

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 730**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 223/16** (2006.01)  
**C07D 267/14** (2006.01)  
**C07D 271/06** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008 E 08864021 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2222669**

54 Título: **Derivados de oxadiazol activos sobre 1-fosfato de esfingosina (S1P)**

30 Prioridad:

**21.12.2007 GB 0725120**  
**01.12.2008 GB 0821918**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.12.2013**

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)**  
**980 Great West Road**  
**Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**DEMONT, EMMANUEL HUBERT;**  
**HEER, JAG PAUL;**  
**HEIGHTMAN, THOMAS DANIEL;**  
**HURST, DAVID NIGEL;**  
**JOHNSON, CHRISTOPHER NORBERT;**  
**SKIDMORE, JOHN;**  
**WALL, IAN DAVID y**  
**WITHERINGTON, JASON**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 434 730 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de oxadiazol activos sobre 1-fosfato de esfingosina (S1P)

La presente invención se refiere a nuevos derivados de oxadiazol que tienen actividad farmacológica, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de diferentes trastornos.

La esfingosina-1-fosfato (S1P) es un mediador lipídico bioactivo formado por la fosforilación de la esfingosina mediante las esfingosina-cinasas y se encuentra en altos niveles en la sangre. Se produce y se secreta por una serie de tipos de células, incluyendo las de origen hematopoyético tales como las plaquetas y los mastocitos (Okamoto et al 1998 *J Biol Chem* 273(42):27104; Sanchez and Hla 2004, *J Cell Biochem* 92:913). Tiene un amplio campo de acciones biológicas, incluyendo la regulación de la proliferación celular, diferenciación, motilidad, vascularización, y activación de las células inflamatorias y las plaquetas (Pyne and Pyne 2000, *Biochem J.* 349: 385). Se han descrito cinco subtipos de receptores sensibles a S1P, S1P1 (Edg-1), S1P2 (Edg-5), S1P3 (Edg-3), S1P4 (Edg-6) y S1P5 (Edg-8), que forman parte de la familia de los receptores de los genes de diferenciación endotelial acoplados a la proteína G (Chun et al 2002 *Pharmacological Reviews* 54:265, Sanchez and Hla 2004 *J Cellular Biochemistry*, 92:913). Estos 5 receptores presentan una expresión diferencial de ARNm, estando el S1P1-3 ampliamente expresado, el S1P4 expresado en los tejidos linfoides y hematopoyético y el S1P5 principalmente en el cerebro y en menor grado en el bazo. Emiten señales por medio de diferentes subconjuntos de proteínas G para promover una diversidad de respuestas biológicas (Kluk and Hla 2002 *Biochem et Biophysica Acta* 1582:72, Sanchez and Hla 2004, *J Cellular Biochem* 92:913).

Los papeles propuestos para el receptor S1P1 incluyen el tráfico de linfocitos, la inducción/inhibición de las citoquinas y los efectos sobre las células endoteliales (Rosen and Goetzl 2005 *Nat Rev Immunol.* 5:560). Los agonistas del receptor S1P1 han sido utilizados en varios modelos animales autoinmunes y de trasplantes, incluyendo los modelos de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) de MS, para reducir la gravedad de la enfermedad inducida (Brinkman et al 2003 *JBC* 277:21453; Fujino et al 2003 *J Pharmacol Exp Ther* 305:70; Webb et al 2004 *J Neuroimmunol* 153:108; Rausch et al 2004 *J Magn Reson Imaging* 20:16). Se describe que esta actividad está mediada por el efecto de los agonistas del S1P1 sobre la circulación de los linfocitos a través del sistema linfático. El tratamiento con los agonistas del S1P1 da como resultado el secuestro de los linfocitos dentro de órganos linfoides secundarios tales como los ganglios linfáticos, induciendo una linfopenia periférica reversible en modelos animales (Chiba et al 1998, *J Immunology* 160:5037, Forrest et al 2004 *J Pharmacol Exp Ther* 309:758; Sanna et al 2004 *JBC* 279:13839). Los datos publicados sobre los agonistas dan a entender que el tratamiento con el compuesto induce la pérdida del receptor S1P1 desde la superficie de la célula a través de la internalización (Graler and Goetzl 2004 *FASEB J* 18:551; Matloubian et al 2004 *Nature* 427:355; Jo et al 2005 *Chem Biol* 12:703) y es esta reducción del receptor S1P1 sobre las células inmunitarias la que contribuye a la reducción del movimiento de las células T desde los ganglios linfáticos de vuelta al torrente sanguíneo.

La delección del gen S1P1 produce letalidad embrionaria. Los experimentos para examinar el papel del receptor S1P1 en la migración y tráfico de los linfocitos han incluido la transferencia adoptiva de células T deficientes en S1P1 marcadas en ratones de tipo silvestre irradiados. Estas células mostraron una reducción de la salida desde los órganos linfoides secundarios (Matloubian et al 2004 *Nature* 427:355).

También se ha atribuido al S1P1 un papel en la modulación de la unión de las células endoteliales (Allende et al 2003 102:3665, Blood Singelton et al 2005 *FASEB J* 19:1646). Con respecto a esta acción endotelial, se ha indicado que los agonistas de S1P1 tienen un efecto sobre los ganglios linfáticos aislados que puede ser el contribuir a un papel en la modulación de los trastornos inmunitarios. Los agonistas de S1P1 produjeron un cierre de las 'puertas' estromáticas endoteliales de los senos linfáticos que drenan los ganglios linfáticos y evitan la salida de los linfocitos (Wei et al 2005, *Nat. Immunology* 6:1228).

Se ha demostrado que el compuesto inmunodepresor FTY720 (JP11080026-A) reduce los linfocitos circulantes en los animales y en el hombre, tiene actividad moduladora de la enfermedad en modelos animales de trastornos inmunitarios y reduce las tasas de remisión en la esclerosis múltiple recurrente remitente (Brinkman et al 2002 *JBC* 277:21453, Mandala et al 2002 *Science* 296:346, Fujino et al 2003 *J Pharmacology and Experimental Therapeutics* 305:45658, Brinkman et al 2004 *American J Transplantation* 4:1019, Webb et al 2004 *J Neuroimmunology* 153:108, Morris et al 2005 *Eur J Immunol* 35:3570, Chiba 2005 *Pharmacology and Therapeutics* 108:308, Kahan et al 2003, *Transplantation* 76:1079, Kappos et al 2006 *New Eng J Medicine* 335:1124). Este compuesto es un profármaco que se fosforila in vivo por las esfingosina-cinasas para dar una molécula que tiene actividad agonista en los receptores S1P1, S1P3, S1P4 y S1P5. Los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con FTY720 produce bradicardia en las primeras 24 horas de tratamiento (Kappos et al 2006 *New Eng J Medicine* 335:1124). Se cree que la bradicardia es debida al agonismo en el receptor S1P3, basándose en una serie de experimentos basados en células y animales. Éstos incluyen el uso de animales carentes de S1P3, que a diferencia de los ratones de tipo silvestre, no presentan bradicardia después de la administración de FTY720 y el uso de compuestos selectivos de S1P1, (Hale et al 2004 *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14:3501, Sanna et al 2004 *JBC* 279:13839, Koyrakh et al 2005 *American J Transplantation* 5:529).

Por lo tanto, existe una necesidad de compuestos agonistas del receptor S1P1 con selectividad sobre S1P3 que pueda esperarse que muestren una tendencia reducida a inducir bradicardia.

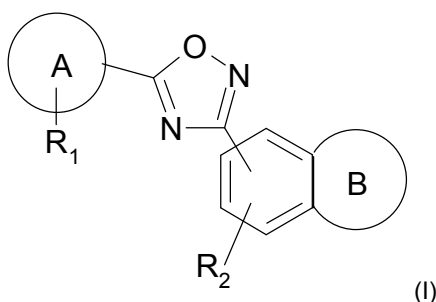
Las siguientes solicitudes de patente describen derivados de oxadiazol como agonistas de S1P1: WO 03/105771, WO 05/058848, WO 06/047195, WO 06/100633, WO 06/115188, WO 06/131336, WO 07/024922 y WO 07/116866.

- 5 Las siguientes solicitudes de patente describen derivados de tetrahidroisoquinolinil-oxadiazol como agonistas del receptor S1P1: WO 06/064757, WO 06/001463 y WO 04/113330.

El documento WO 08/064377 describe análogos de benzocicloheptilo que tienen actividad en el receptor S1P1.

Se ha encontrado ahora una clase de compuestos estructuralmente nuevos que proporciona agonistas del receptor S1P1.

- 10 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

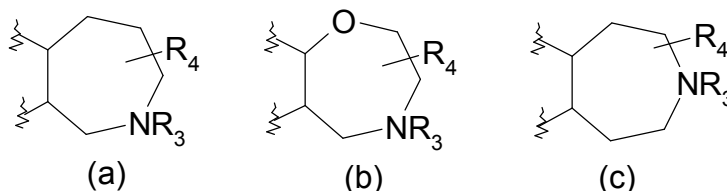


A es fenilo o piridinilo;

R<sub>1</sub> representa hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi C<sub>(1-3)</sub>, fluoroalquilo C<sub>(1-3)</sub>, ciano, fenilo, fluoroalcoxi C<sub>(1-3)</sub>, alquilo C<sub>(1-6)</sub> y cicloalquilo C<sub>(3-6)</sub>;

- 15 R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>(1-4)</sub>;

B es un anillo saturado de 7 miembros seleccionado entre los siguientes:



R<sub>3</sub> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>H;

- 20 R<sub>4</sub> es hidrógeno;

En una realización de la invención,

A es fenilo;

R<sub>1</sub> representa hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, isopropoxi y ciano;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

- 25 B es (a);

R<sub>3</sub> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CO<sub>2</sub>H;

R<sub>4</sub> es hidrógeno.

En una realización de la invención,

A es fenilo o piridinilo;

- 30 R<sub>1</sub> representa hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, isopropoxi y ciano;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

B es (b);

R<sub>3</sub> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>H;

R<sub>4</sub> es hidrógeno.

5 En una realización de la invención,

A es fenilo o piridinilo;

R<sub>1</sub> representa hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, metoxi, isopropoxi, trifluorometilo, fenilo y ciano;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

10 B es (c);

R<sub>3</sub> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CO<sub>2</sub>H;

R<sub>4</sub> es hidrógeno.

En una realización, A es fenilo.

15 En una realización, R<sub>1</sub> representa dos sustituyentes, uno de los cuales es alcoxi C<sub>(1-3)</sub> y el otro se selecciona entre halógeno o ciano. En otra realización, R<sub>1</sub> representa dos sustituyentes, uno de los cuales es isopropoxi y el otro se selecciona entre cloro o ciano.

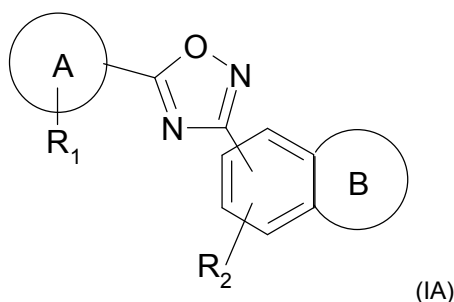
En una realización, R<sub>2</sub> es hidrógeno.

