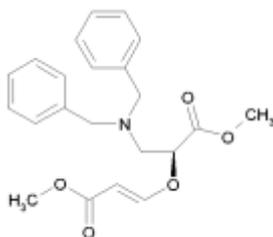


En una atmósfera de nitrógeno, se calentaron (S)-metiloxirano-2-carboxilato (117 g, 1134 mmol) y dibencilamina (226 g, 1123 mmol) a 70 °C, durante la noche.

- 5 Se adicionó más (S)-metiloxirano-2-carboxilato (1.15 g, 11.2 mmol). Se agitó adicionalmente a 80 °C, durante 5 h. La mezcla se puso luego a presión reducida (0-10 mbar) durante la noche a 50 °C. Esto proporcionó el producto deseado como un aceite viscoso de color marrón pálido (342.7 g, 1145 mmol). Ensayo por <sup>1</sup>H RMN = 89% p/p, rendimiento efectivo 91%.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.77- 2.92 (m, 2H), 3.13- 3.4 (s, ancho, 1H), 3.49 (d, J=13.5, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.74 (d, J=13.5, 2H), 4.21 (dd, J=4.3, 6.7, 1H), 7.18- 7.34 (m, 10H).

- 10 ii) 3-[[[(2S)-3-(dibencilamino)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il] oxi] prop-2-enoato de metilo

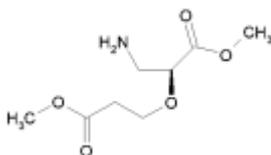


- 15 Se disolvió (2S)-3-(dibencilamino)-2-hidroxiopropanoato de metilo (342.7 g, 1018.8 mmol) en tolueno (200 mL). Se adicionó 4-metilmorfolina (22.4 mL, 203.8 mmol) seguido de la adición lenta de propiolato de metilo (108.8 g, 1273.6 mmol) durante 60 min. La temperatura de reacción se mantuvo en el intervalo de 20- 25 °C, durante esta adición enfriando en un baño de agua/hielo. Después de 3 h de agitación, la mezcla se concentró para dar el producto deseado como un aceite viscoso de color marrón (447.6 g, 1167 mmol, mezcla de isómeros Z/E). Ensayo mediante <sup>1</sup>H RMN = 87% p/p (incluyendo tanto el isómero Z como el E).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.9- 3.02 (m, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.70 (d, 2H), 4.41 (td, 1H), 4.86 (d, 0.08H), 5.20 (d, 0.92H), 6.33 (d, 0.08H), 7.16- 7.34 (m, 11H), 7.43 (d, 0.92H).

- 20 <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 51.13 (s), 52.30 (s), 54.64 (s), 58.92 (d, J = 5.6 Hz), 79.19 (s), 82.16 (s), 97.20 (s), 98.20 (s), 127.14 (s), 128.18 (d, J = 8.0 Hz), 128.88 (s), 138.54 (s), 138.88 (s), 156.76 (s), 161.01 (s), 167.59 (s), 169.04 (s).

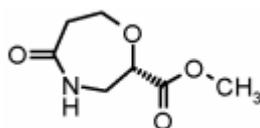
iii) (2S)-3-amino-2-(3-metoxi-3-oxopropoxi) propanoato de metilo



- 25 Se secó Pd(OH)<sub>2</sub>, 20% sobre carbón, 50% de agua (11.17 g, 79.50 mmol) bajo una corriente de nitrógeno, durante la noche. Este luego se suspendió en 1,4-dioxano (200 mL) y luego se agregó a una solución de metil 3-[[[(2S)-3-(dibencilamino)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il] oxi] prop-2-enoato (438 g, 994 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (3800 mL). La mezcla se hidrogenó bajo una presión de hidrógeno de 10 bar a 30 °C, durante la noche. La temperatura se aumentó a 40 °C y la mezcla se dejó en agitación durante otros 2 días. La mezcla se filtró y enjuagó con dioxano (200 mL). La solución de dioxano (4527 g) se usó entonces como tal en la siguiente etapa. Ensayo = 4.6% p/p, rendimiento efectivo 103%.

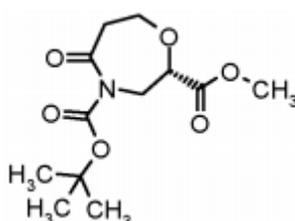
- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.4 (s, 2H), 2.55- 2.73 (m, 2H), 2.90- 2.97 (dd, J=6.7, 13.5, 1H), 3.00- 3.08 (dd, J=3.8, 13.5, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.72- 3.74 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.87- 3.98 (ddd, 3.7, 6.3, 13.5, 2H).

iv) (2S)-5-oxo-1,4-oxazepano-2-carboxilato de metilo



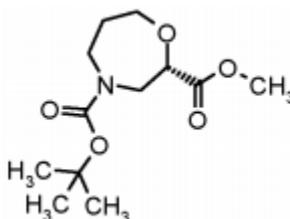
A una solución en bruto de (2S)-3-amino-2-(3-metoxi-3-oxopropoxi) propanoato de metilo (204 g, 994 mmol) en dioxano (4.2 L) se le adicionó Novozyme 435 (inmovilizada, 75 g). La mezcla se agitó durante 2 días a 45 °C. Se adicionó más Novozyme 435 (inmovilizada, 25 g) y la mezcla se dejó en agitación durante otros 2 días. La temperatura se aumentó a 55 °C y la mezcla se dejó en agitación durante 24 h. La mezcla se filtró a través de un filtro de celite y se enjuagó con MeOH seguido de concentración en un sólido similar al jabón (254 g). Esto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar 85.2 g (492 mmol) del producto deseado como un sólido incoloro (> 90% p/p por <sup>1</sup>H RMN). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.98, (1H, s), 4.19 (2H, m), 3.77 (3H,s), 3.69 (1H,m), 3.59 (2H, m), 2.83 (1H, ddd) y 2.63 (1H, dd).

10 v) 2-Metil (2S)-5-oxo-1,4-oxazepano-2,4-dicarboxilato 4-tert-butilo



A una mezcla de (2S)-5-oxo-1,4-oxazepano-2-carboxilato de metilo (152.5 g, 863.0 mmol), N, N-dimetilpiridin-4-amina (2.11 g, 17.3 mmol) y se adicionó THF (1200 mL) dicarbonato de di-tert-butilo (192 g, 863.0 mmol). La suspensión de color amarillo resultante se agitó después a 30 °C, durante 20 h. Se adicionó más dicarbonato de di-tert-butilo (11.30 g, 51.8 mmol) y la mezcla se agitó a 30 °C, durante 20 h adicionales. La mezcla se concentró hasta casi sequedad en un baño de agua a 37 °C. Se adicionó MTBE (400 mL) seguido de concentración hasta casi sequedad. Este procedimiento se repitió una vez para eliminar el t-BuOH formado en la reacción. Por último, se adicionó THF (300 mL) seguido de concentración a un aceite de color amarillo que se usa directamente en la siguiente etapa. El rendimiento se supone cuantitativo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.48 (s, 9H); 2.77 (ddd, 1H, J = 16.1, 7.0, 1.9 Hz); 2.94 (ddd, 1H, J = 16.1, 9.3, 2.5 Hz); 3.75 (s, 3H); 3.80 (ddd, 1H, J = 12.9, 9.1, 2.0 Hz); 3.91 (dd, 1H, J = 16.0, 7.2 Hz); 4.12-4.30 (m, 2H); 4.38 (dd, 1H, J = 16.0, 1.4 Hz). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27.9, 42.3, 48.8, 52.6, 63.4, 77.5, 83.8, 152.1, 169.0, 172.6.

vi) 2-Metil (2S)-1,4-oxazepano-2,4-dicarboxilato 4-tert-butilo



25 A la mezcla en bruto de 2-metil (2S)-5-oxo-1,4-oxazepano-2,4-dicarboxilato 4-tert-butilo (212,4 g, 777.2 mmol) en THF (2 L) de la etapa anterior se le adicionó durante 30 minutos una solución de BH<sub>3</sub>-DMS (118 g, 1554 mmol). La temperatura de reacción se mantuvo en el intervalo de 20- 23 °C, durante esta adición. La mezcla se agitó luego a 23 °C, durante 17 h.

30 La mezcla se transfirió lentamente a una solución de MeOH (1.5 L). La mezcla se combinó luego con el material en bruto obtenido en un experimento a pequeña escala (a partir de 23.6 g de 2-metil (2S)-5-oxo-1,4-oxazepano-2,4-dicarboxilato 4-tert-butilo usando el procedimiento como se describió anteriormente). La solución transparente homogénea se agitó luego a 20 °C, durante 1 h seguido de concentración hasta casi sequedad. Se adicionó MeOH (500 mL) seguido de concentración hasta casi sequedad, repetida una vez. A continuación, se adicionó ACN (500 mL) seguido de concentración hasta casi sequedad, repetida una vez. El producto en bruto (24% p/p, determinado por <sup>1</sup>H RMN, bencilbensoato como estándar interno) se almacena entonces como una solución en ACN (500 mL).  
35 Rendimiento efectivo = 71%.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD, ~ 50:50 mezcla de rotámeros): δ 1.51 (s, 9H); 1.84-1.93 (m, 2H); 3.20-3.34 (m, 1H); 3.42-3.56 (m, 1H); 3.70-3.81 (m, 5H); 4.02-4.12 (m, 2H); 4.36-4.41 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100.6 MHz, MeOD, ~ 50:50 mezcla

de rotámeros)  $\delta$  28.6, 31.0, 31.5, 47.8, 48.2, 51.0, 51.2, 52.6, 68.6, 68.7, 77.6, 77.8, 81.4, 81.6, 156.7, 156.9, 172.8, 172.9.

vii) ácido (2S)-4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-oxazepano-2-carboxílico

5 Se adicionó LiBr (375 g, 4319 mmol) a una mezcla de ACN (700 mL), agua (30 mL), TEA (187 g, 1851 mmol) y agua (30 mL). Con una temperatura de reacción de 30 °C, se adicionó 2-metil (2S)-1,4-oxazepano-2,4-dicarboxilato de 4-tert-butilo (160 g, 617 mmol) disuelto en ACN (200 mL). La mezcla se agitó vigorosamente a 20 °C, durante la noche.

10 La mayor parte del ACN se eliminó por concentración. Al residuo se le adicionó MTBE (500 mL). La capa acuosa de color amarillo se lavó con MTBE (200 mL). A la capa acuosa se le adicionó luego MTBE (400 mL) seguido de acidificación a pH ~ 2 usando solución de KHSO<sub>4</sub> 2M. La capa acuosa se extrajo con MTBE (2 X 300 mL) y la capa orgánica reunida se lavó con agua (100 mL) seguido de concentración en un sólido incoloro (170 g, 80% p/p). El sólido se suspendió en 30% de MTBE en heptano (600 mL) y la mezcla se agitó durante la noche.

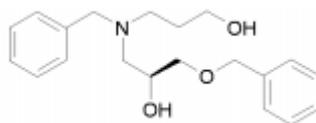
La mezcla se filtró y el sólido se lavó con 25% de MTBE en heptano (100 mL) seguido de secado a presión reducida a 40 °C. Esto proporcionó 140.1 g (571 mmol) del producto deseado, 93% p/p mediante <sup>1</sup>H RMN, 99.7% ee por HPLC.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD, mezcla de 2 rotámeros):  $\delta$  1.46 (s, 9H); 1.77-1.90 (m, 2H); 3.15-3.77 (m, 4H); 3.91-4.17 (m, 2H); 4.22-4.32 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100.6 MHz, MeOD, mezcla de 2 rotámeros)  $\delta$  28.5, 28.6, 31.0, 31.3, 47.8, 47.9, 51.4, 68.6, 69.0, 77.7, 78.0, 81.4, 81.7, 156.8, 157.0, 174.0, 174.2.

Intermedio 3

Ácido (2S)-4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-oxazepano-2-carboxílico (2<sup>da</sup> síntesis alternativa)

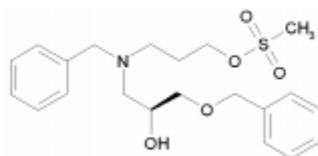
i) 3-{Bencil [(2S)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil] amino} propan-1-ol



20 Los reactivos 3-(bencilamino) propan-1-ol, 1219 g (7.16 mol) y (S)-2-((benciloxi) metil) oxirano, 1200 g (7.16 mol) se disolvieron por separado, en 2 x 3L de 2-propanol y se cargaron por separado a un reactor inerte y se calentaron a 50 °C, durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a 60 °C, 110 mbar a un aceite, 2.48 kg. El aceite se disolvió en tolueno, 1 L y se evaporó a sequedad. Rendimiento: 2.45 kg Ensayo: ~95% Rendimiento efectivo: ~98%.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.59- 1.78 (m, 2H), 2.47 (dd, J=13.3, 1H), 2.53- 2.65 (m, 2H), 2.71-2.78 (ddd, 5.6, 7.7, 13.2, 1H), 3.31- 3.45 (m, 3H), 3.50 (d, 1H), 3.67- 3.74 (m, J=13.3, 3H), 3.93-3.99 (ddt, J=4.1,4.1,6.2, 8.3, 1H), 4.48 (s, 2H), 7.18- 7.36 (m, 10H).

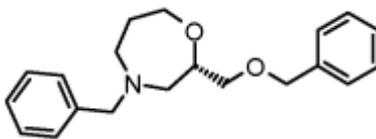
ii) metanosulfonato de 3-{bencil[(2S)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]amino} propilo



30 El producto diol del experimento previo, 147 g (446 mmol), se disolvió en 400 mL de DCM y se enfrió a -1 °C. Se adicionó DIPEA, 72.3 mL (446 mmol) al reactor a -1 °C. La solución se enfrió a -6 °C. A continuación, se adicionaron 51.1 g de metano sulfonilcloruro (446 mmol) en 200 mL de DCM gota a gota a la solución de diol a aprox. -6 °C a -2 °C, durante 1 h. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos, antes de verterla en 400 ml de hielo. Separación de fases, lavar con agua fría dos veces, seguido de salmuera, dos veces, evaporar hasta obtener un aceite. El aceite se diluyó con DCM y se extrajo con solución acuosa de sulfato de sodio, se filtra y evapora para dar un aceite, 176 g (97%), ensayo 85%.