En una realización B es (b). En otra realización, B es (c).

En una realización, R<sub>3</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CO<sub>2</sub>H. En otra realización R<sub>3</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H.

20 En una realización, R<sub>4</sub> es hidrógeno.

Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

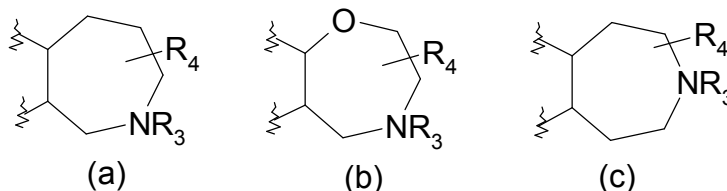


A es fenilo o piridinilo;

25 R<sub>1</sub> representa hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi C<sub>(1-3)</sub>, fluoroalquilo C<sub>(1-3)</sub>, ciano, fenilo, fluoroalcoxi C<sub>(1-3)</sub>, alquilo C<sub>(1-6)</sub> y cicloalquilo C<sub>(3-6)</sub>;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>(1-4)</sub>;

B es un anillo saturado de 7 miembros seleccionado entre los siguientes:



30

R<sub>3</sub> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CO<sub>2</sub>H;

R<sub>4</sub> es hidrógeno;

En una realización de la invención,

A es fenilo; y/o

5 R<sub>1</sub> representa hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, isopropoxi y ciano; y/o

R<sub>2</sub> es hidrógeno; y/o

B es (a); y/o

R<sub>3</sub> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CO<sub>2</sub>H; y/o

R<sub>4</sub> es hidrógeno.

10 En una realización de la invención,

A es fenilo; y/o

R<sub>1</sub> representa hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, isopropoxi y ciano; y/o

R<sub>2</sub> es hidrógeno; y/o

B es (b); y/o

15 R<sub>3</sub> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CO<sub>2</sub>H; y/o

R<sub>4</sub> es hidrógeno.

En una realización de la invención,

A es fenilo; y/o

20 R<sub>1</sub> representa hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, metoxi, isopropoxi, trifluorometilo, fenilo y ciano; y/o

R<sub>2</sub> es hidrógeno; y/o

B es (c); y/o

R<sub>3</sub> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CO<sub>2</sub>H; y/o

R<sub>4</sub> es hidrógeno.

25 El término "alquilo" como un grupo o parte de un grupo, por ejemplo alcoxi o hidroxialquilo, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado en todas las formas isoméricas. La expresión "alquilo C<sub>(1-6)</sub>" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo. Los ejemplos de dichos grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

30 Los grupos cicloalquilo C<sub>(3-6)</sub> adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa aquí, el término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I) y el término "halo" se refiere al halógeno: flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

35 En algunos de los compuestos de fórmula (I), dependiendo de la naturaleza del sustituyente, existen átomos de carbono quirales, y por lo tanto los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos tales como las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, tales como los racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar o resolver unas de otras por métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis convencionales estereoselectivas o asimétricas.

40 Algunos de los compuestos de la presente memoria pueden existir en diversas formas tautoméricas y se entiende que la invención incluye todas estas formas tautoméricas.

Se entiende que ciertos compuestos de la invención contienen grupos ácidos y básicos y por lo tanto pueden existir en forma de zwitteriones a determinados valores de pH.

Son compuestos adecuados de la invención:

7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina

ácido [7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acético

2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocitrilo

- 5 Esta memoria describe un método de tratamiento de enfermedades o trastornos en mamíferos, incluidos los seres humanos, que pueden ser mediados vía el receptor S1P1, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular

ácido [7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acético

- 10 ácido 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]butanoico

ácido 3-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]propanoico

2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocitrilo

6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

ácido 3-[6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]propanoico

- 15 ácido [6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acético

6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina

ácido [6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acético

8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

ácido 3-[8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico

- 20 ácido 4-[8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico

ácido [8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]acético

7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocitrilo

7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

- 25 7-{5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

ácido 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]propanoico

ácido [7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acético

ácido [7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acético

- 30 ácido (7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)-acético

ácido (7-{5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)acético

ácido 4-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoico

ácido 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoico

- 35 ácido 4-(7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)-butanoico

ácido 4-(7-{5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)butanoico

2-(metiloxi)-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocitrilo

9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-9-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocitrilo

- ácido 4-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico  
 ácido 4-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico  
 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocarbonitrilo  
 hidrocloreto de 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina  
 5 ácido 3-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico  
 ácido 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico  
 ácido 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico  
 ácido 4-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico  
 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-8-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocarbonitrilo  
 10 ácido 4-[8-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico  
 ácido 5-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]pentanoico  
 ácido [9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]acético  
 ácido 3-[9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico  
 15 ácido 3-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico  
 ácido 3-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico  
 formiato de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-piridinacarbonitrilo  
 hidrocloreto de 7-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina  
 ácido 4-[7-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoico  
 20 noico

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención, un compuesto de fórmula (I) es

ácido 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 En otra realización de la invención, un compuesto de fórmula (I) es

ácido 4-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 Los derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o sal de dicho éster de un compuesto de fórmula (I) que, después de la administración al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito o resto activo del mismo.

- 35 Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales. Se podrá apreciar que para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deberían ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables, adecuadas, serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles. Las sales se pueden preparar también a partir de bases farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias; aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas naturales; y las aminas cíclicas. Las bases orgánicas farmacéuticamente aceptables particulares incluyen arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina,
- 45

- glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS, trometamol) y similares. Las sales se pueden formar también a partir de resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo resinas de poliamina. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden
- 5 preparar sales a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, etanodisulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, pamoico, pantoténico, fosfórico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico y similares.
- 10 Pueden prepararse sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de manera convencional por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado. Pueden prepararse sales con bases farmacéuticamente aceptables de manera convencional por reacción con la base inorgánica u orgánica apropiada.
- Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y, si se obtienen en forma cristalina, pueden estar opcionalmente hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos
- 15 o solvatos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o de disolvente.
- Dentro del alcance de la invención se incluyen todas las sales, solvatos, hidratos, complejos, polimorfos, profármacos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I).
- Las potencias y eficacias de los compuestos de esta invención para el receptor S1P1 pueden determinarse por ensayo de GTP $\gamma$ S realizado en el receptor clonado humano que se describe en la presente memoria. Los
- 20 compuestos de fórmula (I) han demostrado actividad agonista en el receptor S1P1, usando ensayos funcionales descritos en la presente memoria.
- Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos que están mediados por el receptor S1P1. En particular, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedades
- 25 autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplantes, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, lesiones por isquemia-reperusión, tumores sólidos, y metástasis tumoral, enfermedades asociadas con angiogénesis, enfermedades vasculares, condiciones dolorosas, enfermedades virales agudas, trastornos inflamatorios del intestino, diabetes insulino- y no insulino-dependiente (de aquí en adelante denominados los "trastornos de la invención").
- 30 Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad en el tratamiento de lupus eritematoso.
- Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad en el tratamiento de psoriasis.
- Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad en el
- 35 tratamiento de esclerosis múltiple.
- Debe entenderse que "tratamiento", como se usa en esta memoria, incluye tanto la profilaxis como el alivio de síntomas manifiestos.
- Por lo tanto, la invención también proporciona compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso como sustancias terapéuticas, en particular en el tratamiento de las afecciones o trastornos
- 40 mediados por el receptor S1P1. En particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como una sustancia terapéutica en el tratamiento de la esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplantes, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, lesiones por isquemia-reperusión,
- 45 tumores sólidos, y metástasis tumoral, enfermedades asociadas con angiogénesis, enfermedades vasculares, condiciones dolorosas, enfermedades virales agudas, trastornos inflamatorios del intestino, diabetes insulino- y no insulino-dependiente.
- Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad como sustancias terapéuticas en el tratamiento de lupus eritematoso.
- Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad como
- 50 sustancias terapéuticas en el tratamiento de psoriasis.
- Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad como sustancias terapéuticas en el tratamiento de esclerosis múltiple.
- la invención proporciona un método de tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa,



- 5 lupus eritematoso, psoriasis, lesión por isquemia-reperusión, tumores sólidos y metástasis tumoral, enfermedades asociadas con angiogénesis, enfermedades vasculares, afecciones de dolor, enfermedades virales agudas, afecciones inflamatorias del intestino, diabetes insulino- y no insulino-dependiente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Esta memoria describe un método de tratamiento de lupus eritematoso, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 Esta memoria describe un método de tratamiento de psoriasis, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Esta memoria describe un método de tratamiento de esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de las enfermedades o trastornos mediados por el receptor S1P1.
- 20 En particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplantes, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, lesiones por isquemia-reperusión, tumores sólidos, y metástasis tumoral, enfermedades asociadas con angiogénesis, enfermedades vasculares, condiciones dolorosas, enfermedades virales agudas, trastornos inflamatorios del intestino, diabetes insulino- y no insulino-dependiente.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de lupus eritematoso.
- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de psoriasis.
- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de esclerosis múltiple.
- 30 Con el fin de usar los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el proceso mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y a presión atmosférica, se adapta normalmente para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, comprimidos para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o para infusión o supositorios. Se prefieren generalmente las composiciones administrables por vía oral.
- 45 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de dosis unitarias y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes para compresión (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); y agentes humectantes aceptables (p. ej., laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica clásica.
- 50 Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden estar en forma de un producto seco que se reconstituirá con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico) y, si se desea, agentes saporíferos o
- 55

colorantes convencionales, sales tamponantes y agentes edulcorantes en la medida apropiada. Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.

5 Para la administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitarias fluidas utilizando un compuesto de la invención o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en multi-dosis, que utilizan un compuesto de la invención o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, 10 soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y esterilizar por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. De manera ventajosa, se disuelven en el vehículo coadyuvantes 15 tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes. Para mejorar la estabilidad, se puede congelar la composición después de introducida en el vial, y se puede eliminar el agua al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, con la excepción de que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto puede esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto. 20

Se pueden formular lociones con una base acuosa u oleosa y, en general, contendrán también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Se pueden formular gotas con una base acuosa o no acuosa que también comprenden uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. Pueden 25 contener también un conservante.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

30 Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden formularse en forma de preparaciones de depósito. Estas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

35 Para la administración intranasal, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse en forma de soluciones para administración por un dispositivo de dosis medida o unitaria adecuado o, como alternativa, en forma de una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para la administración usando un dispositivo de liberación adecuado. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente 40 aceptables de los mismos pueden formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal o en una forma adecuada para la administración por inhalación o isuflación (ya sea a través de la boca o de la nariz).

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse para administración tópica en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, supositorios vaginales, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, oídos o nariz). Las pomadas y las cremas pueden formularse, por ejemplo, con una 45 base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las pomadas para administración oftálmica se pueden fabricar de manera estéril usando componentes esterilizados.

La composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos 50 mencionados anteriormente variará de la manera habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente, y otros factores similares. Sin embargo, como norma general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, de 1,0 a 500 mg o de 1,0 a 200 mg, y dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en preparaciones de combinación, junto con otros ingredientes activos. Por ejemplo, los compuestos de la invención 55 pueden usarse junto con ciclosporina A, metotrexato, esteroides, rapamicina, inhibidores de citoquina proinflamatorios, inmunomoduladores que incluyen compuestos biológicos u otros compuestos terapéuticamente activos.

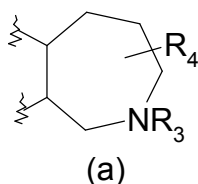
La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los citados en las

fórmulas I y siguientes, salvo por el hecho de que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ .

- 5 Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su
- 10 facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^8\text{F}$  son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos  $^{125}\text{I}$  son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo
- 15 tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) y siguientes de esta invención pueden prepararse, en general, realizando los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

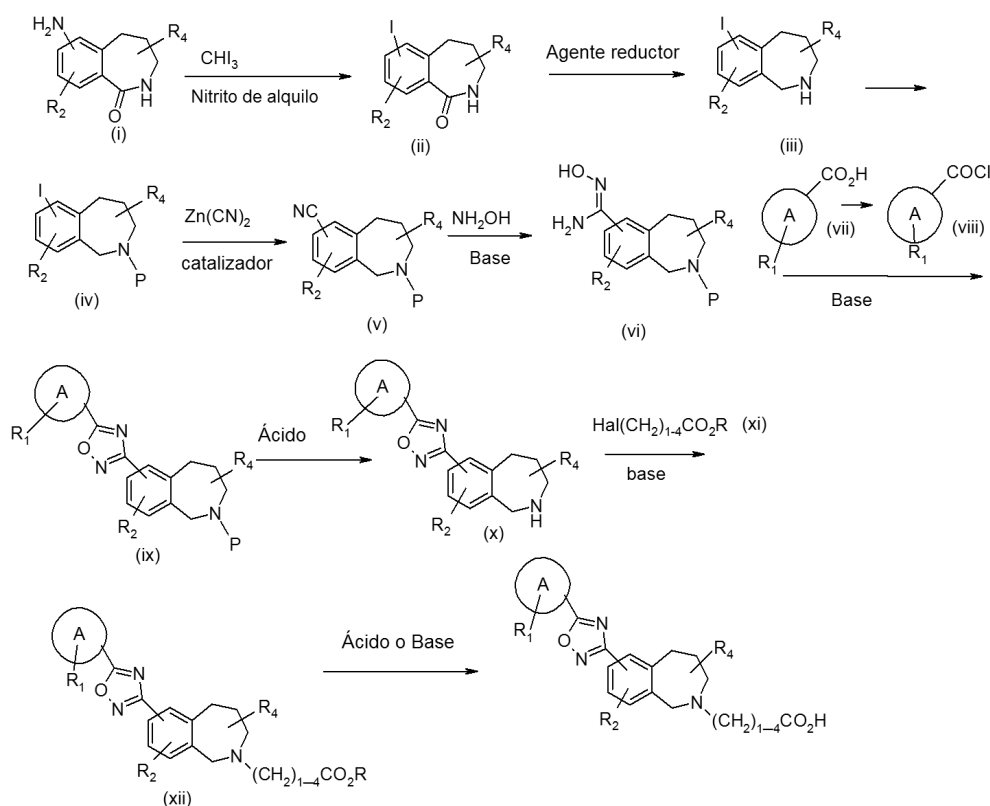
En un aspecto adicional, esta invención proporciona procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

- 20 Una ruta que puede usarse para preparar compuestos de fórmula (I) cuando B es

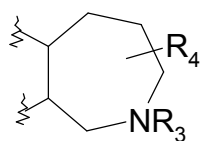


se ilustra en el Esquema 1, en el que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y A son como se han descrito en la fórmula (I) con la excepción de que  $R_2$  no es cloro, bromo o yodo, R es alquilo (por ejemplo, etilo, t-butilo) y hal es cloro, bromo o yodo.

Esquema 1



Los compuestos de fórmula (i) que están disponibles en el mercado o pueden prepararse por varias rutas (por ejemplo, Johnson, Paul D.; *et al*; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13(23), 4197-4200), pueden convertirse en compuestos de fórmula (ii) por tratamiento con yodoformo en presencia de un nitrito adecuado, tal como nitrito de terc-butilo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF). Los compuestos de fórmula (ii) pueden convertirse en compuestos de fórmula (iii) por tratamiento con un agente reductor apropiado, tal como diborano o hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como THF a una temperatura elevada, tal como a 80°C. Los compuestos de fórmula (iii) pueden convertirse en un derivado protegido (iv), donde P representa un grupo protector adecuado, tal como t-butiloxicarbonilo (BOC), por ejemplo por tratamiento con dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) en presencia de una base, tal como trietilamina en un disolvente adecuado, tal como diclorometano (DCM). Los compuestos de fórmula (iv) pueden convertirse en compuestos de fórmula (v) por tratamiento con una fuente de cianuro adecuada, tal como cianuro de cinc en presencia de un catalizador, tal como tetraquistrifenilfosfina paladio (0) en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida (DMF) a una temperatura elevada, tal como 80°C. Los compuestos de fórmula (v) pueden convertirse en compuestos de fórmula (vi) por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina y una base apropiada, tal como bicarbonato sódico, en un disolvente, tal como metanol o etanol a una temperatura elevada, tal como a 60°C. Los compuestos de fórmula (vi) pueden convertirse en compuestos de fórmula (ix) por tratamiento con un cloruro de ácido carboxílico de fórmula (viii) en presencia de una base, tal como trietilamina en un disolvente adecuado, tal como DMF. Dichas reacciones se agitan típicamente durante un periodo de tiempo a temperatura ambiente, y después a una temperatura elevada, tal como a 120°C. Los cloruros de ácido de fórmula (viii) están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir del ácido correspondiente (vii) por medios convencionales. Como alternativa, los compuestos de fórmula (vi) pueden convertirse en compuestos de fórmula (ix) por tratamiento con un ácido carboxílico de fórmula (vii) en presencia de un agente de acoplamiento de amida adecuado, tal como hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en un disolvente adecuado, tal como DMF. Dichas reacciones se llevan a cabo típicamente a una temperatura elevada, tal como 50-80°C. Típicamente, el ácido (vii), EDAC y HOBt se agitan durante un periodo de tiempo a temperatura ambiente antes de la adición del compuesto de fórmula (vi). Los compuestos de fórmula (ix), en la que P=BOC, pueden convertirse en compuestos de fórmula (x) por tratamiento con un ácido adecuado, típicamente ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano. Los compuestos de fórmula (x) pueden convertirse en compuestos de fórmula (xii) por tratamiento con un agente alquilante (xi) en presencia de una base, tal como carbonato de cesio en un disolvente, tal como DMF o acetonitrilo. Dichas reacciones pueden realizarse a una temperatura elevada, tal como a 70°C. Típicamente, los agentes alquilantes (xi) están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando métodos convencionales. Los compuestos de fórmula (xii) pueden convertirse en compuestos de fórmula (i) en la que B es

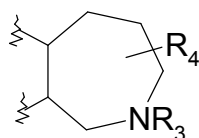


(a)

y R<sub>3</sub> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>H por tratamiento con una base, tal como hidróxido sódico acuoso en un disolvente alcohólico, tal como etanol o metanol. Se puede añadir un co-disolvente, tal como THF, para ayudar a la disolución. La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, tal como 50-80°C. Como alternativa, esta transformación puede realizarse usando hidróxido sódico sólido en etanol en un reactor para microondas a una temperatura tal como 100°C o cuando R = t-butilo, con ácido trifluoroacético (TFA) o HCl.

5

Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son los dos hidrógeno, B es

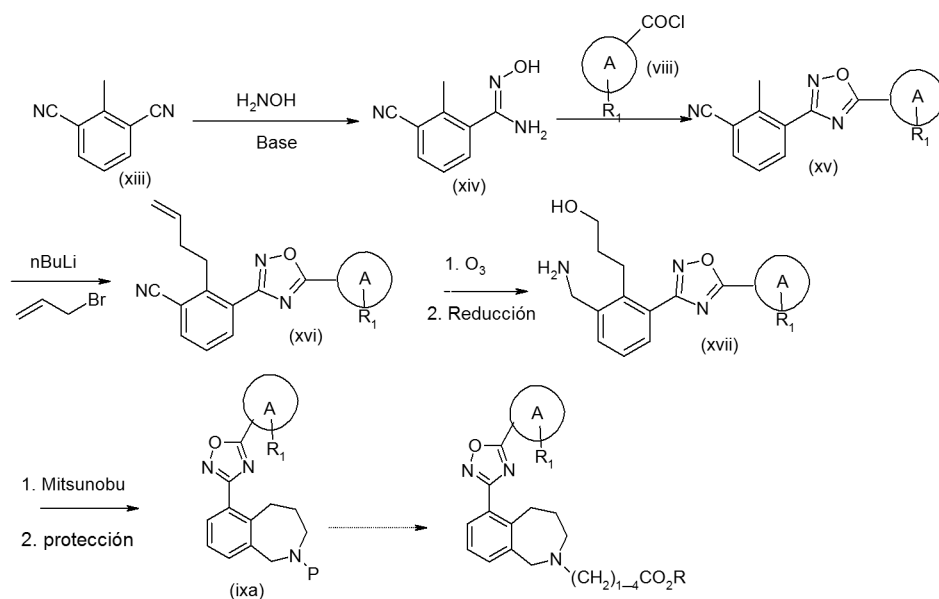


(a)

R<sub>3</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>H, R<sub>1</sub> y A son como se han definido en la fórmula (I) y el resto oxadiazol está unido al resto benzazepina en la posición 6 pueden prepararse, como alternativa, por la ruta ilustrada en el Esquema 2.