35 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.82-1.87 (m, 2H), 2.47-2.56 (m, 3H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 3.02 (s, 1H), 3.38-3.45 (m, 2H), 3.49 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.83- 3.87 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.20- 7.32 (m, 10H).

iii) (2S)-4-Bencil-2-[(benciloxi) metil]-1,4-oxazepano



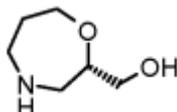
El producto en bruto del experimento anterior, 169 g (aproximadamente ensayo 85%, 143.65 g, 0,35 mol) se disolvió en 300 mL de THF seco y se adicionó lentamente (5 h) a NaH (1.4 eq., 18.46 g, 0.423 mol) en 200 mL de THF seco en un reactor seco bajo nitrógeno a 25 °C (la pasta de hidruro de sodio se lavó con heptano antes de comenzar la adición). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 25 °C. Al día siguiente, se adicionaron 400 mL de bicarbonato ac. saturado a la mezcla de reacción a rt. Inicialmente se desarrolló gas. Separación de fases, la fase de agua fue descartada. La fase orgánica se evaporó para dar un aceite. El aceite se disolvió en 400 mL de acetato de isopropilo. La solución de acetato de isopropilo se lavó con NaOH 2 M (ac), 100 ml, seguido de dos lavados con agua (100 mL) y un lavado con salmuera. La evaporación dio 136 g, ensayo del producto al 65% p/p. Rendimiento estimado: 88 g (81%) 0.28 mol.

Cromatografía: EtOAc/heptano 254 nm.

Rendimiento aislado: 81.6 g (0.26 mol, 74%)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.66- 1.76 (m, 1H), 1.77- 1.87 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H), 2.46- 2.5 (m, 1H), 2.68- 2.77 (m, 1H), 2.81- 2.89 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.64 (d, 2H), 3.64- 3.74 (m, 1H), 3.76 (ddd, 2H), 4.35- 4.43 (m, 2H), 7.18- 7.37 (m, 10H).

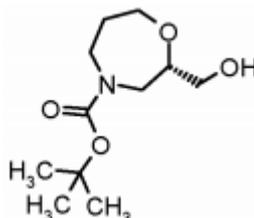
iv) (2S)-1,4-oxazepan-2-ilmethanol



El producto del experimento anterior, 81.6 g (0.26 mol) se disolvió en metanol, 1L y se cargó en el recipiente de hidrogenación en nitrógeno. El catalizador, PdOH<sub>2</sub> (20%) 50% húmedo sobre carbón, 10 g = 3% molar se suspendió en etanol y se cargó en el recipiente de reacción en nitrógeno. La mezcla se hidrogenó a 4.5 bares a temperatura ambiente, durante 72 h. La conversión fue de aproximadamente 50% y se adicionaron 10 g de catalizador nuevo y la presión se elevó a 8 bares, la temperatura se incrementó desde la temperatura ambiente hasta 45 °C. Hidrogenación durante la noche. La conversión fue aproximadamente 96%. Se adicionaron 3 g de catalizador a la mezcla de reacción y la hidrogenación se continuó durante 6 h. Se alcanzó la conversión completa y la mezcla de reacción se filtró y se evaporó una muestra para dar un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 1.60-1.79 (m, 2H), 2.42- 2.53 (dd, J=8.8, 14, 1H), 2.62-2.81 (dddd, J=4.2, 7.3, 13.5, 49, 2H), 2.81-2.89 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.24- 3.37 (qd, J=5.6, 11.4, 11.4, 11.4, 2H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.53 (td, J=3.9, 7.9, 7.8, 1H), 3.74-3.84 (dt, J=5.5, 5.5, 12.2, 1H).

v) tert-Butil (2S)-2-(hidroximetil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato



El producto del experimento previo (aproximadamente 0.26 moles) en su solución de metanol aproximadamente 1.2 L después de la filtración del catalizador se trató con 54.3 g (0.25 moles) de anhídrido de Boc a rt. CO<sub>2</sub> (g) comenzó a formarse directamente. La reacción se dejó durante la noche con agitación bajo nitrógeno.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar un líquido de color amarillo claro, 59 g (98%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 1.47 (s, 9H), 1.81-1.93 (qt, J=3.51, 3.51, 6.3, 6.3, 6.3, 2H), 3.03-3.16 (ddd, J=9.5, 14.4, 21.8, 1H), 3.29-3.32 (dt, J=1.6, 1.6, 3.3, 1H), 3.32- 3.41 (m, 1H), 3.43- 3.56 (m, 3H), 3.56- 3.71 (m, 2H), 3.78 (dd, 1H), 4.07 (tq, 1H).

vi) ácido (2S)-4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-oxazepano-2-carboxílico

Se disolvió (2S)-2-(hidroximetil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo, 52.5 g (ensayo 85%, 40.7 g) en 300 mL de DCM. TEMPO, 0.5 g se disolvieron 100 mL de DCM, se disolvieron 3.88 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, en 100 mL de DCM.

5 Las tres soluciones de DCM se cargaron a un reactor y se adicionaron 100 mL de agua. 350 mL de solución de hipoclorito de sodio, 10-15%, se ajustaron al pH con hidrogenocarbonato de sodio (líquido + sólidos) (aproximadamente 100 mL) a un pH de aproximadamente 8-9. Se adicionaron 58 mL de solución de bromuro de sodio, 0.5 M a la solución estandarizada anterior. La solución acuosa resultante se adicionó gota a gota a 0 °C al sistema de dos fases que consistía en las soluciones de DCM mezcladas y agua, con gran agitación. La reacción generó calor. La adición podría ser seguida por un cambio de color (de color amarillo a color amarillo pálido) que indicaba cuando se consumió el oxidante. Después de 10 minutos, la chaqueta se ajustó a -5 °C para mantener la temperatura interna a aprox. 10 °C. La adición se completó en 45 minutos y la mezcla de reacción se dejó durante la noche. Tratamiento: a rt, la mezcla de reacción de color blanco crema se ajustó a un pH de aproximadamente 2-3 con hidrogenosulfato de potasio, aproximadamente 40 g y las fases se separaron, la fase acuosa se lavó con DCM, 3 x 100 mL.

15 La solución de DCM resultante (800 mL) se evaporó para dar un aceite, aproximadamente 100 g. El aceite se disolvió en una solución de bicarbonato, 400 mL, y se extrajo con DCM, 2 x 75 mL. La fase acuosa residual se acidificó a pH 2-3 con hidrogenosulfato de potasio, aproximadamente 35-40 g, y se extrajo con DCM (5 x 75 mL). El DCM se evaporó para dar 40.7 g de cristales de color blanco; rendimiento: 40.7 g, 85% de rendimiento en base al ensayo del material de partida. El producto contenía 10% de agua.

20 Purificación: el producto se suspendió en 200 mL de tolueno y se calentó a 60 °C cuando este se introdujo en la solución. Aproximadamente 100 mL de tolueno se evaporaron y el producto ácido comenzó a cristalizar a 60 °C. La mezcla se enfrió a rt. El producto se separó por filtración y se lavó con tolueno. El producto se secó a presión reducida.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46 (s, 9H), 1.93 (s, 2H), 3.23 (ddt, 1H), 3.33- 3.78 (m, 3H), 3.95- 4.38 (m, 3H), 9.91(s,1H).

Intermedio 4

25 (2S)-2-[[[(2S)-1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo

30 Ácido (2S)-4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-oxazepano-2-carboxílico (Intermedio 3, 7.9 g, 32.2 mmol) y (S)-2-amino-3-(4-yodofenilo) propanamida (9.0 g, 32.2 mmol, preparada según el procedimiento del documento WO 2009/074829, p.45) se adicionaron a T3P (25 g, 39.3 mmol, solución al 50% en DMF) en DMF (200 mL). Se adicionó TEA (25 mL, 180.3 mmol) y la reacción se agitó a rt, durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en EtOAc y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 2 M, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución de cloruro de sodio. Los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto base como un aceite de color amarillo espumoso (13.1 g, 79%) que se usó sin purificación adicional.

Intermedio 5

35 (2S)-2-[[[(1S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etil]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo

40 Se adicionó reactivo de Burgess (8.16 g, 34.27 mmol) a una solución de (2S)-2-[[[(2S)-1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (Intermedio 4, 8.86 g, 17.13 mmol) en DCM (740 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt, durante 24 horas, después de lo cual la reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron (cartucho separador de fases) y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25% en iso-hexano para proporcionar un aceite de color amarillo. La trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto base como un sólido de color blanco crema (6.05 g, 71%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66 (d, 2H), 6.98 (m, 3H), 5.06 (s, 1H), 4.22-3.92 (m, 3H), 3.70 (m, 0.5H), 3.54-3.20 (m, 2.5H), 3.09-2.89 (m, 3H), 1.88 (s, 2H), 1.42 (s, 9H).

45 Intermedio 6

(2S)-2-[[[(1S)-2-amino-2-oxo-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]etil]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo

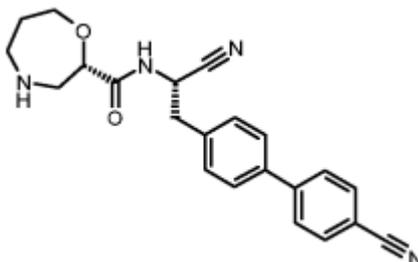
50 Se adicionaron Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (0.32 g, 1.26 mmol), acetato de potasio (0.28 g, 2.9 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (0.039 g, 5% mol) a una solución agitada de (2S)-2-[[[(2S)-1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (Intermedio 4, 0.5 g, 0.97 mmol) en DMSO seco (2.5 mL) bajo nitrógeno. La reacción se calentó a 85 °C, durante 5 h y se dejó reposar a rt, durante la noche. Se adicionó agua (15 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con cloruro de sodio saturado (20 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto base (0.3 g, 60%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.75 (d, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 2H), 3.51-3.42 (m,

1H), 3.12 (t, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.60 (s, 4H), 1.54-1.33 (m, 6H), 1.40-1.16 (m, 12H) (no se observaron tres protones intercambiables).

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

5 (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida



i) (2S)-2-[[[(1S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo

10 Se adicionaron 2-piridinol-1-óxido (0.155 g, 1.4 mmol), TEA (0.36 g, 3.6 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0.268 g, 1.4 mmol) a una solución de ácido (2S)-4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-oxazepano-2-carboxílico (Intermedio 3, 0.294 g, 1.2 mmol) en DCM (15 mL). Después de 20 min, se adicionó 4'-[(2S)-2-amino-2-cianoetil] bifenil-4-carbonitrilo (Intermedio 1, 0.296 g, 1.2 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h y se dejó reposar a rt, durante 18 h. La mezcla se calentó a 40 °C, durante 4 h antes de adicionar agua (15 mL). Después de 10 minutos, la DCM se secó (cartucho de separación de fases) y se evaporó a presión reducida. El aceite de color amarillo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto subbase (0.29 g, 52%). Usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

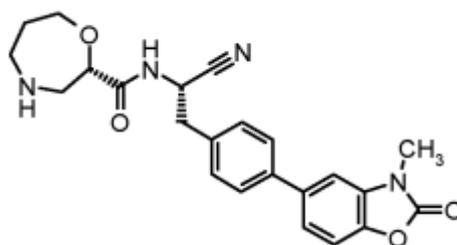
ii) (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

20 Se preparó según el procedimiento en el procedimiento A, etapa ii) usando (2S)-2-[[[(1S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco (60 mg, 28%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77-7.65 (m, 4H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 3H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.70 (ddd, 1H) (no se observó 1 protón intercambiable).

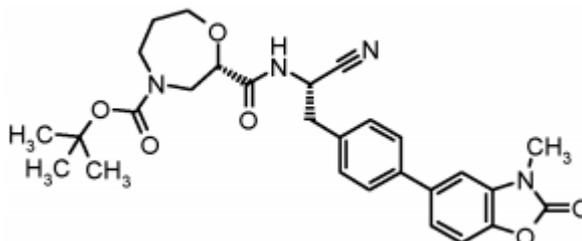
LCMS (10cm\_ESCI\_Fórmico\_MeCN) t<sub>R</sub> 2.57 (min) m/z 375 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 2

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida



25 i) (2S)-2-[[[(1S)-1-ciano-2[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil] carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo



Se adicionaron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (468 mg, 2.44 mmol) y 1-óxido de 2-piridinol (271 mg, 2.44 mmol) a una solución de ácido (2S)-4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-oxazepano-2-carboxílico (Intermedio 3, 490 mg, 2.0 mmol) en DCM (15 mL). La reacción se agitó a rt, durante 30 minutos antes de la adición de (2S)-2-amino-3-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil] propanonitrilo (Intermedio 2, 586 mg, 2.0 mmol) y DiPEA (1.79 mL, 10 mmol). La reacción se agitó a rt, durante 18 h antes de transferir a un embudo de separación. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 2 M, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera. El extracto orgánico se pasó a través de un separador de frita/fase hidrófobo y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-60% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto subbase como un aceite (457 mg, 44%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63-7.52 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.35-6.98 (m, 2H), 5.18 (t, 1H), 4.22-3.97 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 0.5H), 4.10-2.94 (m, 4.5H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.24-3.04 (m, 3H), 2.06-1.82 (m, 2H), 1.47 (s, 10H).

ii) (2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida

(2S)-2-(((1S)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil) carbamoil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (457 mg, 0.85 mmol) se disolvió en ácido fórmico (3 mL) y se calentó a 50 °C, durante 10 minutos en una placa de calentamiento de calentamiento previamente calentada. Después de este tiempo, la reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El extracto orgánico se pasó a través de un separador de frita/fase hidrófobo y se concentró a presión reducida. La espuma resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico (7 N) en DCM para proporcionar el compuesto base como material sólido (230 mg, 64%).

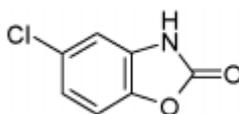
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59-7.51 (m, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 5.23-5.12 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.19-3.00 (m, 3H), 2.99-2.82 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable).

LCMS (10cm\_ESCI\_Fórmico\_MeCN) t<sub>R</sub> 2.48 (min) m/z 375 (MH<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 2 (síntesis alternativa)

(2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida

i) 5-cloro-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

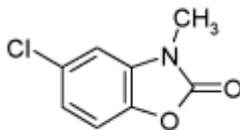


30 A una solución de 2-amino-4-clorofenol (400 g, 2.79 mol) en 2-MeTHF (6 L) se adicionó CDI (497 g, 3.07 mol) bajo N<sub>2</sub> (exotérmica 11.0 °C- 22.0 °C) La mezcla de reacción se calentó a reflujo, durante 1 h. La mezcla se enfrió a rt, se lavó con HCl 2 M (ac) (6 L), NaHCO<sub>3</sub> al 8% (ac) (6 L) y salmuera (3 L). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Esto dio el producto como un sólido de color marrón claro (456.1 g, 97% de rendimiento, pureza por LC > 99%).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.0-11.5 (br s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.12 (m, 2H).