10

Esquema 2



El compuesto de fórmula (xiii) disponible en el mercado puede convertirse en el compuesto de fórmula (xiv) por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina como se ha descrito en el Esquema 1 para la conversión de (v) en (vi). Los compuestos de fórmula (xiv) pueden convertirse en compuestos de fórmula (xv) por tratamiento con un cloruro de ácido carboxílico de fórmula (viii) en presencia de una base, tal como trietilamina, como se ha descrito en el Esquema 1 para la conversión de (vi) en (ix). Los compuestos de fórmula (xv) pueden convertirse en compuestos de fórmula (xvi) por tratamiento con una base apropiada, tal como n-butillitio seguido de bromuro de alilo en un disolvente, tal como THF a temperaturas reducidas, tal como a -78°C. Los compuestos de fórmula (xvi) pueden convertirse en compuestos de fórmula (xvii) por tratamiento con ozono en un disolvente adecuado, tal como DCM, a una temperatura reducida, tal como a -78°C seguido de reducción usando un agente reductor adecuado tal como complejo de borano – sulfuro de dimetilo en un disolvente adecuado, tal como THF. Los compuestos de fórmula (xvii) pueden convertirse en compuestos de fórmula (ix), típicamente por ciclación en condiciones de Mitsunobu, por ejemplo usando azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y trifetilfosfina en un disolvente adecuado, tal como DCM, seguido de incorporación de un grupo protector adecuado sobre el nitrógeno de la benzazepina, tal como BOC, como se ha descrito en el Esquema 1 para la conversión de (iii) en (iv). Los compuestos de fórmula (ix) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) como se ha descrito en el Esquema 1 para la conversión de (ix) en

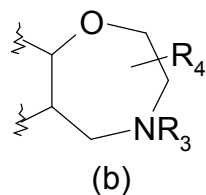
15

20

25

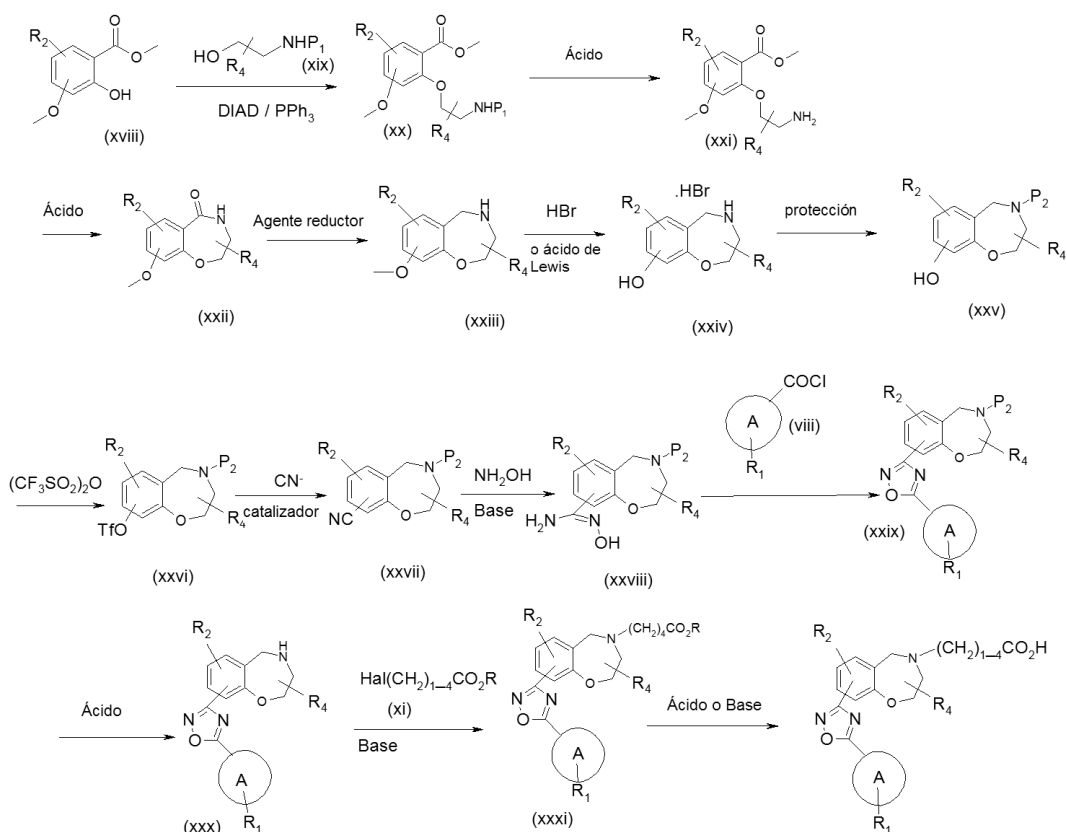
compuestos de fórmula (I)

Una ruta que puede usarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que B es



- 5  $R_3$  es  $(CH_2)_{1-4}CO_2H$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $A$  son como se han descrito en la fórmula (I) con la excepción de que  $R_2$  no es cloro, bromo o yodo,  $R$  es alquilo (por ejemplo metilo, t-butilo) y  $Hal$  es cloro, bromo o yodo.

Esquema 3



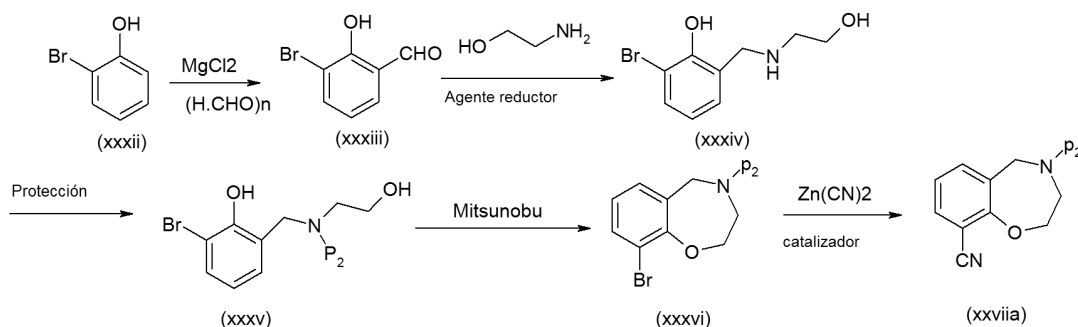
- 10 Los compuestos de fórmula (xviii) que están disponibles en el mercado (por ejemplo, Aldrich) o se preparan usando métodos convencionales, pueden convertirse en compuestos de fórmula (xx), típicamente por reacción con una etanolamina protegida (xix) en la que  $P_1$  representa un grupo protector adecuado, tal como BOC, en condiciones de Mitsunobu usando, por ejemplo, DIAD y trifetilfosfina en un disolvente adecuado, tal como THF. Los compuestos de fórmula (xx) pueden convertirse en compuestos de fórmula (xxi) y/o (xxii) por tratamiento con ácido, típicamente ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Los compuestos de fórmula (xxi) también pueden convertirse en compuestos de fórmula (xxii) por calentamiento en un disolvente apropiado, tal como tolueno a una temperatura elevada, tal como a  $80^\circ C$ . Los compuestos de fórmula (xxii) pueden convertirse en compuestos de fórmula (xxiii) por tratamiento con un agente reductor apropiado, tal como hidruro de litio y aluminio a una temperatura baja, tal como por debajo de  $15^\circ C$ , en un disolvente, tal como THF, elevando después la temperatura, por ejemplo, hasta  $80^\circ C$ . Los compuestos de fórmula (xxiii) pueden convertirse en compuestos de fórmula (xxiv) por tratamiento con un ácido de Lewis, tal como tribromuro de boro o un ácido fuerte, tal como HBr.
- 20 Los compuestos de fórmula (xxiv) pueden convertirse en un derivado protegido (xxv), en el que  $P_2$  representa un grupo protector adecuado, tal como t-butiloxicarbonilo (BOC), como se ha descrito en el Esquema 1 para la conversión de (iii) en (iv). Los compuestos de fórmula (xxv) pueden convertirse en compuestos de fórmula (xxvi) por tratamiento con trifluorometanosulfónico anhídrido en un disolvente apropiado, tal como piridina. Los compuestos de

fórmula (xxvi) pueden convertirse en compuestos de fórmula (xxvii) por tratamiento con un cianuro adecuado, tal como cianuro de cinc en presencia de un catalizador, tal como tetraquitrifenilfosfina paladio (0) en un disolvente adecuado, tal como DMF. Los compuestos de fórmula (xxvii) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) usando métodos análogos a los descritos para la conversión de compuestos de fórmula (v) en compuestos de fórmula (I) (esquema 1).

5

En el esquema 4 se ilustra una ruta alternativa para el intermedio (xxvii) en el que el grupo ciano está en la posición 9 y P<sub>2</sub> representa un grupo protector adecuado, tal como BOC, y R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno (representado por la fórmula (xxviiia)).

Esquema 4



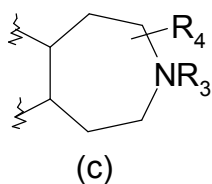
10

El compuesto de fórmula (xxxii) pueden convertirse en el compuesto de fórmula (xxxiii) por tratamiento con paraformaldehído y cloruro de magnesio seco en un disolvente apropiado, tal como THF con calentamiento a reflujo. Los compuestos de fórmula (xxxiii) pueden convertirse en compuestos de fórmula (xxxiv) por tratamiento con etanolamina en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico. Los compuestos de fórmula (xxxiv) pueden convertirse en un derivado protegido (xxxv), en el que P<sub>2</sub> representa un grupo protector adecuado, tal como BOC como se ha descrito en el Esquema 1 para la conversión de (iii) en (iv). Los compuestos de fórmula (xxxv) pueden convertirse en compuestos de fórmula (xxxvi), típicamente por ciclación en condiciones de Mitsunobu usando, por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y trifenilfosfina en un disolvente adecuado, tal como THF. Los compuestos de fórmula (xxxvi) pueden convertirse en compuestos de fórmula (xxviiia) por tratamiento con una fuente de cianuro adecuada, tal como cianuro de cinc, como se ha descrito en el Esquema 1 para la conversión de (iv) en (v).

15

20

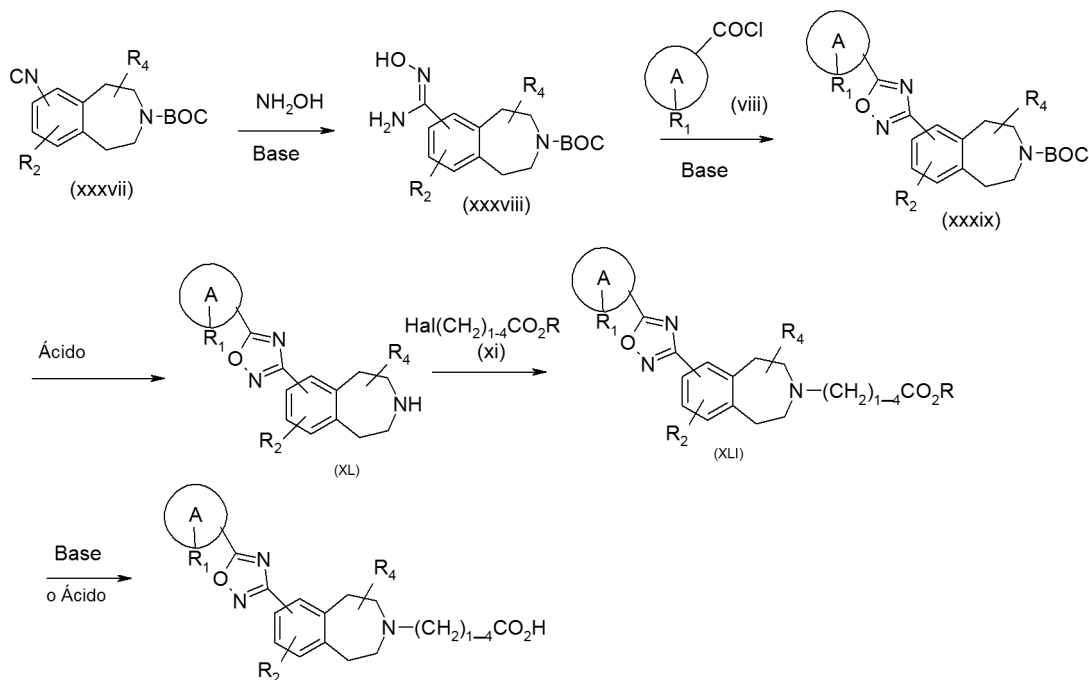
En el Esquema 5 se ilustra una ruta que puede usarse para preparar compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y A son como se han descrito en la fórmula (I), R<sub>3</sub> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>H y B es



(c)

25 R es alquilo (por ejemplo etilo, t-butilo) y Hal es cloro, bromo o yodo.

Esquema 5



5 Los compuestos de fórmula (xxxvii), por ejemplo en los que el grupo ciano está en la posición 7 (preparados, por ejemplo, usando el método descrito en Micheli, F. *et al.* Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50(21), 5076-5089), pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) usando métodos análogos a los descritos para la conversión de compuestos de fórmula (v) en compuestos de fórmula (I) (Esquema 1).

Las siguientes Descripciones y Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención.

#### Abreviaturas:

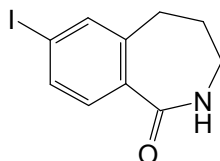
- g – gramos
- 10 mg – miligramos
- ml – mililitros
- μl – microlitros
- BOC<sub>2</sub>O –dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo)
- MeCN–acetonitrilo
- 15 MeOH – metanol
- EtOH – etanol
- Et<sub>2</sub>O –éter dietílico
- EtOAc – acetato de etilo
- DCM – diclorometano
- 20 DIAD – azodicarboxilato de diisopropilo
- DIPEA –diisopropiletilamina
- DME –1,2-bis(metiloxi)etano
- DMF – N,N-dimetilformamida
- DMSO–dimetilsulfóxido
- 25 d<sub>6</sub>DMSO–dimetilsulfóxido deuterado



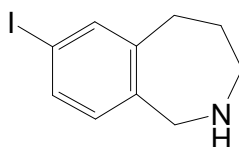
- EDAC –hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida  
 EDC –hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida  
 EDCI –hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida  
 HOBT/HOBt –Hidroxibenzotriazol
- 5 IPA –alcohol isopropílico  
 MeOD – metanol deuterado  
 NCS –N-clorosuccinimida  
 PPh<sub>3</sub> –Trifenilfosfina  
 piBOP – hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
- 10 THF - tetrahidrofurano  
 TFA - ácido trifluoroacético  
 dba – dibenciliden-acetona  
 RT – temperatura ambiente  
 °C – grados Celsius
- 15 M – Molar  
 H – protón  
 s – singlete  
 d – doblete  
 t – triplete
- 20 c – cuadruplete  
 MHz – megahertzios  
 MeOD – metanol deuterado  
 LCMS – cromatografía de líquidos/espectrometría de masas  
 LC/MS – cromatografía de líquidos/espectrometría de masas
- 25 MS – espectrometría de masas  
 ES – electronebulización  
 MH<sup>+</sup> – ión másico + H<sup>+</sup>  
 MDAP – cromatografía líquida preparativa automatizada dirigida a masas.  
 sat. –saturado
- 30 SCX –cromatografía de intercambio catiónico en fase sólida

### **Sección química general**

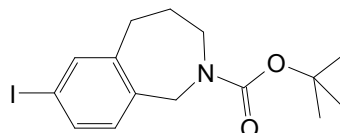
Los métodos que se describen a continuación se dan con fines ilustrativos, y los intermedios en la preparación de los ejemplos pueden no haberse preparado necesariamente a partir de las extracciones específicas descritas.

**Preparación 1****7-Yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona**

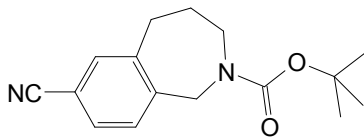
- 5 Se disolvieron 7-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona (puede prepararse como se describe en: *Preparation of benzazepinylpyrrolidonylsulfonamides as Factor Xa inhibitors*; documento WO 2007059952) (500 mg, 2,84 mmol) y triyodometano (2234 mg, 5,67 mmol) en THF (100 ml). Después, se añadió gota a gota nitrito de 1,1-dimetiletilo (0,675 ml, 5,67 mmol) disuelto en THF (20 ml) durante 20 minutos y la solución resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se calentó a 50°C durante 30 minutos. La mayor parte del disolvente se retiró por evaporación y el producto en bruto se sometió a cromatografía biotage (3:1 de EtOAc/hexano) para producir el
- 10 compuesto del título (550 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ES) C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>INO requiere 287: encontrado 287,8 (M+H)<sup>+</sup>.

**Preparación 2****7-Yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina**

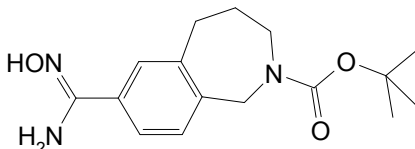
- 15 Se disolvió 7-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona (Preparación 1) (550 mg, 1,916 mmol) en THF seco (70 ml), se trató con complejo de borano-THF (1M) (11,49 ml, 11,49 mmol) y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después, la reacción se dejó en reposo durante una noche. Se añadió más cantidad de complejo de borano-THF (1 M, 2 ml) y la reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas y 30 minutos más. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió cuidadosamente metanol. La reacción se agitó hasta que cesó la efervescencia.
- 20 Después, se añadió cuidadosamente en porciones HCl 2 N (ac.) (20 ml) y, después de que disminuyera la efervescencia, la solución se calentó a 75°C durante 30 minutos. El análisis por LC/MS mostró un producto principal. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua (20 ml). La mezcla se lavó con EtOAc (40 ml), se basificó con NaOH 2 N (ac.) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa de EtOAc se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó para producir el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES) C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>IN requiere 273: encontrado 274 (M+H)<sup>+</sup>.
- 25

**Preparación 3****7-Yodo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

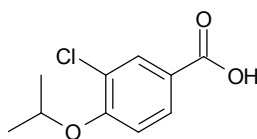
- 30 Se disolvió 7-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (Preparación 2) (450 mg, 1,648 mmol) en DCM (30 ml) y se trató con BOC<sub>2</sub>O (0,459 ml, 1,977 mmol) seguido de trietilamina (0,459 ml, 3,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos. El análisis por LC/MS mostró un producto principal. La reacción se lavó con HCl 0,5 M (20 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó para producir el compuesto del título (650 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ES) C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>2</sub> requiere 373; encontrado 318 (M+H-56)<sup>+</sup>.

**Preparación 4****7-Ciano-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

5 Se agitaron 7-yodo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 3) (650 mg, 1,742 mmol), cianuro de cinc (II) (123 mg, 1,045 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (201 mg, 0,174 mmol) en DMF seca a 80°C durante 45 minutos. A la reacción enfriada se le añadió EtOAc (100 ml) antes de lavar con agua (2 x 70 ml) y salmuera (100 ml). La capa de EtOAc se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó. El análisis por TLC (1:3 de EtOAc/hexano) mostró 2 manchas, una con un RF muy alto. El producto en bruto se sometió a cromatografía biotage (1:3 de EtOAc/hexano) y se aisló la mancha con RF menor. Después de la evaporación, se obtuvo el compuesto del título (350 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ES) C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> requiere 272; encontrado 217(M+H)<sup>+</sup>.

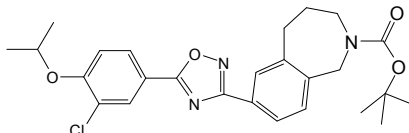
**Preparación 5****7-[(Hidroxiimino)(imino)metil]-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

15 Se suspendieron 7-ciano-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 4) (350 mg, 1,285 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (223 mg, 3,21 mmol) y bicarbonato sódico (540 mg, 6,43 mmol) en etanol (15 ml) y la mezcla se agitó a 55°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó en reposo durante una noche. El análisis por LC/MS mostró un solo producto principal. Los extractos inorgánicos se retiraron por filtración y se lavaron bien con MeOH al 10%/DCM para disolver cualquier producto precipitado. La evaporación del disolvente produjo un sólido de color blanco. La trituración con éter dio el compuesto del título (320 mg). MS (ES) C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requiere 305; encontrado 306,2 (M+H)<sup>+</sup>.

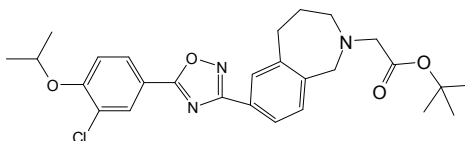
**Preparación 6****Ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico**

25 Se disolvieron propan-2-ol (2,45 ml) y PPh<sub>3</sub> (1,18 g) en THF (30 ml), se enfriaron a 0°C y se trataron con 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (6,00 g) seguido de la adición gota a gota de DIAD (9,44 ml) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se evaporó y se purificó sobre cartuchos de sílice (4 x 100 g), eluyendo con una mezcla de 0 a 40% de EtOAc en pentano para dar el producto en bruto (7,00 g) en forma de un aceite incoloro. Éste se disolvió en MeOH (30 ml) y NaOH acuoso 2 M (30 ml) y se agitó a TA durante un fin de semana. Después, la mezcla de reacción se evaporó y se redisolvió en H<sub>2</sub>O. Esta solución se lavó con Et<sub>2</sub>O, se acidificó a pH = 1 y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Estos últimos extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (4,16 g) en forma de un sólido de color blanco. δ<sub>H</sub> (MeOD, 400 MHz): 1,37 (6H, d), 4,77 (1H, sept.), 7,12 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,98 (1H, s). MS (ES): C<sub>10</sub>H<sub>11</sub><sup>35</sup>ClO<sub>3</sub> requiere 214; encontrado 215 (M+H)<sup>+</sup>.

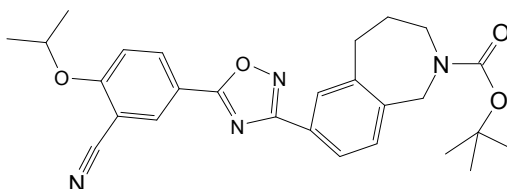
35

**Preparación 7****7-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 5 Se disolvieron ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (Preparación 6) (105 mg, 0,491 mmol), EDC (113 mg, 0,589 mmol) y HOBt (90 mg, 0,589 mmol) en DMF seca (5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió 7-[hidroxiamino(imino)metil]-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 5) (150 mg, 0,491 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora, se calentó a 90°C durante 2 horas y después se dejó en reposo durante una noche. La reacción se calentó a 90°C durante 3 horas más. Se añadió EtOAc (50 ml) y la
- 10 reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (ac.) (50 ml) y agua (2 x 50 ml) antes de secarse sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y de la evaporación del disolvente. El aceite en bruto obtenido se sometió a cromatografía biotage (1:4 de EtOAc/hexano) para dar 100 mg de un aceite inoloro. El aceite comenzó a solidificarse lentamente durante una noche para dar un sólido ceroso de color blanco. La trituración con éter/hexano produjo el compuesto del título (38 mg) en forma de un sólido de color blanco después de la filtración. Precipitó lentamente de la solución una extracción adicional (30 mg).
- 15  $\delta$ H (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) 1,31 (9H, s), 1,36 (6H, d), 1,69 (2H, m), 3,06 (2H, m), 3,65 (2H, m), 4,44 (2H, s), 4,84-4,94 (1H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 7,84-7,91 (2H, m), 8,11 (1H, dd), 8,18 (1H, d).