35 LCMS (5cm\_ESCI, ácido fórmico acuoso\_metanol) t<sub>R</sub> 3.87 (min) m/z 169.8 (MH<sup>+</sup>).

ii) 5-cloro-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

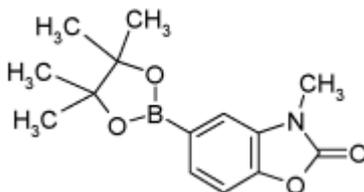


5 A una solución de 5-cloro-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (etapa i) (1111.8 g, 6.56 mol) en DMF (4.12 L) se le adicionó  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2136.4 g, 6.56 mol) manteniendo la temperatura entre 0-5 °C. Después se adicionó lentamente MeI (450 ml, 7.21 mol) manteniendo la temperatura entre 0- 5 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a rt y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a 0- 5 °C y se adicionó  $\text{H}_2\text{O}$  (4.12 L) lentamente. La mezcla de reacción se calentó luego a rt y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con agua (4 x 980 mL). La torta del filtro se secó a vacío a 55 °C, durante la noche (1149.9 g, 96% de rendimiento, pureza por LC > 99%,  $\text{H}_2\text{O}$ : (Karl Fischer) 0.1%).

$^1\text{H}$  RMN (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 3.35 (s, 3H).

10 LCMS (5cm\_ESCI\_ácido fórmico acuoso\_metanol)  $t_R$  4.13 (min) m/z 183.8 ( $\text{M}^+$ ).

iii) 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona

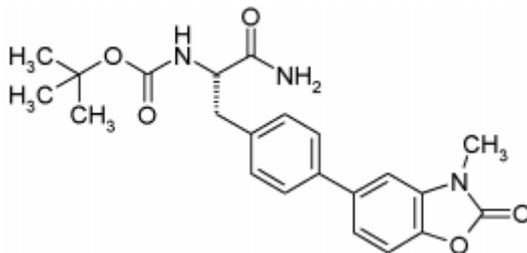


15 Una solución de 5-cloro-3-metil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (etapa ii) (350 g, 1.91 mol),  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (581.0 g, 2.29 mol) y KOAc (561.3 g, 5.72 mol) se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{N}_2$  (x3). Se adicionaron  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (12.9 g, 57.2 mmol) y XPhos (54.6 g, 114 mmol) y la mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{N}_2$  (x3). La mezcla se calentó a 75 °C. Se observó una gran exotérmica a ~70 °C que calentó la mezcla a reflujo (100 °C). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h sin calentamiento. El análisis por HPLC indicó que quedaba un 2.5% del material de partida, por lo que la mezcla se calentó a 85 °C, durante 1 h. En esta etapa, no se observaron más cambios. Se adicionaron porciones adicionales de  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (14.6 g, 57.2 mmol), KOAc (5.7 g, 57.2 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (12.9 g, 57.2 mmol) y XPhos (27.3 g, 57.2 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 75 °C. El análisis por HPLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla se enfrió a rt, se filtró a través de una almohadilla de Celite (501 g) y la torta se lavó con EtOAc (2240 mL). El filtrado se combinó con otros dos lotes preparados de la misma manera (2 x 350 g) y se evaporó. Esto dio 1865.1 g del producto como un sólido de color gris (97% de rendimiento, 90.0% de pureza por LC, 82±2% de pureza por ensayo de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) frente a TCNB).

25  $^1\text{H}$  RMN (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.40-7.50 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

LCMS (5cm\_ESCI\_ácido fórmico acuoso\_metanol\_)  $t_R$  4.91 (min) m/z 276.1 ( $\text{MH}^+$ ).

iv)  $N\alpha$ -(tert-butoxicarbonil)-4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-L-fenilalaninamida



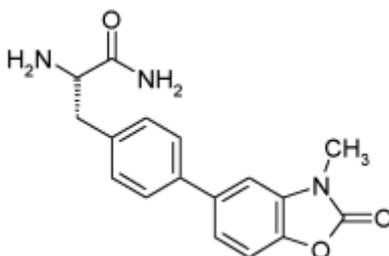
30 A una suspensión de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (etapa iii) (859 g, 700 g de activo, 2.544 mol) y (S)-1-carbamoil-2-(4-yodofenil)etilcarbomato de tert-butilo (preparado según el procedimiento del documento WO 2009/074829 p.47), (903 g, 2,313 mol) en dioxano (4.1 L) se le adicionó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  2 M (2.3 L). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{N}_2$  (x3). Se adicionó  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  DCM (28.33 g, 0.0347 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C, durante 3 h. La mezcla se enfrió a rt y se diluyó con agua (6.4 L). La suspensión se agitó a rt, durante la noche; el sólido se separó por filtración y se lavó con agua (3x1 L). El producto se secó a 45

°C, durante 3 días (1269,1 g, rendimiento 133% - por <sup>1</sup>H RMN contiene impurezas relacionadas con pinacol y dioxano, LC 94.3% puro, H<sub>2</sub>O: (Karl Fischer) 3.35%).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.62-7.34 (m, 7H), 7.04 (brs, 2H), 6.86 (d, 1H) 4.12 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.00 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H), 1.30 (s, 9H).

5 LCMS (5cm\_ESI\_Agua\_MeCN) t<sub>R</sub> 4.51 (min) m/z 312 (MH<sup>+</sup>).

v) 4-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-L-fenilalaninamida

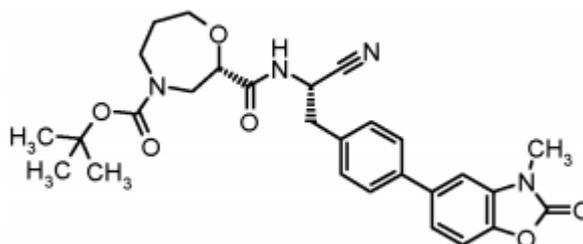


10 A una suspensión muy viscosa de N $\alpha$ -(tert-butoxicarbonil)-4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-L-fenilalaninamida (etapa iv)) (1269 g, 952 g activos asumieron 100% de conversión en la etapa iv), 2.3138 mol) en DCM (2.1 L) bajo N<sub>2</sub> se le adicionaron gota a gota HCl 4.1 M en dioxano (2.7 L, 11.06 mol) durante 1 h manteniendo la temperatura a ~ 15 °C (la suspensión se volvió más móvil después de la adición de aproximadamente 0.5 L de HCl 4.1 M dioxano). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con agua (5.6 L) y se agitó durante 30 minutos a rt. La mezcla se filtró luego a través de una almohadilla de Celite (500 g) para eliminar el material no disuelto- filtración muy lenta; el Celite fue revisado por LC para su producto. La almohadilla se lavó con agua (400 mL). Las capas DCM/dioxano-agua se separaron. La capa acuosa se enfrió a ~ 5 °C y se adicionó NH<sub>3</sub> al 35% (ac) (700 mL) lentamente para alcanzar un pH = 9-10. La suspensión se agitó durante la noche, luego el producto se separó por filtración y se lavó con agua (3 x 400 mL). El producto se secó a 45 °C a vacío durante 2 días (sólido de color blanco, 489.4 g, 68% de rendimiento en dos etapas, 99.4% puro por LC, > 99% EP, 98±2% puro por ensayo <sup>1</sup>H RMN frente a TCNB en DMSO, H<sub>2</sub>O: (Karl Fischer) 0.92%).

20 <sup>1</sup>H RMN (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.59-7.30 (m, 7H), 6.98 (brs, 1H), 3.36 (m, 4H), 2.95 (dd, 1H), 2.67 (dd, 1H) 1.86 (brs, 2H).

LCMS (5cm\_ESI\_Agua\_MeCN) t<sub>R</sub> 2.76 (min) m/z 312 (MH<sup>+</sup>).

vi) (2S)-2-(((1S)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil} carbamoil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo



25 A una solución de 4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-L-fenilalaninamida (etapa v)) (756 g, activo 733 g, 2.354 mol) y ácido (2S)-4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-oxazepano-2-carboxílico (577 g, 2,354) (Intermedio 3) en DMF (3 L) se adicionó DiPEA (1230 ml, 7.062 mol) bajo N<sub>2</sub>. Se adicionó T3P en DMF (50% p/p, 1924 ml, 3.296 mol) gota a gota durante 1.5 h manteniendo la temperatura <25 °C. Después de 30 minutos, la verificación de terminación por LC indicó la finalización de la reacción de acoplamiento. Luego se adicionó DiPEA (1230 ml, 7.062 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Se adicionó T3P en DMF (50% p/p, 3986 ml, 6.827 moles) en porciones durante 1 h (no se observó exoterma). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C, durante 4 h y luego a rt, durante la noche. La mezcla se enfrió a 10 °C, se diluyó con 2-MeTHF (4 L) y agua (5.6 L, exotérmico). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2-MeTHF (2 x 4 L). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Esto entregó el producto como un sólido de color marrón claro con 98% de rendimiento (1242 g (1205 g activo), rendimiento corregido 98%, pureza por LC 98.4%, ensayo de <sup>1</sup>H RMN frente a TCNB 97±2%, principales impurezas por <sup>1</sup>H RMN: 2-MeTHF 1.9 %, DMF 0.6%).

vii) (2S)-N-((1S)-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida

- Una solución de (2S)-2-(((1S)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol)-5-il]fenil]etil} carbamoi)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (etapa vi) (1776 g, 1671 g activo, 3.210 mol) en ácido fórmico/agua (4.2 L/440 ml) fue agitado en un buchi a 35-37 °C bajo presión reducida (300-500 mbar). Después de 3 h, la verificación de terminación de LCMS indicó 93.95% del producto y 0.5% del material de partida. La mezcla se concentró (4 h) para dar un residuo oleoso. El residuo se disolvió en agua (4.4 L) y se lavó con TBME (2.2 L). La capa acuosa se agitó vigorosamente y se trató con NH<sub>3</sub> (ac) (1.8 L) a <25 °C para alcanzar un pH = 9-10. La mezcla se agitó a rt, durante 3 h. El sólido se separó por filtración y se lavó con agua (3 x 1 L). La torta del filtro se secó a 45 °C, durante la noche. Esto dio el producto como un sólido de color marrón pálido (1498 g, 1333 g activo, LC 91.5%, ensayo <sup>1</sup>H RMN frente a TCNB 89±2%, H<sub>2</sub>O: (Karl Fischer) 4.63%).
- 5 El producto en bruto se recristalizó en EtOH/H<sub>2</sub>O en dos lotes (2 x 747 g).
- Lote A: El producto en bruto (747 g) se disolvió en EtOH (8 L) a reflujo bajo N<sub>2</sub>. Se adicionó agua (1.6 L) lentamente. La mezcla se filtró en caliente (65 °C) para eliminar partículas negras (temperatura del filtrado 50 °C) y luego se agitó a 40 °C, durante la noche. La suspensión se enfrió a 10 °C, durante 4 h y se mantuvo a esa temperatura durante 3 h. El producto se separó por filtración y se lavó con EtOH/H<sub>2</sub>O (8: 2, 3 x 500 mL) y luego con agua (3 x 500 mL). La torta del filtro se secó a 45 °C, durante la noche (473 g, 97.7% de pureza por LC, nivel de Pd 71.4 ppm).
- 15 El lote B dio 436 g del producto (95.8% puro por LC, nivel de Pd 65.8 ppm).
- Los licores de ambos lotes se combinaron y se concentraron a ~ 8 L. Los licores se dejaron durante la noche a rt. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con EtOH/H<sub>2</sub>O (8:2, 3 x 400 mL) y luego con agua (3 x 400 mL). El producto se secó a 45 °C, durante la noche. Esto dio 88 g adicionales del producto (pureza por LC 95.0%).
- 20 Los productos (pureza LC de la mezcla 95.69%) se recristalizaron de EtOH/H<sub>2</sub>O en dos lotes (Lote C: 520 g, Lote D: 520 g).
- Lote C: El producto en bruto (520 g) se disolvió en EtOH (6.24 L) a reflujo bajo N<sub>2</sub>. Se adicionó agua (1248 mL) lentamente. La mezcla se dejó enfriar a 40 °C (3 h), se sembró con 0.5 g del compuesto base y se agitó a 40 °C, durante 10 h. La mezcla se enfrió luego a 26 °C, durante 7 h. La suspensión resultante se enfrió a 10 °C y se agitó a esa temperatura durante 6 h. El producto se separó por filtración, se lavó con EtOH/agua (8: 2, 3 x 500 mL) y agua (3 x 500 mL). La torta del filtro se secó a 45 °C, durante 2 d. El producto se obtuvo como un sólido de color gris (418 g, rendimiento ~ 56%, pureza por LCMS 97.5%, LC quiral 100%, ensayo <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) frente a TCNB 100 ± 2%).
- 25 Lote D: 418 g, rendimiento ~56%, pureza por LCMS 97.5%, LC quiral 100%, <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) ensayo frente a TCNB 100 ± 2%
- 30 El producto se mezcló con el material de una reacción a escala intermedia realizada de la misma manera y se volvieron a analizar (968 g, pureza por LC 98.04%, LC quiral 100%, ensayo de <sup>1</sup>H RMN frente a TCNB 99 ± 2%, 0.35% de EtOH por <sup>1</sup>H RMN, H<sub>2</sub>O: (Karl Fischer) 4.58%, Pd 57.6 ppm, XRPD (difracción de rayos X en polvo) forma A.

Tabla 1. Cinco picos de mayor intensidad del ejemplo 2, forma A

° 2-theta	Intensidad relativa
12.2	str
14.3	str
16.2	str
19.1	med
20.6	vs

35

Tabla 2. Diez picos de mayor intensidad del ejemplo 2, forma A

° 2-theta	Intensidad relativa
8.9	w
12.2	str

14.3	str
16.2	med
17.9	vw
19.1	med
20.6	vs
25.0	w
28.9	w
34.7	w

Ejemplo 2, preparación de la forma B cristalina

- 5 (2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida, la forma A (5 g), preparada mediante el procedimiento descrito anteriormente, se cargó en un recipiente de reacción. Se adicionó acetona (35 mL) y la mezcla se calentó a 60-65 °C en un bloque de calentamiento. La solución resultante se dejó enfriar a rt desconectando el bloque de calentamiento. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se secó en un horno de vacío a 40 °C y  $\leq 600$  600 mbar durante la noche. XRPD (difracción de rayos X en polvo), forma B.

Tabla 3. Cinco picos de mayor intensidad del ejemplo 2, forma B

° 2-theta	Intensidad relativa
12.3	str
14.3	str
15.6	vs
16.3	str
17.2	str

Tabla 4. Diez picos de mayor intensidad del ejemplo 2, forma B

° 2-theta	Intensidad relativa
12.3	str
14.3	str
15.6	vs
16.3	str
17.2	str
18.3	med
18.5	med
19.7	med
21.2	w
23.6	w

Ejemplo 2, preparación de la forma C cristalina

- 5 (2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida, la forma A (50 mg), preparada mediante el procedimiento descrito anteriormente, se cargó en un vial de centelleo de 1.5 ml. Se adicionó propan-2-ol (1 mL) y la mezcla se colocó en un agitador orbital equipado con un bloque de calentamiento a 500 rpm y aproximadamente a 40 °C, durante 1 día. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se secó. XRPD (difracción de rayos X en polvo), forma C.

Tabla 5. Cinco picos de mayor intensidad del ejemplo 2, forma C

° 2-theta	Intensidad relativa
9.0	vs
14.0	med
16.0	str
16.4	str
21.0	str

Tabla 6. Diez picos de mayor intensidad del ejemplo 2, forma C

° 2-theta	Intensidad relativa
7.8	w
9.0	vs
14.0	med
14.4	med
16.0	str
16.4	vs
17.9	w
18.9	med
19.6	w
21.0	med

## Ejemplo 2, preparación de sal de xinafoato, forma cristalina A

- 10 (2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida, la forma A (100 mg), preparada mediante el procedimiento descrito anteriormente, se cargó en un vial de centelleo de 1.5 ml. Aproximadamente se adicionaron 48 mg de ácido 1-hidroxi-2-naftoico. Posteriormente, se adicionaron 1.5 mL de ACN y 0.03 mL de agua y la mezcla se agitó a rt, durante aproximadamente 6 h usando una barra de agitación magnética. El vial se cerró durante la agitación. La suspensión resultante se centrifugó a 7500 rpm durante 5 minutos
- 15 y el sobrenadante se eliminó con una pipeta Pasteur. El residuo sólido húmedo se secó en un horno de vacío a 30 °C y 30 mbar durante aproximadamente 60 h. XRPD (difracción de rayos X en polvo), sal de xinafoato de la forma A.

Tabla 7. Cinco picos de mayor intensidad del ejemplo 2, sal de xinafoato de la forma A cristalina

° 2-theta	Intensidad relativa
7.4	vs
12.5	med

13.0	str
15.1	vs
15.5	str

Tabla 8. Diez picos de mayor intensidad del ejemplo 2, sal de xinafoato de forma A cristalina

° 2-theta	Intensidad relativa
7.4	vs
10.2	med
12.5	med
13.0	str
13.6	med
14.8	med
15.1	vs
15.5	str
15.7	med
17.9	med

Ejemplo 2, preparación de sal R-mandalato, forma cristalina A

- 5 (2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida, la forma A (120 mg), preparada mediante el procedimiento descrito anteriormente, se cargó en un vial de centelleo de 1.5 mL. Se adicionaron aproximadamente 45 mg de ácido R(-)-mandélico. Posteriormente, se adicionaron 1.5 mL de ACN y 0.04 mL de agua y la mezcla se agitó a rt, durante aproximadamente 6 h usando una barra de agitación magnética. El vial se cerró durante la agitación. La suspensión resultante se centrifugó a 7500 rpm durante 5 minutos y el sobrenadante se eliminó con una pipeta Pasteur. El residuo sólido húmedo se secó en un horno de vacío a 30 °C y 30 mbar durante aproximadamente 60 h. XRPD (difracción de rayos X en polvo), sal de R-mandelato de la forma A.

Tabla 9. Cinco picos de mayor intensidad del ejemplo 2, sal de R-mandelato de forma A cristalina

° 2-theta	Intensidad relativa
13.0	med
14.5	med
15.5	vs
17.0	med
21.4	med

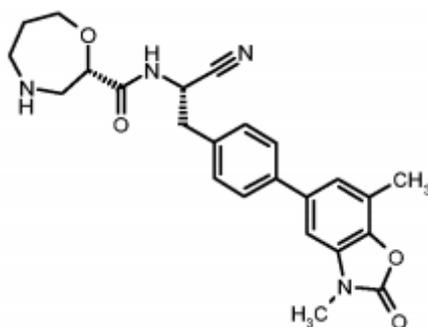
Tabla 10. Diez picos de mayor intensidad del ejemplo 2, sal de R-mandelato de la forma A cristalina

° 2-theta	Intensidad relativa
8.0	w
13.0	med

14.5	med
15.5	vs
15.7	w
15.9	med
17.0	med
18.2	w
18.7	w
21.4	med

## Ejemplo 3 (procedimiento A)

(2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida



- 5 i) tert-Butil (2S)-2-(((1S)-1-ciano-2-[4-(3,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil) carbamoil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato

5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3,7-dimetil-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona (éster boronato 1, 154 mg, 0.56 mmol) y (2S)-2-(((1S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etil)carbamoil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (Intermedio 5, 266 mg, 0.53 mmol) se disolvieron en ACN (13 mL) y agua (0.5 mL). Se adicionó carbonato de potasio (110 mg, 0.80 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 20 minutos antes de la adición de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (43 mg, 0.053 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 90 min. Después de este tiempo, la reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-80% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto subbase como un sólido de color marrón claro (242 mg, 85%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.55 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.16-7.02 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.17-4.00 (m, 3H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.53-3.36 (m, 3H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.95 (d, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.94-0.87 (m, 2H).

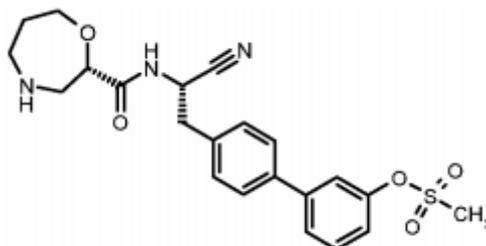
- 15 ii) (2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida

20 (2S)-2-(((1S)-1-ciano-2-[4-(3,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil)carbamoil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (240 mg, 0.45 mmol) se disolvió en ácido fórmico (3 mL) y se calentó a 50 °C, durante 10 min en una placa de calentamiento agitación precalentada. Después de este tiempo, la reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El extracto orgánico se secó (cartucho separador de fases) y se concentró a presión reducida. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-2% de amoniaco metanólico (7 N) en DCM para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco (54 mg, 27%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.62 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.38 (d, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.03 (q, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.73 (ddd, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.24-3.13 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.38 (s, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable).

LCMS (10cm\_ESCI\_Fórmico\_MeCN) t<sub>R</sub> 2.58 (min) m/z 435 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo de referencia 4 (procedimiento B)

- 30 4'-[(2S)-2-Ciano-2-(((2S)-1,4-oxazepan-2-ilcarbonil) amino) etil] bifenil-3-il metanosulfonato



i) tert-Butil (2S)-2-[[[(2S)-1-amino-3-{3'-(metilsulfonyl) oxil} bifeníl-4-il]-1-oxopropan-2-il]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato

Una suspensión de (2S)-2-[[[(1S)-2-amino-2-oxo-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]etil]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo, 2-((2S)-1-amino-1-oxo-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propan-2-il]carbamoil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (Intermedio 6, 0.21 g, 0.4 mmol), (3-yodofenil) metanosulfonato (0.13 g, 0.44 mmol) y carbonato de potasio (0.16 g, 1.2 mmol) en ACN (30 mL) y agua (1.2 mL) se desgasificaron en nitrógeno, durante 10 minutos. Se adicionó complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (0.032 g, 10% mol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 120 minutos. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con agua (20 mL) y DCM (25 mL). El DCM se secó (cartucho de separación de fases) y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto subbase como un vidrio de color marrón oscuro (0.24 g, > 100%).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54-7.43 (m, 5H), 7.35-7.19 (m, 3H), 5.58 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.21-3.94 (m, 3H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 3H), 3.23-3.14 (m, 4H), 2.80 (s, 1H), 2.20-1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H) (tres protones intercambiables no observados).

ii) (2S)-2-[[[(1S)-1-ciano-2-{3'-[(metilsulfonyl) oxil] bifeníl-4-il} etil]carbamoil] 1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo

Se adicionó reactivo de Burgess (0.11 g, 0.046 mmol) a una solución agitada de (2S)-2-[[[(2S)-1-amino-3-{3'-[(metilsulfonyl) oxil] bifeníl-4-il]-1-oxopropan-2-il]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (0.24 g) en DCM (20 mL). Después de 3 días, se adicionó reactivo adicional (0.11 g, 0.046 mmol) y se continuó la agitación durante 6 h. La reacción se dejó reposar durante la noche antes de lavar con agua (20 mL). El extracto orgánico se secó (cartucho de separación de fases) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0- 100% de EtOAc en iso-hexano para dar el compuesto subbase como un vidrio incoloro (0.18 g, 83% en dos etapas).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61-7.45 (m, 5H), 7.38 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.20-3.99 (m, 2H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.57-3.37 (m, 3H), 3.49-2.85 (m, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.57 (s, 1H), 1.51-1.35 (m, 9H), 1.33 (s, 1H) (no se observó un protón intercambiable).

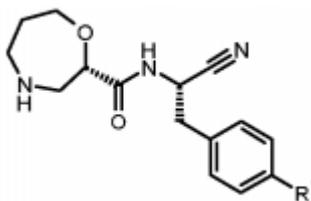
iii) 4'-[(2S)-2-Ciano-2-[[[(2S)-1,4-oxazepan-2-il]carbamoil] amino] etil] bifeníl-3-il metanosulfonato

Una solución de (2S)-2-[[[(1S)-1-ciano-2-{3'-[(metilsulfonyl) oxil] bifeníl-4-il} etil]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (0.18 g, 0.33 mmol) en ácido fórmico (3 mL), se calentó a 50 °C, durante 15 min. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se agitó con bicarbonato de sodio saturado (30 mL). Las capas se separaron y el extracto orgánico se secó (cartucho de separación de fases) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con amoníaco metanólico 7 N al 2% en DCM. El sólido resultante que se recristalizó en 1: 1 de diisopropiléter: EtOAc para proporcionar el compuesto base como un sólido incoloro (50 mg, 34%).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61-7.46 (m, 5H), 7.40 (dd, 2H), 7.38-7.18 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.23-5.12 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 4H), 3.07-2.81 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H) (no se observaron dos protones intercambiables).

LCMS (10 cm\_ESCI\_Bicarb\_MeCN) tR 2,75 (min) m/z 444 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplos 10, 12, 14-16, 19, 26-29 y Ejemplos de referencia 5-9, 11, 13, 17, 18, 20-25 y 30-33.

Los siguientes compuestos se prepararon usando los métodos e intermedios mencionados anteriormente:



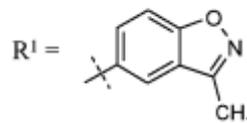
## Ejemplo 5

(2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-1,2-benzoxazol-5-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: comercial

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.79-7.75 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.43 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.21 (dt, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.99 (dt, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 2.96 (dt, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 405

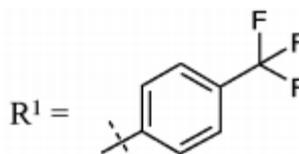
## Ejemplo 6

(2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: comercial

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74-7.64 (m, 4H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.21 (dt, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.98 (dt, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.16 (d, 2H), 3.07-2.80 (m, 3H), 1.92-1.76 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 418

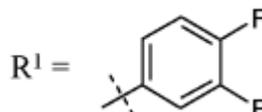
## Ejemplo 7

(2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-(3',4'-difluorobifenil-4-il)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: comercial

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54-7.49 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.48-7.05 (m, 3H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.09 (dd, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 386

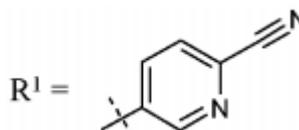
## Ejemplo 8

(2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(6-cianopiridin-3-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: comercial

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.10 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.38-8.33 (m, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 7.81 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.85 (ddd, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.33-3.18 (m, 3H), 3.02 (dd, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 376

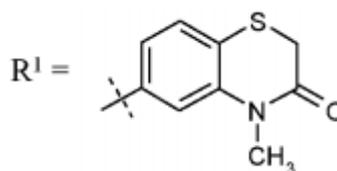
## Ejemplo 9

(2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il)fenil]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 20

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60-7.53 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.31 (dd, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 451

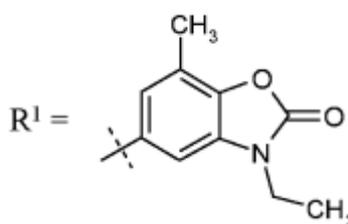
Ejemplo 10

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3-etil-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 4

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.19 (dt, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.04-3.90 (m, 3H), 3.75 (ddd, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H), 2.96 (dt, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.41 (t, 3H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 449

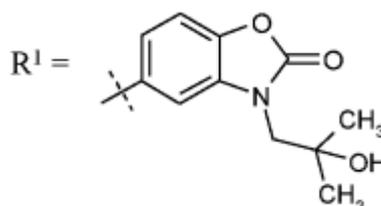
Ejemplo 11

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 5

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53-7.46 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.20-7.11 (m, 3H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 3H), 3.75 (ddd, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.15-3.10 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.63 (s, 6H) (no se observaron dos protones intercambiables). m/z: 479

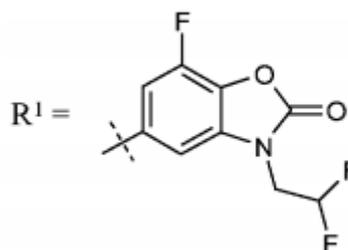
Ejemplo 12

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(2,2-difluoroetil)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 7

Intermedio: 5



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.62 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.42 (d, 2H), 6.59-6.29 (m, 1H), 5.04 (q, 1H), 4.42 (td, 2H), 4.00 (dd, 1H), 3.85 (ddd, 1H), 3.72 (ddd, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 489

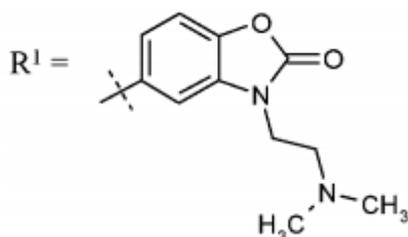
## Ejemplo 13

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-(4-{3-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il}fenil)etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 8

Intermedio: 5



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.57-7.50 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 5.20 (dt, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 3H), 3.75 (ddd, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.71 (t, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.89-1.78 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 478

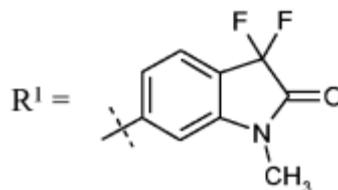
## Ejemplo 14

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 9

Intermedio: 5



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (dd, 3H), 7.44 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.21 (dd, 1H), 4.11 (dd, 1H), 4.00 (dt, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 4H), 3.16 (d, 2H), 3.05 (dd, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 455

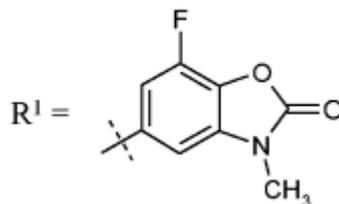
## Ejemplo 15

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(7-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 6

Intermedio: 5



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.62 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (t, 3H), 5.04 (q, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.39-3.10 (m, 4H), 3.03 (d, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.73 (s, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 439