**Preparación 8****[7-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acetato de 1,1-dimetiletilo**

- 20 Se agitaron 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (Ejemplo 1) (60 mg, 0,143 mmol) y carbonato de cesio (140 mg, 0,428 mmol) en DMF seca (5 ml) y la mezcla se trató con bromoacetato de terc-butilo (0,032 ml, 0,214 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1,5 horas. Se añadieron EtOAc (50 ml) y éter (20 ml) y la mezcla se lavó con agua (3 x 60 ml) y salmuera (40 ml). Se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y la evaporación del disolvente produjo un aceite incoloro transparente (80 mg). El aceite se sometió a cromatografía biotage (3:1 de EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (65 mg) en forma de un aceite incoloro transparente.
- 25 MS (ES) C<sub>27</sub>H<sub>32</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requiere 497; encontrado 498 (M+H)<sup>+</sup>.

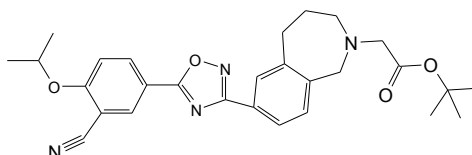
**Preparación 9****7-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 35 Se agitaron ácido 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (puede prepararse como se describe en el documento WO 2005/58848) (302 mg, 1,474 mmol), EDC (339 mg, 1,768 mmol) y HOBt (271 mg, 1,768 mmol) en DMF (3 ml) durante 5 minutos. Se añadió 7-[(hidroxiamino(imino)metil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 5) (450 mg, 1,474 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. Aún quedaba presente una pequeña cantidad de ácido 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico. Se añadieron cantidades adicionales de EDC (100 mg) y 7-[(hidroxiamino(imino)metil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (100 mg) y la reacción se agitó durante 1 hora. Después, la reacción se calentó a 80°C durante 3 horas y se dejó en reposo durante una noche. Después, la reacción se calentó a 90°C durante 1 hora. Se añadió EtOAc (70 ml) y la mezcla de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (50 ml) y agua (2 x 70 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó. El material en bruto obtenido se sometió a cromatografía biotage (1:2 de EtOAc/hexano), produciendo un sólido de color blanco después de la evaporación. La trituración con éter produjo el compuesto del
- 40

título (320 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN (400 MHz,  $d_6$ DMSO) 1,31 (9H, s), 1,38 (6H, d), 1,69 (2H, s a), 3,06 (2H, s ancho), 3,65 (2H, s a), 4,44 (2H, s), 4,94-5,03 (1H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,56 (1H, d), 7,84-7,91 (2H, m), 8,40 (1H, dd), 8,50 (1H, d)

## 5 Preparación 10

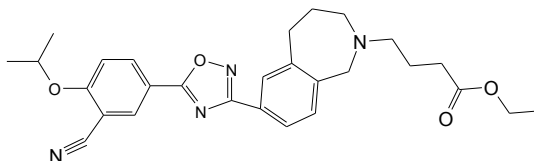
**[7-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acetato de 1,1-dimetiletilo**



10 Se trataron hidrocloreto de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo (Ejemplo 3) (70 mg, 0,170 mmol) y carbonato de cesio (167 mg, 0,511 mmol) en DMF seca (5 ml) con bromoacetato de terc-butilo (0,038 ml, 0,256 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3 horas para dar un solo producto. Se añadió EtOAc (40 ml) y la mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y se evaporó para producir el compuesto del título (85 mg) en forma de un aceite incoloro transparente. MS (ES)  $C_{28}H_{32}N_4O_4$  requiere 488; encontrado 489 (M+H)<sup>+</sup>.

## 15 Preparación 11

**4-[7-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]butanoato de etilo**

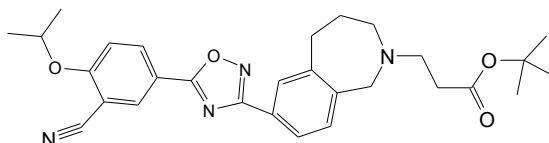


20 Se trataron hidrocloreto de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo (Ejemplo 3) (70 mg, 0,170 mmol) y carbonato de cesio (167 mg, 0,511 mmol) en DMF seca (5 ml) con 4-bromobutirato de etilo (0,037 ml, 0,256 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadieron cantidades adicionales de 4-bromobutirato de etilo (37  $\mu$ l) y la reacción se calentó a 60°C durante 3 horas. La reacción se dejó en reposo durante una noche. Se añadió EtOAc (50 ml) y la mezcla se lavó con agua (2 x 60 ml), se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y se evaporó para producir el compuesto del título (90 mg) en forma de un aceite incoloro transparente. MS (ES)  $C_{28}H_{32}N_4O_4$  requiere 488; encontrado 489,0 (M+H)<sup>+</sup>.

25

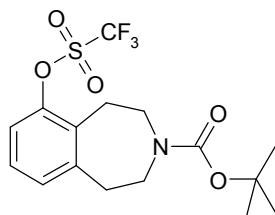
## Preparación 12

**3-[7-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo**

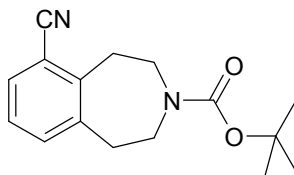


30 Se agitaron hidrocloreto de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo (Ejemplo 3) (70 mg, 0,170 mmol) y carbonato de cesio (167 mg, 0,511 mmol) en DMF seca (5 ml) y la mezcla se trató con 3-bromopropanoato de 1,1-dimetiletilo (0,043 ml, 0,256 mmol) y después se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadieron cantidades adicionales de 3-bromopropanoato de 1,1-dimetiletilo (44  $\mu$ l) y la reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. La reacción se dejó en reposo durante una noche. Se añadió 3-bromopropanoato de 1,1-dimetiletilo (43  $\mu$ l) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 7 horas y después se dejó en reposo durante una noche. Se añadió EtOAc (50 ml) y la mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y se evaporó para producir un aceite incoloro transparente (100 mg). El aceite solidificó lentamente. La trituración con éter/hexano produjo el compuesto del título (70 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES)  $C_{29}H_{34}N_4O_4$  requiere 502; encontrado 503,0 (M+H).

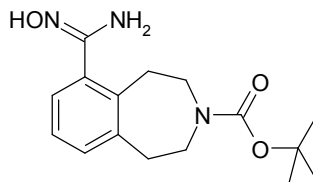
35

**Preparación 13****6-[[Trifluorometil]sulfonyloxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

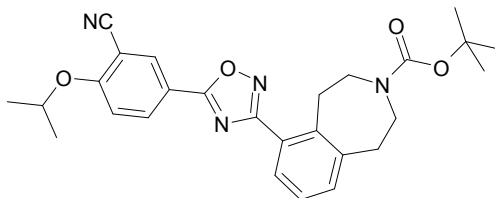
5 A una solución agitada de 6-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (puede prepararse como se describe en el documento WO 2006/002928) (6,545 g) en DCM seco (100 ml) en una atmósfera de argón a -10°C se le añadió trietilamina (4 ml). Después de 10 minutos, se añadió gota a gota trifluorometanosulfónico anhídrido (4,7 ml) durante 10 minutos. La solución incolora se volvió de color ámbar y después rojo. Se dejó que la reacción alcanzara la TA durante 30 minutos y después se agitó a TA durante 18 horas. Después, la reacción se vertió en una solución saturada de carbonato sódico (100 ml) y la capa de DCM se recogió, se secó y se evaporó. El compuesto del título (5 g) se obtuvo por cromatografía (eluyendo con DCM).  $\delta$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,22-7,12 (3H, m), 3,59-3,57 (4H, m), 3,01-2,99 (4H, m), 1,48 (9H, s); MS (ES) C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S requiere 395; encontrado 340 [M+H-56]<sup>+</sup>.

**Preparación 14****6-Ciano-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

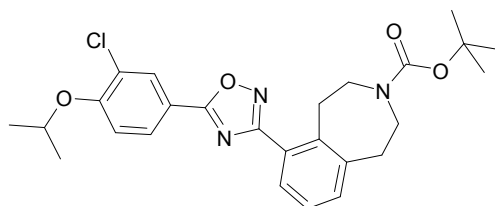
15 Se calentaron 6-[[trifluorometil]sulfonyloxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 13) (5 g), cianuro de cinc (II) (1,5 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,5 g) en DMF seca a 150°C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (200 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con bicarbonato sódico saturado (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La mezcla de reacción bruta se secó de la manera habitual y se evaporó. La purificación por cromatografía (eluyendo con DCM) produjo el compuesto del título (3,4 g).  $\delta$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,50 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,27-7,21 (1H, m), 3,62-3,56 (4H, m), 3,22-3,20 (2H, m), 2,97-2,94 (2H, m), 1,47 (9H, s); MS (ES) C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> requiere 272; encontrado 217 [M+H-56]<sup>+</sup>, 273 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 15****6-[[Hidroxi(amino)imino]metil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

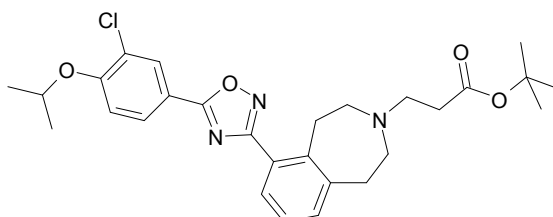
25 Se calentaron 6-ciano-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 14) (1,15 g), clorhidrato de hidroxilamina (1,18 g) y bicarbonato sódico (1,76 g) a 60°C en etanol (100 ml) durante 18 horas en una atmósfera de argón. La reacción enfriada se evaporó a sequedad y se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La capa de DCM se recogió y la capa de agua se lavó con DCM (50 ml). Las capas de DCM combinadas se secaron y se evaporaron. El compuesto del título (506 mg) se aisló por cromatografía eluyendo con metanol al 5% en DCM.  $\delta$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,27 (1H, s), 7,16-7,13 (2H, m), 5,38 (1H, s a), 3,58-3,55 (4H, m), 3,05 (2H, s a), 2,89 (2H, s a), 1,46 (2H, s a), 1,12 (9H, s a); MS (ES) C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requiere 305; encontrado 306 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 16****6-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 5 Se disolvió 6-[(hidroxiamino)imino]metil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 15) (360 mg, 1,179 mmol) en THF (50 ml) y se agitó con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 51,9 mg, 1,297 mmol) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo (puede prepararse como se describe en el documento WO 2005058848) (388 mg, 1,768 mmol) en forma de una solución en THF (5 ml) y la reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas. La reacción enfriada se evaporó y se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La capa de agua se lavó con DCM (50 ml) y las capas de DCM combinadas se secaron (frita hidrófoba) y se evaporaron. El producto se aisló por cromatografía sobre sílice (eluyendo con DCM) para dar 6-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (505 mg, 1,011 mmol, rendimiento del 86%) en forma de una espuma de color blanco.  $\delta$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,41 (1H, s), 8,33 (1H, dd), 7,7 (1H, dd), 7,31-7,25 (2H, m), 7,13 (1H, d), 4,80 (1H, sept.), 3,63-3,62 (4H, m), 3,3-3,2 (2H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 1,47 (6H, d), 1,43 (9H, s a); MS (ES)  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$  requiere 474; encontrado 475  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Preparación 17****6-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