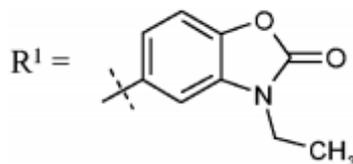
## Ejemplo 16

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 3

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58-7.51 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.20 (dt, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.04-3.90 (m, 3H), 3.75 (ddd, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H), 2.96 (dt, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.42 (t, 3H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 435

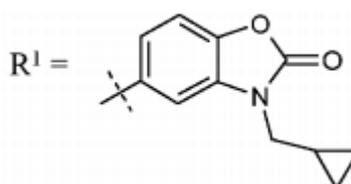
Ejemplo 17

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-{4-[3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil}etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 10

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57-7.50 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 4H), 5.20 (dt, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.99 (dt, 1H), 3.79-3.70 (m, 3H), 3.31 (dd, 1H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 2.96 (dt, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 1H), 0.66-0.59 (m, 2H), 0.50-0.44 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 461

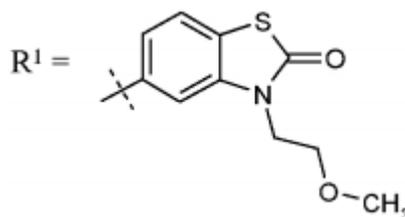
Ejemplo 18

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-{4-[3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-5-il]fenil}etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 11

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.21 (d, 1H), 5.21 (dt, 1H), 4.19 (t, 2H), 4.10 (dd, 1H), 3.99 (dt, 1H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.43-3.21 (m, 4H), 3.23-3.09 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 3.00-2.82 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 481

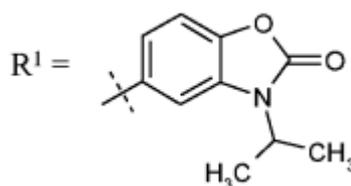
Ejemplo 19

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-{4-[2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil}etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 12

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61-7.51 (m, 2H), 7.40 (dd, 2H), 7.30-7.24 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 5.24-5.14 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 2.99-2.82 (m, 2H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.59 (d, 6H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 449

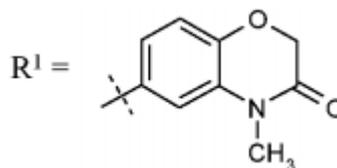
## Ejemplo 20

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 13

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.54 (d, 2H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.23-5.13 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.99-2.82 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 435

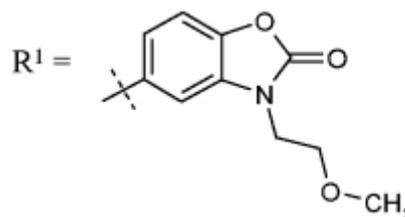
## Ejemplo 21

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-{4-[3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 21

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60-7.51 (m, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.34-7.24 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 5.23-5.14 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 4H), 3.81-3.70 (m, 3H), 3.43-3.20 (m, 4H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H), 2.99-2.82 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 465

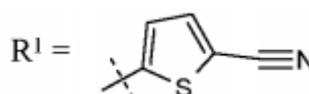
## Ejemplo 22

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(5-cianotiofen-2-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: comercial

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61-7.56 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.19 (dt, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.99 (dt, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.13 (d, 2H), 3.07-2.81 (m, 3H), 1.91-1.76 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 381

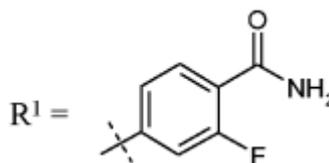
## Ejemplo 23

(2S)-N-[(1S)-2-(4'-Carbamoil-3'-fluorobifenil-4-il)-1-cianoetil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: comercial

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.65-8.58 (m, 1H), 7.78-7.69 (m, 4H), 7.67-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, 2H), 5.09-4.99 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.84 (ddd, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.02 (dd, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.63-2.49 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 411

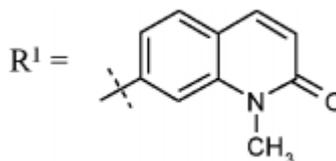
## Ejemplo 24

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 14

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71 (d, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (dd, 3H), 7.21 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 4H), 3.32 (dd, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), (no se observó un protón intercambiable). m/z: 431

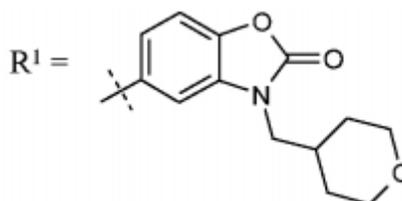
## Ejemplo 25

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[2-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 15

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (t, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.03-3.96 (m, 3H), 3.80-3.72 (m, 3H), 3.40-3.27 (m, 3H), 3.17-3.13 (m, 2H), 3.07-2.83 (m, 3H), 2.19 (ddd, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 3H), (un protón bajo el pico de agua y no se observó un protón intercambiable). m/z: 505

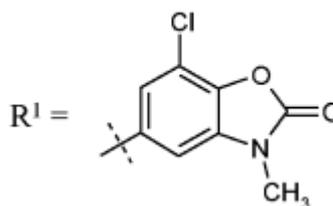
## Ejemplo 26

(2S)-N-[(1S)-2-[4-(7-Cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]-1-cianoetil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 16

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56-7.52 (m, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.20 (dt, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.00 (dt, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H), 3.16-3.12 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H), 3.00-2.84 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.25 (s, 1H). m/z: 455

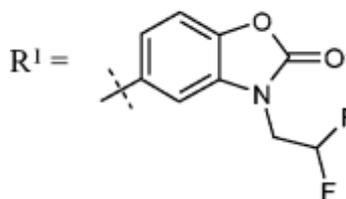
## Ejemplo 27

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 17

Intermedio: 5



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.54 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.28-5.95 (m, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 4.10 (dd, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H), 3.00-2.82 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 471

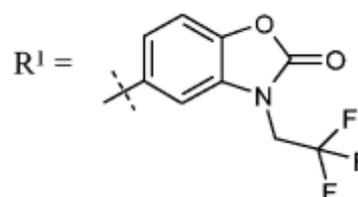
Ejemplo 28

(2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 18

Intermedio: 5



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.56-7.49 (m, 2H), 7.45-7.29 (m, 4H), 7.24-7.15 (m, 2H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.47 (q, 2H), 4.10 (dd, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H), 3.00-2.82 (no se observó protón intercambiable). m/z: 489 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 489

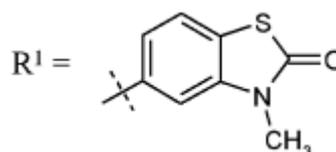
Ejemplo 29

(2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: 19

Intermedio: 5



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59 (d, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 2H), 5.21 (dt, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.99 (dt, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H), 3.17-3.12 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 437

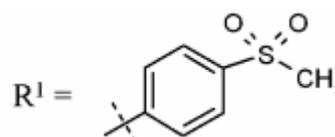
Ejemplo 30

(2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento B

Yoduro de arilo: comercial

Intermedio 6



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.44 (dd, 2H), 7.29-7.16 (m, 1H), 5.25-5.13 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.77 (dtd, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.17 (t, 2H), 3.14-2.97 (m, 2H), 3.00-2.82 (m, 6H), 1.91-1.77 (m, 1H). m/z: 428

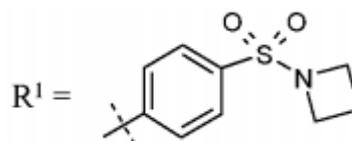
Ejemplo 31

(2S)-N-((1S)-2-[4'-(Azetidín-1-il)fenil]-1-cianoetil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento B

Yoduro de arilo: comercial

Intermedio: 6



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.44 (dd, 2H), 7.31-7.14 (m, 1H), 5.25-5.12 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.86-3.69 (m, 5H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.24-3.10 (m, 2H), 3.10-2.84 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 469

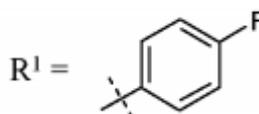
Ejemplo 32

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: comercial

Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56-7.51 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.21-7.08 (m, 3H), 5.20 (dt, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.98 (dt, 1H), 3.74 (ddd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.13 (d, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.98-2.81 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable). m/z: 368

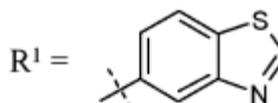
Ejemplo 33

(2S)-N-[(1S)-2-[4-(1,3-Benzotiazol-5-il)fenil]-1-cianoetil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento A

Éster boronato: comercial

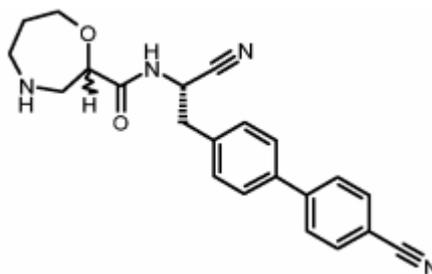
Intermedio: 5



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.43 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 3H), 7.41 (d, 2H), 5.08-4.98 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.84 (ddd, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 2H), 3.02 (dd, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 3H), 1.79-1.64 (m, 2H). m/z: 407

Ejemplo de referencia 34

Mezcla diastereomérica de (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida y (2R)-N-[(1S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida



5

i) 2-[[[(1S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo

10

Se adicionaron ácido rac-4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-oxazepano-2-carboxílico (248 mg, 1.01 mmol) y 4'-[(2S)-2-amino-2-cianoetil] bifenilo-4-carbonitrilo (Intermedio 1, 1200 mg, 0.81 mmol) a T3P (700 mg, solución al 50% en DMF) en DMF (2 mL). Se adicionó TEA (640 µL, 4.54 mmol) y la reacción se agitó a rt, durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en EtOAc y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 2 M, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución de cloruro de sodio. Los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto subbase como un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

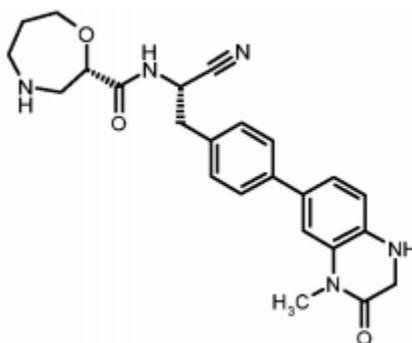
ii) Mezcla diastereomérica de (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida y (2R)-N-[(1S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

Se preparó según el procedimiento en el procedimiento A, etapa ii) usando 2-[[[(1S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]carbamoil]-1,4 oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco (150 mg, 50% en dos etapas). El compuesto aislado era una mezcla de dos diastereómeros, que no se separaron. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.75-7.64 (m, 4H), 7.59 (dd, 2H), 7.43 (dd, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 5.25-5.11 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.33 (ddd, 1H), 3.25-3.09 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H) (no se observó un protón intercambiable).

LCMS (10cm\_ESCI\_Fórmico\_MeCN) t<sub>R</sub> 2.58 (min) m/z 375 (MH<sup>+</sup>).

10 Ejemplo de referencia 35

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(4-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida



i) (2S)-2-[[[(2S)-1-amino-3-[4-(4-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)fenil]-1-oxopropan-2-il] carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo

15 Se disolvieron 7-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metilquinoxalin-2 (1H)-ona (éster boronato 2, 100 mg, 0.37 mmol) y (2S)-2-[[[(2S)-1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (Intermedio 4, 182 mg, 0.35 mmol) en ACN (9 mL) y agua (0.4 mL). La mezcla de reacción se desgasificó en nitrógeno, durante 30 minutos antes de la adición de carbonato de potasio (73 mg, 0.,53 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (29 mg, 0.035 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 8% en EtOAc para proporcionar el compuesto subbase como un aceite de color marrón (192 mg, 100%). Usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

ii) (2S)-2-[[[(2S)-1-ciano-2-[4-(4-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)fenil]etil] carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo

25 Se adicionó reactivo de Burgess (167 mg, 0.,70 mmol) a una solución de (2S)-2-[[[(2S)-1-amino-3-[4-(4-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)fenil]-1-oxopropan-2-il] carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (192 mg, 0.35 mmol) en DCM (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt, durante 24 h. Después de ese tiempo, la reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron (cartucho separador de fases) y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 65% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar un aceite de color amarillo. La trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto subbase como un aceite (101 mg, 54%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 5.25-5.12 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.54-3.49 (m, 3H), 3.28-3.19 (m, 3H), 2.05-1.89 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

iii) (2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(4-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)fenil]etil]-1,4-oxazepano-2-carboxamida

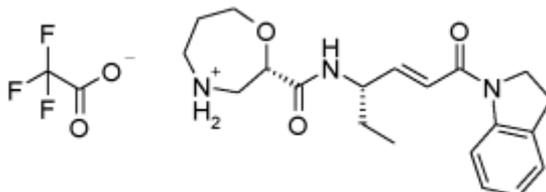
35 (2S)-2-[[[(1S)-1-ciano-2-[4-(4-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)fenil]etil] carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (101 mg, 0.19 mmol) se disolvió en ácido fórmico (2 mL) y se calentó a 50 °C, durante 10 minutos en una placa de calentamiento de agitador precalentada. Después de este tiempo, la reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El extracto orgánico se pasó a través de un separador de frita/fase hidrófobo y se concentró a presión reducida. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-2% de amoniaco metanólico (7 N) en DCM para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo (65 mg, 80%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 5.22 (dt, 1H), 4.11 (dd, 1H), 4.00 (dt, 1H), 3.75 (m, 5H), 3.32 (dd, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 1.89-

1.81 (m, 2H) (no se observaron dos protones intercambiables). LCMS (10cm\_ESCI\_Fórmico\_MeCN)  $t_R$  2.38 (min) m/z 432 (MH<sup>+</sup>).

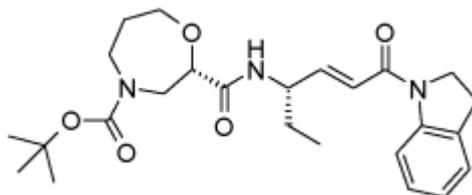
Ejemplo de referencia 36

(2S)-2-[(3S, 4E)-6-(2,3-Dihidro-1H-indol-1-il)-6-oxohex-4-en-3-il]-1,4-oxazepano-2-carboxamida trifluoroacetato



5

i) (2S)-2-[(3S, 4E)-6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-6-oxohex-4-en-3-il]carbamoil }-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo

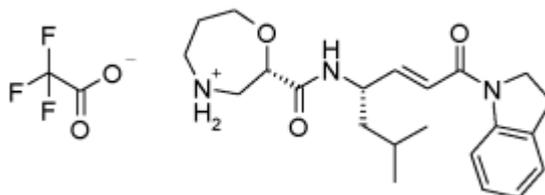


10 Se adicionó HATU (2.33 g, 6.12 mmol) a ácido (2S)-4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-oxazepano-2-carboxílico (Intermedio 3, 1.25 g, 5.10 mmol), [(1S, 2E)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-etil-4-oxo-buten-1-il] amina trifluoroacetato (Intermedio 6 en el documento WO2012109415, 1.76 g, 5.10 mmol) y DiPEA (4.45 ml, 25.5 mmol) en DCM (25 mL) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt, durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 0.1M (100 mL), NaHCO<sub>3</sub> acuoso (100 mL) y salmuera saturada (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto subbase (1.50 g, 64%). LC-EM m/z 358 (M-Boc<sup>+</sup> H<sup>+</sup>). Una muestra del producto en bruto (190 mg, 0.42 mmol) se purificó por HPLC quiral preparativa en una columna CHIRALPAK IC-3, eluyendo isocráticamente con EtOH al 50% en hexano como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto subbase (180 mg, 95%) como un aceite incoloro. LC-EM m/z 358 (M-Boc<sup>+</sup>H<sup>+</sup>).

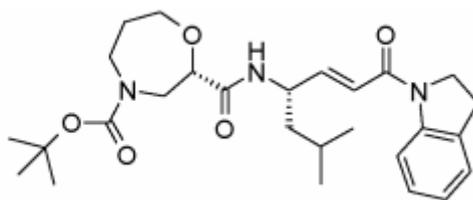
20 Se adicionó TFA (2 mL, 26.0 mmol) a (2S)-2-[(3S, 4E)-6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-6-oxohex-4-en-3-il]carbamoil}-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (180 mg, 0.39 mmol) en DCM (10 mL) a rt. La solución resultante se agitó a rt, durante 4 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante Flash preparativa (columna C18), usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía TFA al 0.1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se secaron por liofilización para proporcionar el producto base (100 mg, 54%) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.80-9.10 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.10-7.30 (m, 2H), 6.95-7.10 (m, 1H), 6.70-6.85 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.10-4.70 (m, 4H), 3.90-4.10 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 1H), 3.05-3.40 (m, 5H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 2H), 0.85 (t, 3H). LCMS m/z 358 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo de referencia 37

30 (2S)-2-[(2E, 4S)-1-(2,3-Dihidro-1H-indol-1-il)-6-metil-1-oxohept-2-en-4-il]-1, 4-oxazepano-2-carboxamida trifluoroacetato



i) (2S)-2-[(2E,4S)-1-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-6-metil-1-oxohept-2-en-4-il]carbamoil}-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo



Se adicionó HATU (465 mg, 1.22 mmol) a ácido (2S)-4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-oxazepano-2-carboxílico (Intermedio 3, 150 mg, 0.61 mmol), [(1S, 2E)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-(2-metilpropil)-4-oxo-2-buten-1-il] amina trifluoroacetato (Intermedio 13 en el documento WO2012109415, 174 mg, 0.47 mmol) y DiPEA (0.427 mL, 2.45 mmol) en DMF (5.0 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a rt, durante 2.5 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se volvió a disolver en EtOAc (25 mL), y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (4 x 20 mL), salmuera saturada (3 x 20 mL) y agua (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto subbase en bruto (200 mg, 67%) como un aceite de color amarillo. LC-EM m/z 486 (MH<sup>+</sup>). El producto en bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se adicionó TFA (0.635 mL, 8.24 mmol) a (2S)-2-[[[(2E, 4S)-1-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-6-metil-1-oxohept-2-en-4-il]carbamoil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.41 mmol) en DCM (5.0 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a rt, durante 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contiene 0.5% de TFA) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto base (130 mg, 63%) como una goma de color amarillo.

LC-EM m/z 386 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.15 (1H, d), 7.10-7.30 (2H, m), 7.05 (1H, t), 6.75-6.90 (1H, m), 6.50 (1H, d), 4.60-4.80 (1H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 4.10-4.30 (3H, m), 3.70-3.95 (2H, m), 3.15-3.50 (5H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 1.40-1.70 (3H, m), 0.95 (6H, t), 1.35 (1H, d) (no se observaron dos protones intercambiables).

## 20 Actividad farmacológica

### Prueba A1: ensayo de fluorescencia para humano recombinante (RH) DPP1

La actividad de DPP1 se determinó midiendo la liberación enzimática de aminometilcumarina (AMC) del sustrato peptídico (H-Gly-Arg-AMC), lo que conduce a un aumento en la intensidad de fluorescencia en λ<sub>ex</sub> = 350 nm y λ<sub>em</sub> = 450nm. El ensayo se llevó a cabo en placas negras de 384 pocillos en un volumen final de 50 μl a 22 °C. Las condiciones del ensayo contenían lo siguiente: solución reguladora de piperazina 25 mM, pH 5.0; NaCl 50 mM, DTT 5 mM; Triton X-100 al 0.01% (v/v); H-Gly-Arg-AMC 100 μM y rhDPP1 (~50 pM). Los inhibidores potenciales se formaron en DMSO y luego se diluyeron en el ensayo para dar una concentración final que no excedía el 1% (v/v) de DMSO. Se probó una serie de 10 puntos de dilución semilogarítmica de los inhibidores (la concentración más alta por lo general 10 μM) y se determinó el pIC<sub>50</sub> usando una ecuación logística de 4 parámetros en una rutina de ajuste de curva no lineal. Un inhibidor de DPP1 convencional 4-amino-N-(1S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]tetrahidro-2H-pirán-4-carboxamida (WO2010/128324, Ej. 3) se usó como control positivo en el ensayo. De manera rutinaria, los inhibidores se preincubaron con rhDPP1 durante 30-60 minutos antes de la adición del sustrato peptídico para iniciar la reacción durante 60 minutos adicionales a 22 °C. Después de eso, las placas se leyeron inmediatamente en un lector de placas de fluorescencia usando las longitudes de onda de excitación y emisión anteriores [modificadas de Kam, CM, Gotz, MG, Koot, G, McGuire, MJ, Thiele, DL, Hudig, D & Powers, JC (2004). Arch Biochem Biophys, 427, 123-134 & McGuire, MJ, Lipsky, PE & Thiele, DL (1992). Arch Biochem Biophys, 295, 280-288]. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 11 a continuación (Ejemplos 1-35).

### Prueba A2: ensayo de fluorescencia para DPP1 humana recombinante (RH)

La actividad de DPP1 se determinó midiendo la liberación enzimática de aminometilcumarina (AMC) a partir del sustrato peptídico (H-Gly-Arg-AMC), lo que conduce a un aumento en la intensidad de fluorescencia a λ<sub>ex</sub> = 350 nm y λ<sub>em</sub> = 450nm. El ensayo se llevó a cabo en placas negras de 384 pocillos en un volumen final de 10 μl a rt. Las condiciones del ensayo contenían lo siguiente: solución reguladora de piperazina 25 mM, pH 5.0; NaCl 50 mM, DTT 5 mM; 0.005 (v/v) Triton X-100; HGly-Arg-AMC 50 μM y rhDPP1 96.4 pM. Los inhibidores potenciales se diluyeron en DMSO para generar 100 x de la concentración de ensayo final. Los compuestos se ensayaron a 10 concentraciones con etapas de dilución de semilogaritmo (concentración más alta por lo general 1 μM) y con una concentración final de DMSO de 1% (v/v). De manera rutinaria, los inhibidores se preincubaron con rhDPP1 durante 30 minutos antes de la adición del sustrato peptídico para iniciar la reacción durante otros 30 minutos. Después de la incubación, las placas se leyeron en un lector de placas de fluorescencia usando las longitudes de onda de emisión y excitación anteriores. Los pIC<sub>50</sub> se determinaron usando una ecuación logística de 4 parámetros en una rutina de ajuste de curva no lineal (Smartfit, Genedata Screener®). Un inhibidor de DPP1 convencional, 4-amino-N-[(1S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil] tetrahidro-2H-pirán-4-carboxamida (WO2010/128324, Ej. 3) se usó como control positivo y se usó DMSO al 1%

(v/v) como control negativo en el ensayo. [modificado de Kam, CM, Gotz, MG, Koot, G, McGuire, MJ, Thiele, DL, Hudig, D & Powers, JC (2004). Arch Biochem Biophys, 427, 123-134 & McGuire, MJ, Lipsky, PE & Thiele, DL (1992). Arch Biochem Biophys, 295, 280-288]. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 11 a continuación (Ejemplos 36-37).

5

Tabla 11

Compuesto del ejemplo	Actividad DPP1, pIC <sub>50</sub>
1	7.45
2	8.35
3	7.99
4	7.1
5	7.79
6	7.44
7	7.16
8	7.06
9	7.89
10	7.67
11	7.05
12	8.0
13	8.14
14	7.78
15	8.29
16	8.24
17	8.2
18	8.5
19	7.84
20	7.9
21	8.09
22	7.71
23	7.17
24	7.86
25	7.97
26	7.87
27	8.18
28	8.09
29	8.62
30	7.43

31	7.67
32	7.37
33	7.21
34	7.22
35	7.61
36	8.3
37	8.28

### Unión aórtica

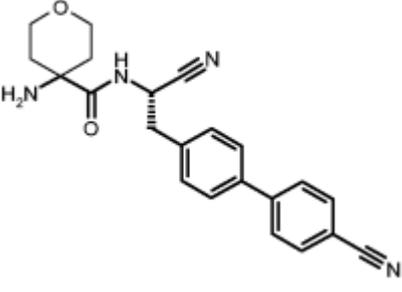
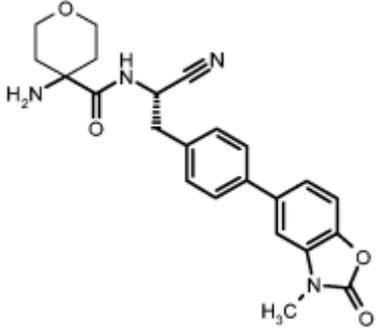
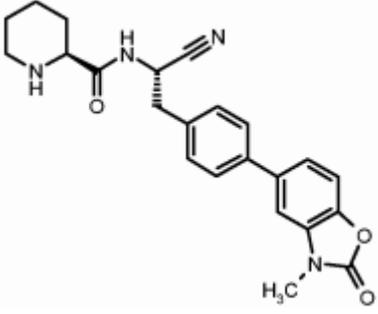
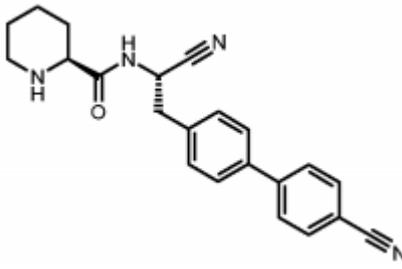
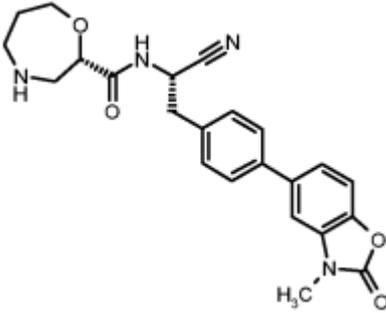
Se han descrito un número de compuestos en la bibliografía que se conservan selectivamente en la aorta en estudios de autorradiografía cuantitativa de cuerpo completo (QWBA), que conducen a cambios ultraestructurales concomitantes cuando se examinan mediante microscopía electrónica (véase, por ejemplo, muzolimine (Schmidt et al. 1984, Biochem. Pharmacol., 33, 1915-1921)). Además, la  $\alpha$ -aminoamida nitrilo 4-amino-*N*-[(1*S*)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida, descrita como el inhibidor de DPP1 (WO2010/128324, Ej. 3), mostró un alto nivel de retención aórtica en estudios QWBA de rata. Para ayudar al diseño de inhibidores de DPP1 con un menor riesgo de unión a tejidos ricos en elastina, tales como la aorta, el ensayo de unión aórtica competitiva in vitro descrito a continuación (Prueba B) se desarrolló para facilitar el procedimiento de selección. Los compuestos de referencia y los compuestos seleccionados que representan la presente divulgación se analizaron en la prueba B y los resultados obtenidos se muestran en la tabla 12.

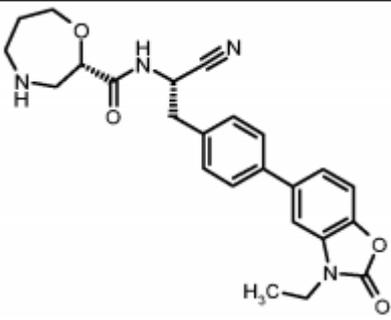
#### Prueba B: Ensayo de unión a tejido aórtico competitivo in vitro

Se preparó homogenizado aórtico a partir de las aortas torácicas de ratas Han Wistar. Las aortas torácicas recién aisladas se congelaron, y luego se descongelaron y se despojaron de material no elástico. Las aortas despojadas se pesaron, se cortaron en trozos pequeños y se homogeneizaron primero con un homogeneizador rotor-estator; y luego con un homogeneizador Dounce de ajuste holgado, y luego de ajuste firme, en solución salina de Puck (NaCl 137 mM, KCl 5.37 mM, NaHCO<sub>3</sub> 4.17 mM y D-glucosa 5.55 mM). La concentración de homogeneizado se ajustó a 30 mg/mL en solución salina de Puck, y se almacenaron alícuotas a -80 °C hasta su uso. Los compuestos de control positivo y negativo y los compuestos de prueba se prepararon hasta 100 mM en DMSO, y se adicionaron a alícuotas de 1 mL del homogeneizado aórtico en solución salina de Puck para una concentración final de 100  $\mu$ M. Las muestras de homogeneizado se preincubaron con compuestos de prueba a 37 °C, girando durante la noche. [<sup>14</sup>C] 4-4-Amino-*N*-[(1*S*)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida se adicionó luego a todas las muestras para obtener una concentración de 100  $\mu$ M, y las muestras se incubaron a 37 °C, girando, durante otras 2 h. La proteína se precipitó de cada muestra mediante la adición de 10 mL de acetona, preenfriados a -20 °C. Las muestras se dejaron durante la noche a -20 °C para permitir la precipitación completa. El precipitado se sedimentó por centrifugación a 4,500 x g a 4 °C, durante 20 minutos, se retiró una alícuota del sobrenadante para su análisis y se descartó el resto del sobrenadante. El precipitado se lavó mediante resuspensión en 10 mL de metanol al 80% en agua destilada, y se volvió a sedimentar por centrifugación a 4,500 x g a 4 °C, durante 20 minutos. Se repitió el lavado para un total de 4 lavados en metanol al 80% y 2 lavados adicionales en metanol al 100%, eliminándose una alícuota del sobrenadante para el análisis en cada etapa. Después del lavado final, el precipitado se secó al aire, y se disolvió durante la noche en 1 mL de solubilizador de tejido NCSII. Se adicionaron alícuotas de 1 mL de sobrenadantes a 5 mL de fluido de centelleo Ultima Gold (Perkin Elmer, MA, EE.UU.), y se adicionaron pellas solubilizadas de 1 mL a 5 mL de fluido de centelleo Hionic-Fluor (Perkin Elmer, MA, EE.UU.). La radioactividad de las muestras se determinó en un contador de centelleo multipropósito Beckman LS6500 (Beckman Coulter, IN, EE.UU.). En cada ocasión, se analizó 4-amino-*N*-[(1*S*)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida como control positivo, y *N*-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-*N*-etil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida (compuesto 1, WO2006/001751) y vehículo DMSO se analizaron como controles negativos. Se probaron muestras por duplicado para cada compuesto en cada ocasión experimental, y se realizaron al menos dos experimentos para cada compuesto de prueba. La radioactividad media de las muestras preincubadas con control del vehículo DMSO se consideró que era del 100% de unión, y los resultados para las muestras preincubadas con otros compuestos se expresaron como % de diferencia del control del vehículo. Se realizaron pruebas de comparación de ANOVA de 1 vía y Bonferroni para calcular el significado de las diferencias del control de vehículo.