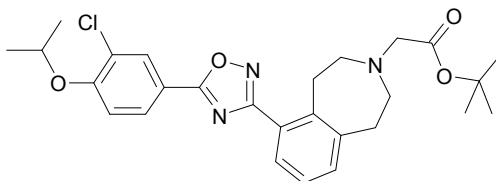
- 20 Se disolvió 6-[(hidroxiamino)imino]metil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 15) (170 mg, 0,557 mmol) en THF (30 ml) y se agitó con hidruro sódico (24,49 mg, 0,612 mmol) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo (puede prepararse como se describe en el documento WO 2005058848) (191 mg, 0,835 mmol) y la reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas. La reacción enfriada se evaporó y se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La capa de agua se lavó con DCM (50 ml) y las capas de DCM combinadas se secaron (frita hidrófoba) y se evaporaron. El compuesto del título se aisló por cromatografía sobre sílice (eluyendo con DCM). Se aisló 6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (260 mg, 0,537 mmol, 96% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.  $\delta$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,22 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,30-7,24 (2H, m), 7,06 (1H, d), 4,72 (1H, sept.), 3,65-3,55 (4H, m), 3,35-3,25 (2H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 1,45 (6H, d), 1,43 (9H, s); MS (ES)  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_4$  requiere 483; encontrado 484  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Preparación 18****3-[6-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo**

En un recipiente de reacción para microondas de 5 ml se añadió 6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (base libre del Ejemplo 8, obtenida por métodos convencionales, por ejemplo, repartición entre disolventes acuosos orgánicos y básicos y recogida del disolvente orgánico) (70 mg) en DMF (3 ml) para dar una solución de color pardo. Después, se añadió carbonato potásico (101 mg) seguido de 3-bromopropanoato de 1,1-dimetiletilo (38,1 mg, 0,182 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (5 ml) y se purificó por SCX (lavando con metanol y eluyendo el amino éster en bruto con amoniaco metanólico). La purificación por MDAP produjo el amino éster, 3-[6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo (25 mg, 0,046 mmol, 25,4% de rendimiento) aislado en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ES)  $C_{28}H_{34}^{35}ClN_3O_4$  requiere 511; encontrado 512  $[M+H]^+$ .

### Preparación 19

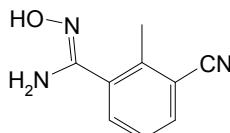
#### [6-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de 1,1-dimetiletilo



En un recipiente de reacción para microondas de 5 ml se añadió hidrocloreuro de 6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (Ejemplo 8) (110 mg, 0,262 mmol). Después, se añadió carbonato potásico (101 mg) seguido de bromoacetato de 1,1-dimetiletilo (51,0 mg, 0,262 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (5 ml) y se purificó por SCX (lavando con metanol y eluyendo el amino éster en bruto con amoniaco metanólico). Se aisló [6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de 1,1-dimetiletilo (120 mg, 0,241 mmol, 92% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS (ES)  $C_{27}H_{32}^{35}ClN_3O_4$  requiere 497; encontrado 498  $[M+H]^+$ .

### Preparación 20

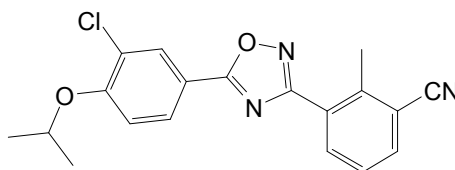
#### 3-Ciano-N-hidroxi-2-metilbencenocarboximidamida



Una suspensión de 2,6-dicianotolueno (25,0 g, 176 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (73,0 g, 1,06 mol) y trietilamina (142 g, 1,41 mol) en cloroformo (500 ml) se agitó a 50°C durante 7 h y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, se trató con HCl 5 M a un valor de pH de 1 y se extrajo tres veces con cloroformo. La capa acuosa se extrajo con THF (x 7), se enfrió en hielo, se aclaró a un valor de pH de 4 con NaOH al 40% y se extrajo con THF (x 3). Los últimos extractos de THF se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar un sólido de color ante que consiste en el producto y aproximadamente un tercio de un equivalente de trietilamina (11,0 g).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  (inter alia) 7,70-7,76 (1H, m), 7,57-7,63 (1H, m), 7,35-7,62 (1H, m), 2,58 (3H, s); MS (ES)  $C_9H_9N_3O$  requiere 175; encontrado 176  $[M+H]^+$ . Los siete primeros extractos de THF se combinaron, se evaporaron a sequedad y se disolvieron en agua. La solución acuosa se extrajo dos veces con cloroformo, se ajustó a un valor de pH de 4 y se extrajo con THF (x 3). La evaporación de los extractos de THF combinados dio 4,5 g más de producto.

### Preparación 21

#### 3-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo



A una solución de 3-ciano-N-hidroxi-2-metilbencenocarboximidamida (Preparación 20) (1,70 g, 9,70 mmol) en THF



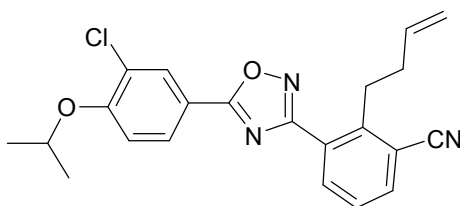
(100 ml) se le añadió hidruro sódico (0,427 g, 10,67 mmol) en una atmósfera de argón a ta y la suspensión se agitó durante 30 min. Después, se añadió 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo (puede prepararse como se describe en el documento WO 2005058848) (3,33 g, 14,56 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos, después se enfrió a TA y se agitó durante 3 días.

- 5 Por separado, a una suspensión de 3-ciano-N-hidroxi-2-metilbencenocarboximidamida (Preparación 20) (10,48 g, 59,8 mmol) en THF (250 ml) en una atmósfera de argón a ta se le añadió en porciones hidruro sódico (2,87 g, 71,8 mmol) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 30 minutos. Se añadió 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo (19,9 g, 87 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h y después se agitó a ta durante 16 h.

- 10 Las dos mezclas de reacción se combinaron. Se añadió agua (200 ml) y después la mezcla se extrajo con DCM (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) y se concentraron al vacío para dar un sólido de color blanco en bruto (28,1 g). El sólido se disolvió de nuevo en DCM (200 ml), THF (150 ml) y EtOH (50 ml) y se pasó a través de un lecho corto de sílice (1 cm de profundidad). La elución con DCM seguido de concentración al vacío dio un sólido de color amarillo pálido, 3-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (18,10 g, 51,2 mmol, 80% de rendimiento). La elución de la sílice con DCM-EtOH (2:1) seguido de concentración al vacío dio un sólido de color amarillo pálido, 3-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (2,81 g, 6,35 mmol, 10% de rendimiento). Las dos extracciones eran analíticamente idénticas. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,07 (1H, d), 4,73 (1H, sept.), 2,90 (3H, s), 1,47 (6H, d); MS (ES) C<sub>19</sub>H<sub>16</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> requiere 353; encontrado 354 [M+H]<sup>+</sup>.

### Preparación 22

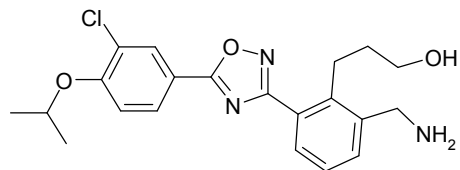
- 20 **2-(3-Buten-1-il)-3-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo**



- A una solución de diisopropilamina (15,15 ml, 106 mmol) en THF seco (650 ml) a -78°C en una atmósfera de Ar se le añadió <sup>n</sup>BuLi (44,3 ml, 70,9 mmol) por la parte inferior del matraz y la solución resultante se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de 3-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (Preparación 21) (12,54 g, 35,4 mmol) en THF seco (100 ml) en una atmósfera de Ar a ~10 ml/min<sup>-1</sup> y la solución de color oscuro resultante se agitó a -78°C durante 45 min. Se añadió gota a gota bromuro de alilo (6,13 ml, 70,9 mmol) a ~3 ml/min<sup>-1</sup> y la solución de color rojo oscuro resultante se agitó durante 30 min a -78°C. Se añadió HCl 1 M (ac.) (375 ml), la mezcla se dejó calentar a TA y después las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 125 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color rojo oscuro (12,8 g). Se disolvieron de nuevo en DCM (20 ml) y se añadieron a una columna prehumedecida (isohexano) de sílice (5 cm x 5 cm). La elución con EtOAc-isohexano (1:3) y la concentración de las fracciones deseadas dieron un sólido de color naranja pálido, 2-(3-buten-1-il)-3-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo (9,50 g, 20,98 mmol, 59,2% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (1H, d), 8,24 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 7,46 (1H, t), 7,07 (1H, d), 5,94 (1H, ddt), 5,07 (1H, dc), 5,01 (1H, dd), 4,73 (1H, sept.), 3,40 (2H, t), 2,47 (2H, cd), 1,45 (6H, d); MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>20</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> requiere 393; encontrado 394 [M+H]<sup>+</sup>.

### Preparación 23

- 3-[2-(Aminometil)-6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1-propanol

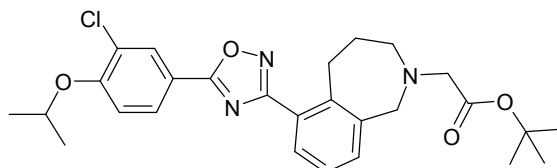


- 40 A través de una solución de 2-(3-buten-1-il)-3-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo (Preparación 22) (8,26 g, 20,97 mmol) en DCM (125 ml) en una atmósfera de Ar a -78°C se burbujearon Ar y después O<sub>2</sub> (5 min cada uno). Se encendió el ozonizador (modelo 502; 75 lh<sup>-1</sup>; 0,3 A) y la solución de color naranja se ozonizó hasta que se volvió de color verde-gris opaco (3 h). El ozonizador se apagó y se burbujearon O<sub>2</sub> y después Ar a través de la solución (10 min cada uno). La solución se dejó calentar a TA en una atmósfera de Ar y después se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo opaco. Éste se disolvió de nuevo en THF seco

(200 ml), se añadió  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  (9,96 ml, 105 mmol) (CUIDADO: desprendimiento de gas) y la solución se agitó a TA durante 18 h y después a  $40^\circ\text{C}$  durante 3 h. La reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , después se añadió cuidadosamente  $\text{HCl}$  acuoso 0,1 M (150 ml) (CUIDADO: desprendimiento de gas) y después se dejó en agitación a TA durante 18 h. La solución se pasó directamente por una columna SCX-2 (50 g), lavando con MeOH. El producto se eluyó con  $\text{NH}_3$  0,5 M en MeOH; la concentración al vacío dio una espuma de color naranja, 3-[2-(aminometil)-6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1-propanol (2,73 g, 3,95 mmol, 18,9% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (inter alia) 8,23 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,86 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,34 (1H, t), 7,06 (1H, d), 4,72 (1H, sept.), 4,03 (2H, s), 3,47 (2H, t), 3,27 (2H, t), 1,78 (2H, quint.), 1,45 (6H, d); MS (ES)  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$  requiere 401; encontrado 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 10 Preparación 24