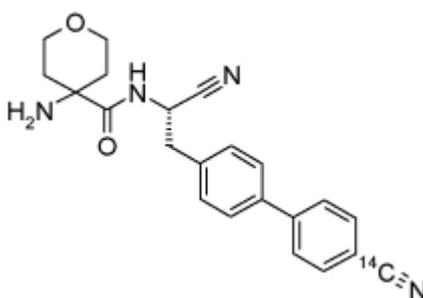
Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 12 a continuación. Los resultados se cuantifican en cuatro categorías diferentes: ligante fuerte, ligante medio, ligante y no ligante.

Tabla 12

Compuesto	Estructura	Enlace de tejido aórtico
WO2010/128324 (Ej. 3)		Ligante fuerte (referencia)
WO2010/128324 (Ejemplo 17)		Ligante fuerte
WO2009/074829 (Ejemplo 96)		Ligante medio
WO2009/074829 (Ejemplo 24)		Ligante
Ejemplo 2		No ligante

Ejemplo 16		No ligante
------------	--	------------

[<sup>14</sup>C] 4-Amino-N-[(1S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



i) 4-Bromobenzo-[<sup>14</sup>C]-nitrilo

- 5 Se disolvieron 1-bromo-4-yodobenceno (473 mg, 1.67 mmol) y cianuro de cobre (I) [<sup>14</sup>C] (1850 MBq, 77 mg, 0.84 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (4 mL) y se calentó en el microondas durante 3 horas a 150 °C. La reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con cloruro férrico acuoso al 2% (100 ml), tiosulfato de sodio acuoso al 2% p/v (100 ml) y salmuera saturada (25 mL x 3). Los compuestos orgánicos se pasaron a través de un separador de fases y el solvente se eliminó para proporcionar el producto en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 2% en isoheptano para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco (442 MBq, 37 mg, 24%).

ii) (S)-tert-butil 4-(1-amino-3-(4'-[<sup>14</sup>C]-cianobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamatoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato

- 15 (S)-tert-Butil-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propan-2-ilcarbamatoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato (243 mg, 0.47 mmol), Pd-118 (30.6 mg, 0.05 mmol) y carbonato de potasio (195 mg, 1.41 mmol) se adicionaron a un matraz bajo una atmósfera de nitrógeno. Se adicionó 4-bromobenzo-[<sup>14</sup>C]-nitrilo (973 MBq, 86 mg, 0.47 mmol) en ACN desgasificado (6 mL) al matraz de reacción, seguido de agua (3 mL). La mezcla se calentó a 73 °C bajo nitrógeno, durante 4 h y se dejó reposar durante la noche a rt. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y el producto se extrajo en DCM (25 mL x 4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (50 mL) y la parte orgánica se pasó a través de un separador de fases que contenía sulfato de magnesio. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para dar un aceite de color marrón oscuro. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0 - 100% de EtOAc en heptano para proporcionar una goma que, tras la titulación con éter/heptano, dio el compuesto base como un sólido de color blanco crema (802 MBq, 189 mg, 82%). m/z (ES+) 395 [M+2H-BOC]<sup>+</sup>

iii) (S)-tert-butil 4-(1-ciano-2-(4'-[<sup>14</sup>C]-cianobifenil-4-il)etilcarbamatoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato

- 25 Se disolvió (S)-tert-butil 4-(1-amino-3-(4'-[<sup>14</sup>C]-cianobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamatoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato (802 MBq, 189 mg, 0.38 mmol) en DCM (4 mL) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a rt. Se adicionó reactivo de Burgess (137 mg, 0.57 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 6.5 h. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25- 100% en heptano para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (714 MBq, 164 mg, 90%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.38 (s, 9H), 1.55- 1.77 (m, 2H), 1.84- 2.02 (m, 1H), 3.07- 3.25 (m, 3H), 3.43- 3.53 (m, 1H), 3.54- 3.62 (m, 1H), 5.04- 5.13 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.46 (s, 1H).

m/z (ES-) 475 [M-H]<sup>-</sup>

iv) (S)-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-[<sup>14</sup>C]-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

5 Se adicionó (S)-tert-Butil 4-(1-ciano-2-(4'-[<sup>14</sup>C]-cianobifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato (133 MBq, 29 mg, 0.06 mmol) a una solución precalentada de ácido fórmico (500 µl, 13.04 mmol, 50 °C) y la reacción se calentó con agitación durante 15 minutos a 50 °C. La reacción se enfrió rápidamente y se adicionó a una mezcla enfriada de hidrogenocarbonato de sodio saturado (5 ml) y DCM (5 ml). La parte acuosa se lavó con otras dos alícuotas de DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Los extractos orgánicos se eliminaron para dar un aceite incoloro, que en la trituración con éter dio un sólido de color blanco. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-2% de metanol en DCM para dar el compuesto base (93 MBq, 68%) que se almacenó como una solución de MeCN. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.12 (d, 1H), 1.20 (d, 1H), 1.73 (ddd, 1H), 1.89 (ddd, 1H), 3.18- 3.25 (m, 2H), 3.45 (dt, 1H), 3.53- 3.66 (m, 3H), 5.02 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.89 (dd, 4H).

10

m/z (ES+) 377 [M+H]<sup>+</sup>

iii) (S)-tert-butil 4-(1-ciano-2-(4'-[<sup>14</sup>C]-cianobifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato

15 Se disolvió (S)-tert-butil 4-(1-amino-3-(4'-[<sup>14</sup>C]-cianobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato (802 MBq, 189 mg, 0.38 mmol) en DCM (4 mL) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a rt. Se adicionó reactivo de Burgess (137 mg, 0.57 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 6.5 h. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25- 100% en heptano para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (714 MBq, 164 mg, 90%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.38 (s, 9H), 1.55- 1.77 (m, 2H), 1.84- 2.02 (m, 1H), 3.07- 3.25 (m, 3H), 3.43- 3.53 (m, 1H), 3.54- 3.62 (m, 1H), 5.04- 5.13 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.46 (s, 1H).

20 m/z (ES-) 475 [M-H]<sup>-</sup>

iv) (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-[<sup>14</sup>C]-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

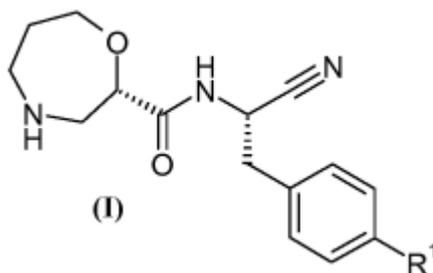
25 Se adicionó (S)-tert-Butil 4-(1-ciano-2-(4'-[<sup>14</sup>C]-cianobifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato (133 MBq, 29 mg, 0.06 mmol) a una solución precalentada de ácido fórmico (500 µl, 13.04 mmol, 50 °C) y la reacción se calentó con agitación durante 15 minutos a 50 °C. La reacción se enfrió rápidamente y se adicionó a una mezcla enfriada de hidrogenocarbonato de sodio saturado (5 ml) y DCM (5 ml). La parte acuosa se lavó con otras dos alícuotas de DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Los extractos orgánicos se eliminaron para dar un aceite incoloro, que en la trituración con éter dio un sólido de color blanco. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-2% de metanol en DCM para dar el compuesto base (93 MBq, 68%) que se almacenó como una solución de MeCN. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.12 (d, 1H), 1.20 (d, 1H), 1.73 (ddd, 1H), 1.89 (ddd, 1H), 3.18 - 3.25 (m, 2H), 3.45 (dt, 1H), 3.53 - 3.66 (m, 3H), 5.02 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.89 (dd, 4H).

30

m/z (ES+) 377 [M+H]<sup>+</sup>

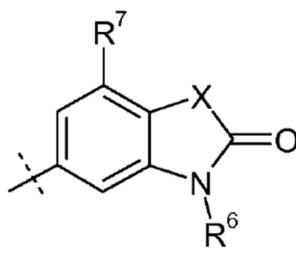
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

5 R<sup>1</sup> es



X se selecciona de O, S o CF<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-3</sub>, en la que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F;

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, F, Cl o CH<sub>3</sub>;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 para uso en terapia.

15 4. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias: incluyendo cualquiera de asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo aspirina e inducido por NSAID) y asma inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas de hipersensibilidad a las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluida la bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; deficiencia de alfa-1 antitripsina; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia antineoplásica e infección crónica, incluida la tuberculosis y la aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias y tos iatrógena; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, incluida la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda incluyendo el resfriado común e infección por virus respiratorio sincitial, influenza, coronavirus (incluido SARS) y adenovirus, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), así como exacerbaciones de cada una de los estados de las enfermedades del tracto respiratorio anteriores, en particular, exacerbaciones de todos los tipos de asma o COPD.

25

30

5. Un compuesto de fórmula (I) para uso como se reivindica en la reivindicación 4, para uso en el tratamiento de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

6. Un compuesto de fórmula (I) para uso como se reivindica en la reivindicación 4 para uso en el tratamiento de bronquiectasias.

7. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación1 y uno o más agentes seleccionados independientemente de:

- un agonista del receptor de glucocorticoides no esteroideo;
- un agonista selectivo del receptor  $\beta_2$  adrenérgico;
- 5 • un inhibidor de la fosfodiesterasa;
- un inhibidor de proteasa;
- un glucocorticoide;
- un agente anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimioquinas; y
- 10 • un inhibidor de la función de quinasa.

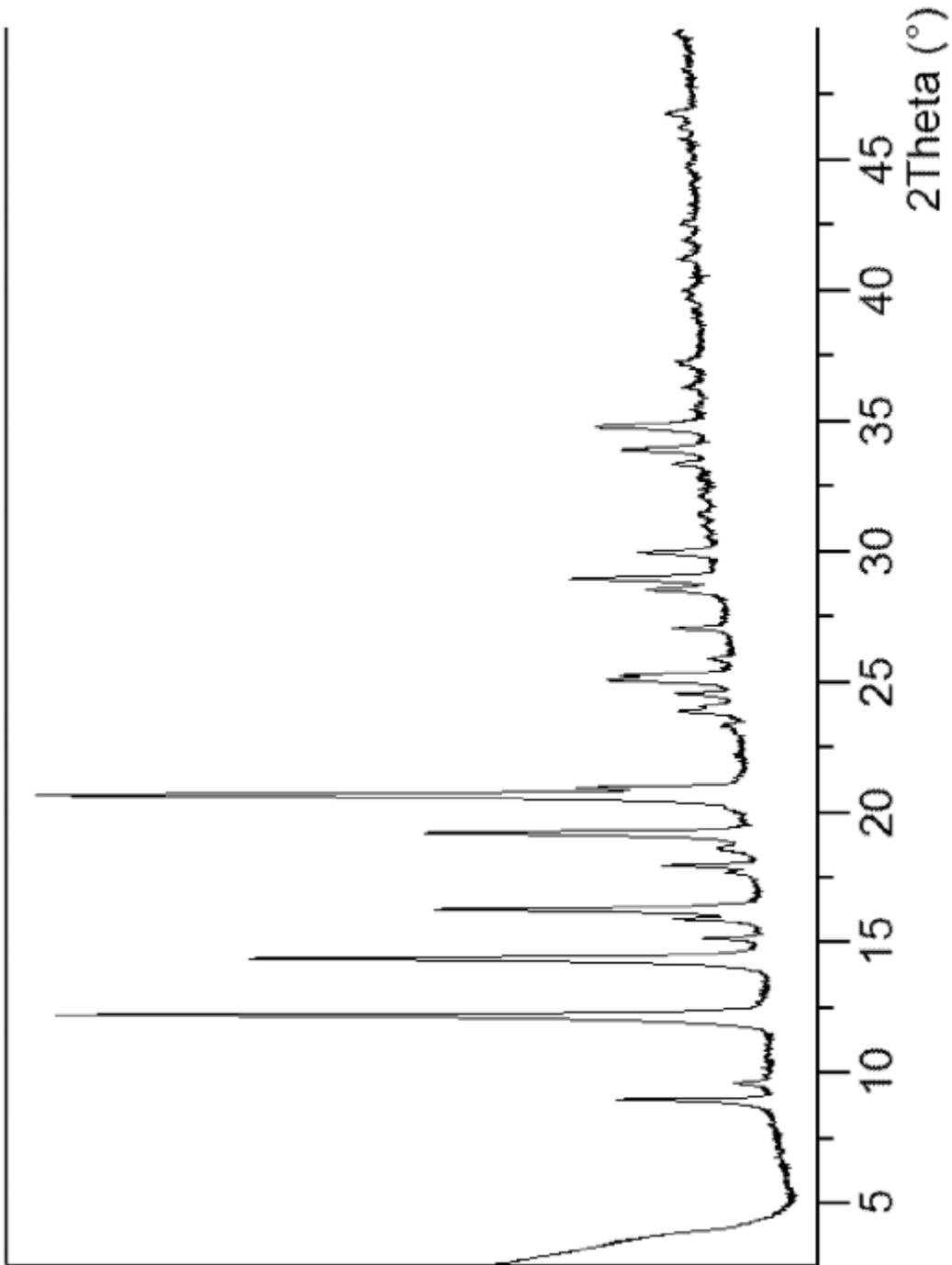


FIGURA 1

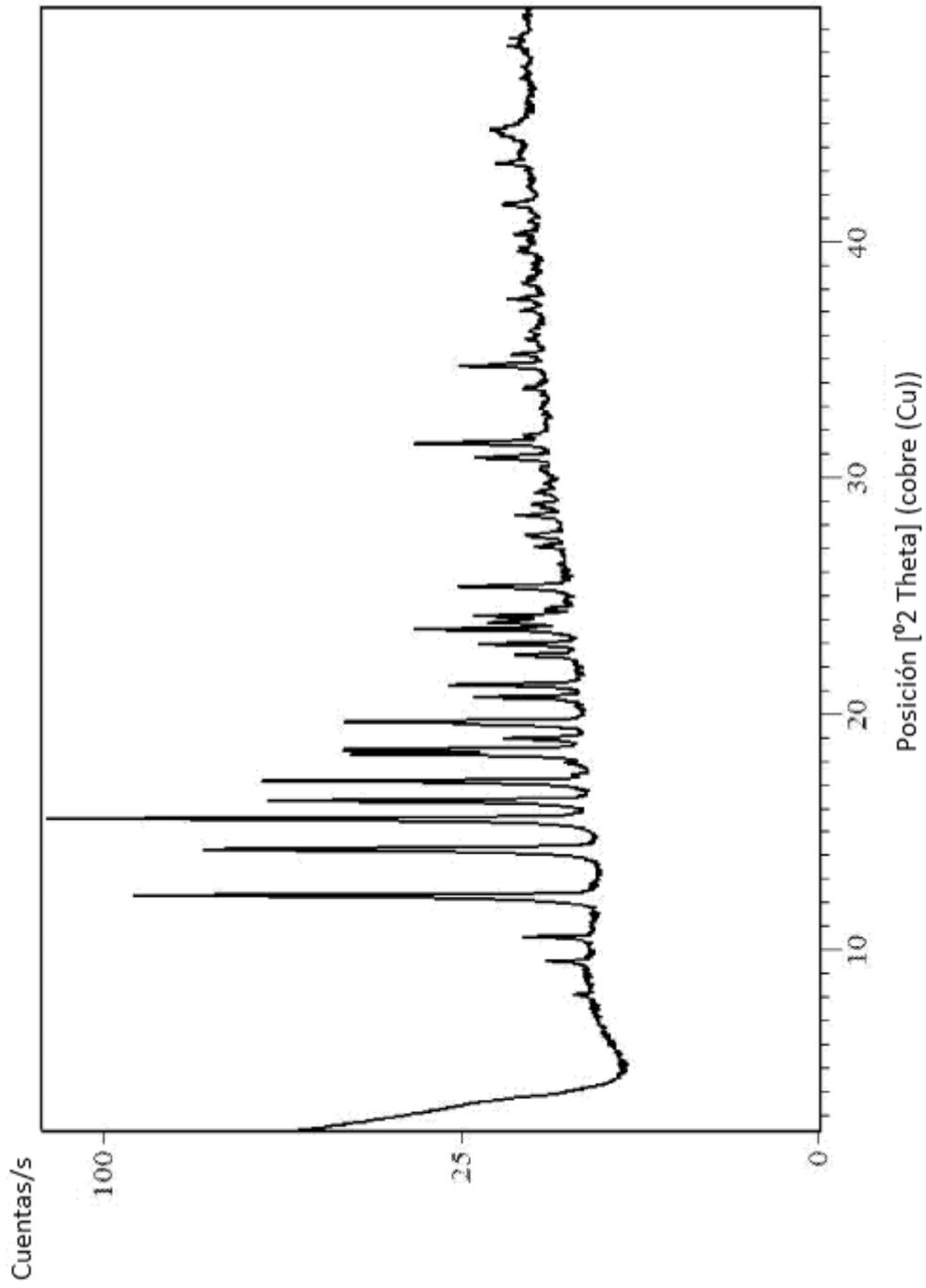


FIGURA 2

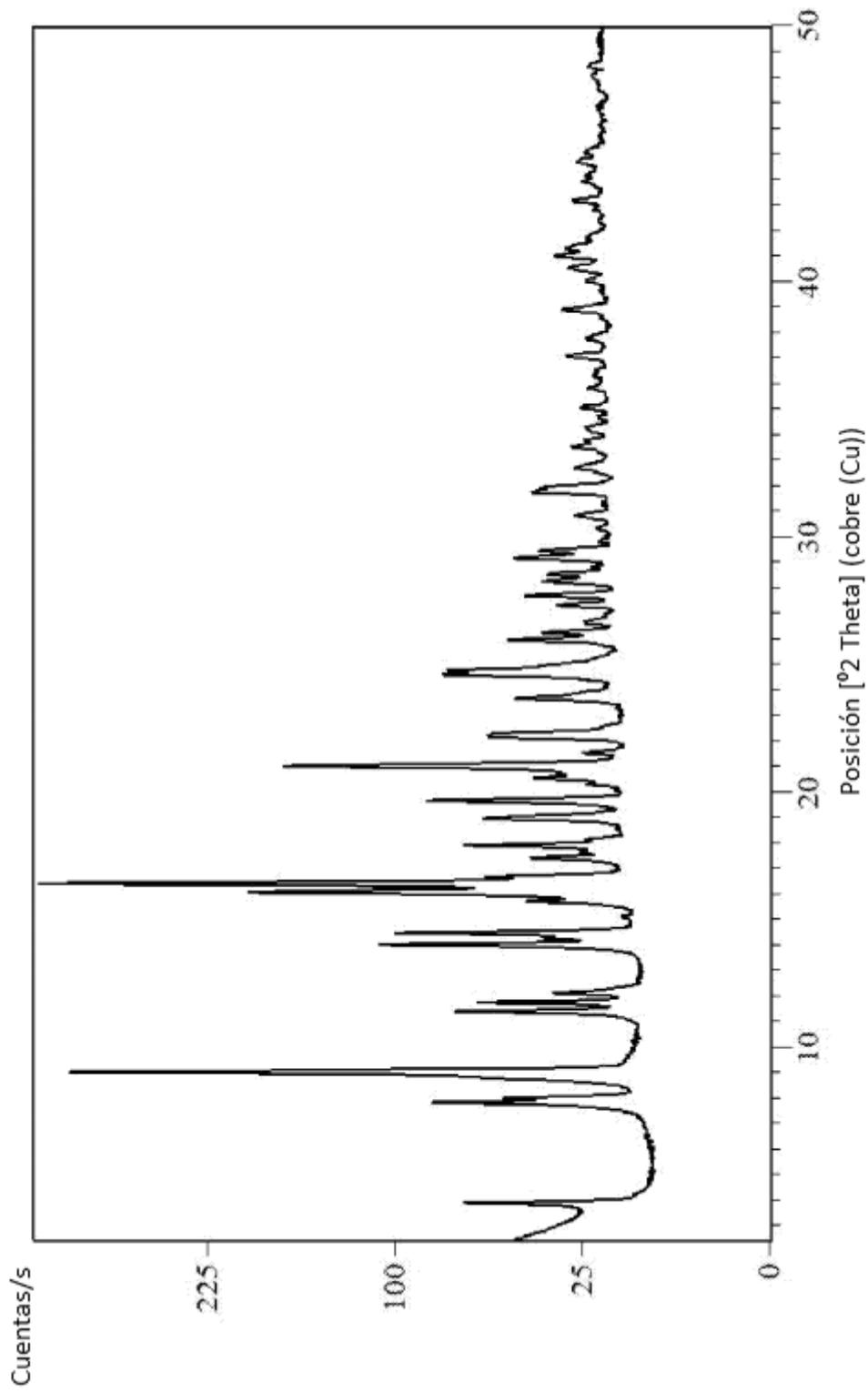


FIGURA 3

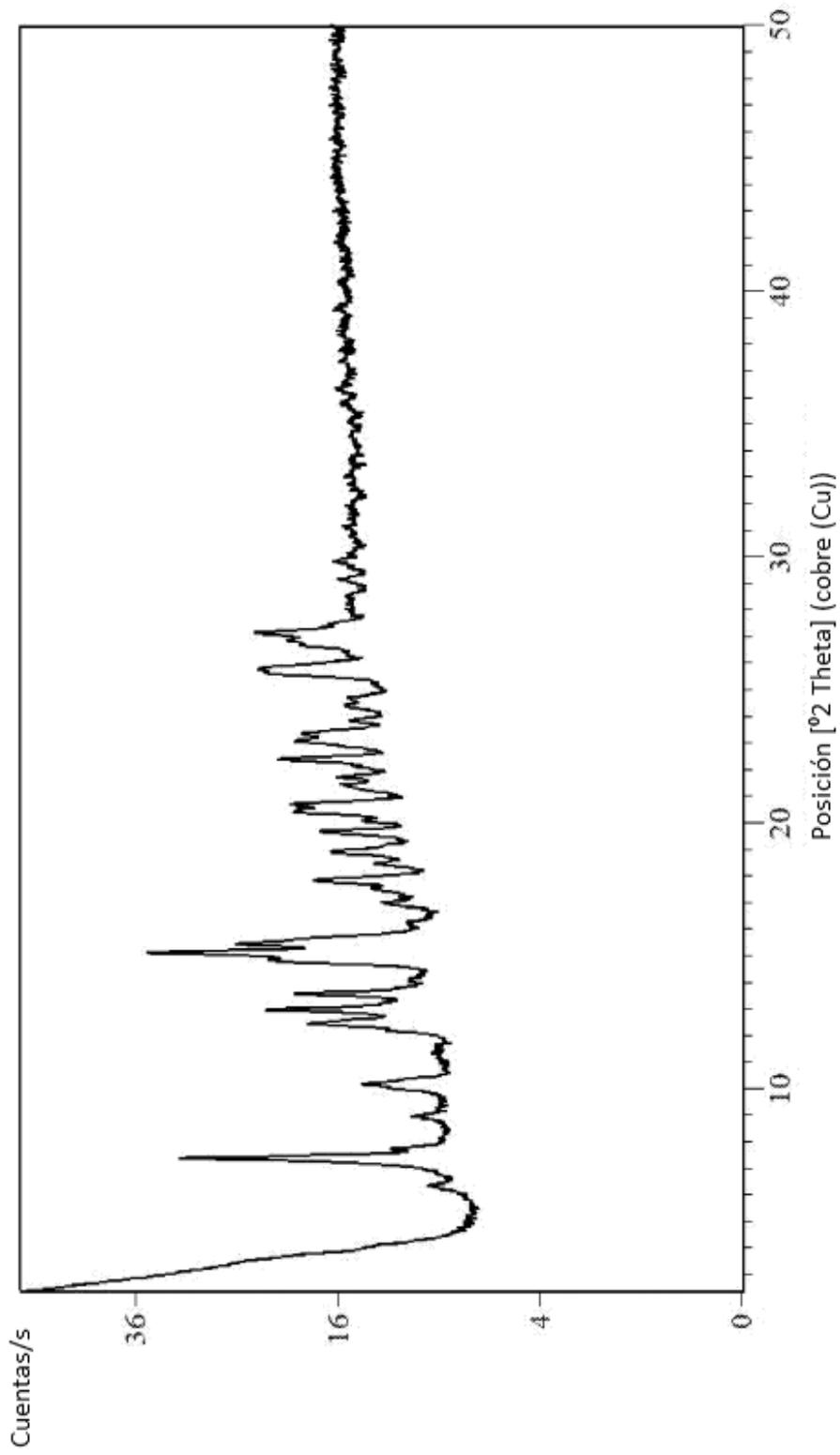


FIGURA 4

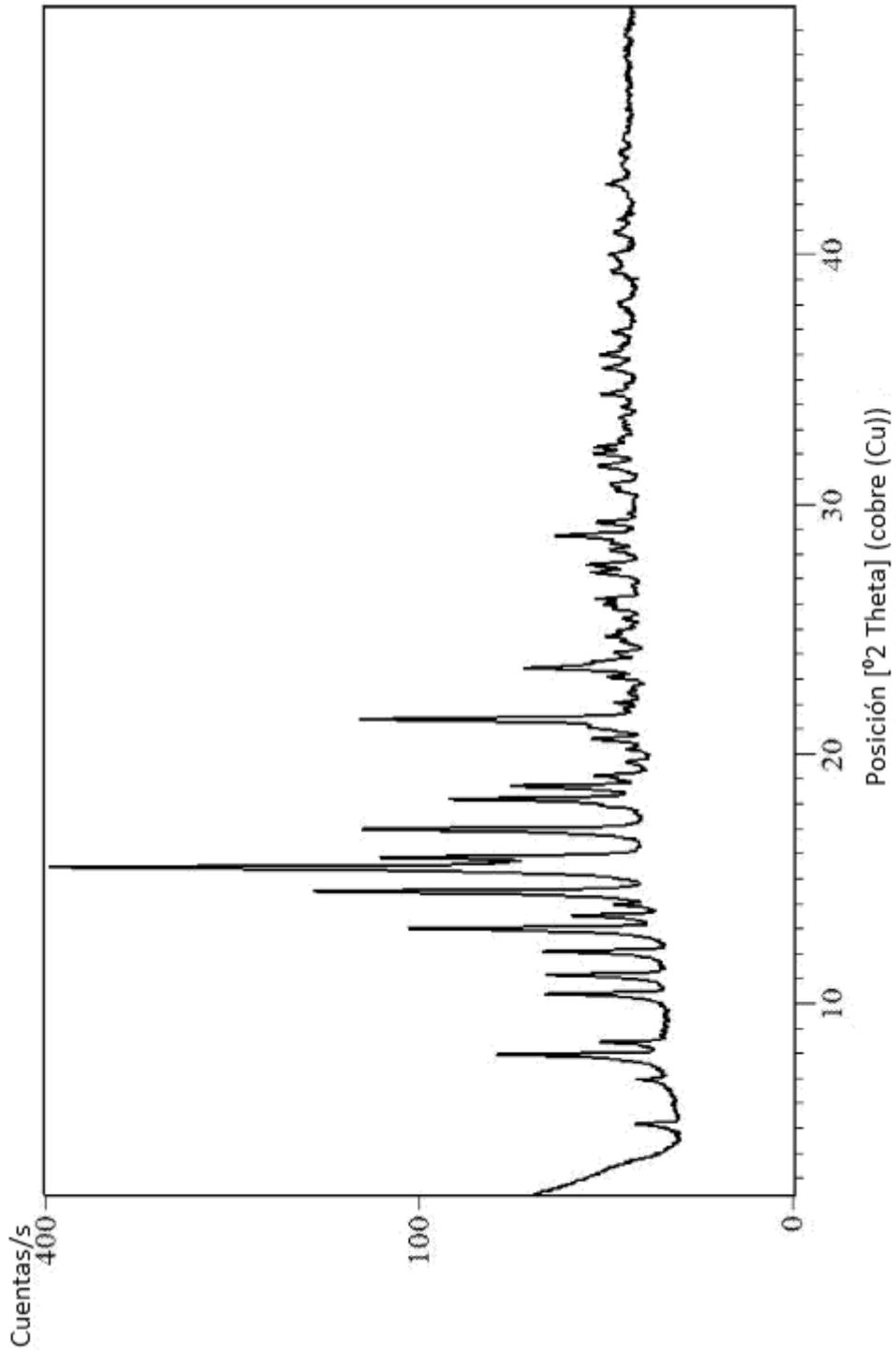


FIGURA 5