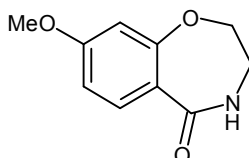
### [6-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acetato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 3-[2-(aminometil)-6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1-propanol (Preparación 23) (424 mg, 1,055 mmol) y trifenilfosfina (1384 mg, 5,28 mmol) en DCM seco (150 ml) a TA en una atmósfera de Ar se le añadió gota a gota DIAD (0,974 ml, 5,01 mmol) durante 2 min y la solución de color amarillo pálido resultante se agitó a TA durante 2 h. La solución se concentró hasta alcanzar un volumen ~10 ml y después se pasó por un cartucho SCX-2 (10 g), lavando con MeOH. El producto se eluyó con  $\text{NH}_3$  0,5 M en MeOH; la concentración al vacío dio un aceite de color naranja pálido (>900 mg). La purificación por SCX-2 se repitió para retirar el óxido de trifenilfosfina restante para dar un aceite de color amarillo pálido (314 mg). El aceite se disolvió de nuevo en DCM (40 ml), se añadieron secuencialmente  $\text{BOC}_2\text{O}$  (0,367 ml, 1,583 mmol) y DMAP (6,44 mg, 0,053 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de Ar durante 2 h. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (20 ml) y después la capa acuosa se extrajo con DCM (25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar un aceite de color pardo pálido (496 mg). La cromatografía ultrarrápida (sílice; Flash 25M; gradiente lineal (0,1-1%) de MeOH en DCM) dio un aceite de color amarillo, 6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (130 mg). Este material se disolvió de nuevo en  $\text{HCl}$  4 M en dioxano (5 ml, 20,00 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. La solución se añadió a una columna SCX-3 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con  $\text{NH}_3$  0,5 M en MeOH; la concentración al vacío dio un sólido de color blanco pálido (102 mg). El producto se disolvió de nuevo en DMF seca (3 ml); se añadieron carbonato potásico (74,1 mg, 0,536 mmol) y bromoacetato de terc-butilo (0,042 ml, 0,281 mmol) y después la suspensión se irradió a  $100^\circ\text{C}$  durante 10 min en el microondas. La mezcla se diluyó con DCM (7 ml), después se añadió a un cartucho SCX-3 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con  $\text{NH}_3$  0,5 M en MeOH; la concentración al vacío dio un aceite de color naranja (57 mg). La auto-purificación dirigida a masas de fase inversa (MDAP) dio el producto en una solución de agua-MeCN. Las fracciones deseadas se añadieron a un cartucho SCX-3 (1 g) y se lavaron con MeOH. El producto se eluyó con  $\text{NH}_3$  0,5 M en MeOH; la concentración al vacío dio una película transparente (21,4 mg) que era una mezcla de proporción 5:2 de [6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acetato de 1,1-dimetiletilo y ácido [6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acético. Componente principal:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,68 (1H, d), 7,26 (1H, d), 7,25 (1H, t), 7,06 (1H, d), 4,72 (1H, sept.), 4,14 (2H, s), 3,28 (2H, s a), 3,23 (2H, t), 3,16 (2H, s), 1,77 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,43 (6H, d); MS (ES)  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_4$  requiere 497; encontrado 498  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Preparación 25

### 8-(Metiloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona

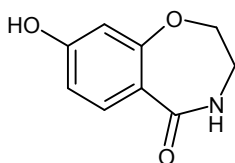


Se añadió gota a gota DIAD (32,1 ml, 165 mmol) durante 15 min a una solución agitada y enfriada con hielo de 2-hidroxi-4-(metiloxi)benzoato de metilo (24,18 g, 150 mmol), (2-hidroxi)etilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (27,3 g, 150 mmol) y trifenilfosfina (43,3 g, 165 mmol) en THF (450 ml) y después se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó para dar 129,9 g de un aceite viscoso de color amarillo. Se añadió ácido trifluoroacético (60 ml, 779 mmol) en diclorometano (DCM) (350 ml) y la reacción se dejó a

temperatura ambiente durante 65 horas y después se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en 500 ml de éter y se extrajo con HCl 2 M (200 ml y 2 x 75 ml). Los extractos ácidos combinados se lavaron con 200 ml de éter y después se añadieron 500 g de hielo junto con 250 ml de EtOAc y la mezcla se basificó con hidróxido sódico al 50% con agitación vigorosa. Los extractos orgánicos se separaron, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con 4 x 75 ml de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron para dar 21,1 g de un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en tolueno (350 ml), se agitó y se calentó a reflujo durante 24 horas y después se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título (8,61 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES)  $C_{10}H_{11}NO_3$  requiere 193; encontrado 194  $[M+H]^+$ .

## 10 Preparación 26

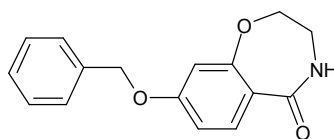
### 8-Hidroxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona



Una mezcla de 8-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (Preparación 25) (7,98 g, 41,3 mmol) y ácido bromhídrico (100 ml, 1842 mmol) se agitó y se calentó a 110°C durante 7 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó y se destiló azeotrópicamente dos veces con 150 ml de etanol para dar el compuesto del título (8,66 g) en forma de un sólido de color pardo claro que se usó sin purificación. MS (ES)  $C_9H_9NO_3$  requiere 179; encontrado 180  $[M+H]^+$ .

## Preparación 27

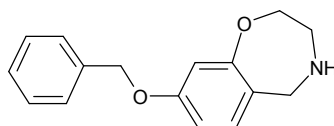
### 8-[(Fenilmetil)oxi]-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona



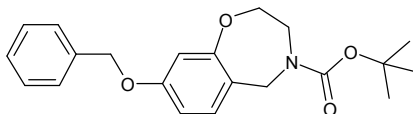
Una mezcla de 8-hidroxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (Preparación 26) (8,66 g, 48,3 mmol), bromuro de bencilo (6,32 ml, 53,2 mmol) y carbonato potásico (20,04 g, 145 mmol) en DMF (80 ml) se agitó y se calentó a 60°C durante 2 horas. La reacción enfriada se diluyó con EtOAc/agua (300 ml de cada) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron 3 veces con 100 ml de agua, se secaron (sulfato de magnesio), se evaporaron, se trituraron con éter y se retiraron por filtración para dar el compuesto del título (8,39 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES)  $C_{16}H_{15}NO_3$  requiere 269; encontrado 270  $[M+H]^+$ .

## Preparación 28

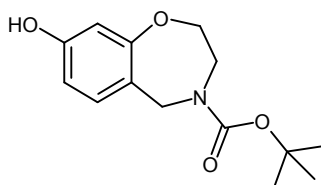
### 8-[(Fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina



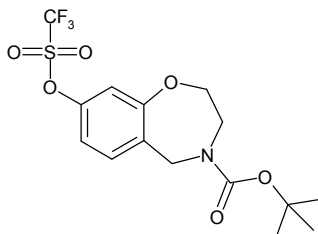
Se añadió hidruro de litio y aluminio 1 M (62,4 ml, 62,4 mmol) en THF en una atmósfera de argón a una solución agitada de 8-[(fenilmetil)oxi]-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (Preparación 27) (8,39 g, 31,2 mmol) en THF (150 ml) con refrigeración con un baño de hielo durante 5 minutos. La solución resultante se calentó con agitación a 60°C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se interrumpió cuidadosamente mediante la adición lenta con refrigeración con hielo de 150 ml de hidróxido sódico 2 M seguido de 150 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos se separaron y la capa acuosa se extrajo con 100 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron para dar el compuesto del título (7,53 g) en forma de un aceite de color claro. MS (ES)  $C_{16}H_{17}NO_2$  requiere 255; encontrado 256  $[M+H]^+$ .

**Preparación 29****8-[(Fenilmetil)oxi]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

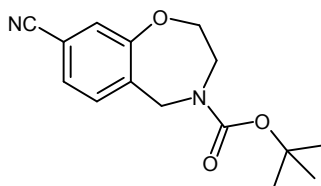
5 Se añadió  $\text{BOC}_2\text{O}$  (7,52 ml, 32,4 mmol) a una solución de 8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (Preparación 28) (7,52 g, 29,5 mmol) en DCM (100 ml) y se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 5% en iso-hexano cambiando a EtOAc al 15% en iso-hexano para eluir el producto. Se trituró con iso-hexano y se retiró por filtración para dar 7,37 g de un sólido de color blanco. MS (ES)  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  requiere 355; encontrado 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**10 Preparación 30****8-Hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

15 Se hidrogenó 8-[(fenilmetil)oxi]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 29) (7,35 g, 20,68 mmol) en una mezcla de THF (40 ml) y EtOH (40 ml) con paladio al 10% sobre carbono (0,735 g, 6,91 mmol) durante 18 horas, después se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (5,49 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES)  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  requiere 265; encontrado 166  $[\text{M}+\text{H}-100]^+$ .

**Preparación 31****8-[(Trifluorometil)sulfonil]oxi]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

20 Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,253 ml, 1,498 mmol) a una solución enfriada con hielo de 8-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 30) (0,265 g, 0,999 mmol) en piridina (4 ml) y se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó, se disolvió en 40 ml de EtOAc y se lavó con 20 ml de HCl 2 M y 20 ml de bicarbonato sódico saturado, después se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó para dar el compuesto del título (399 mg) en forma de una goma de color amarillo. MS (ES)  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$  requiere 397; encontrado 298  $[\text{M}+\text{H}-100]^+$ .

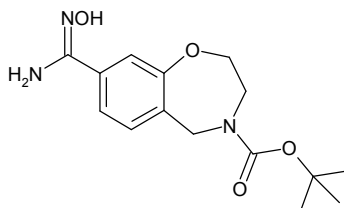
**Preparación 32****8-Ciano-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

Una mezcla de 8-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Preparación 31) (0,397 g, 0,999 mmol), cianuro de cinc (0,176 g, 1,499 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,115 g, 0,100 mmol) en DMF (4 ml) se agitó y se calentó a 80°C durante 2 horas y después se enfrió y se diluyó con EtOAc/agua (40 ml de cada) y la capa orgánica se lavó con 3 x 20 ml de agua, se secó (sulfato de magnesio), se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 1:4 de EtOAc/iso-hexano para dar el compuesto del título (198 mg) en forma de una goma que cristalizó lentamente. MS (ES) C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 274; encontrado 175 [M+H]<sup>+</sup>.

### Preparación 33

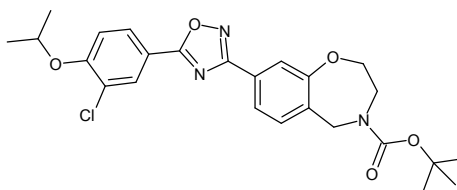
#### 8-[(Hidroxiimino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Una mezcla de 8-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 32) (0,195 g, 0,711 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,099 g, 1,422 mmol) y bicarbonato sódico (0,299 g, 3,55 mmol) en etanol (5 ml) se agitó y se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó y se disolvió en EtOAc/agua (40 ml de cada, se necesitó un poco de calentamiento) y los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron para dar el compuesto del título (210 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES) C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requiere 307; encontrado 308 [M+H]<sup>+</sup>.

### Preparación 34

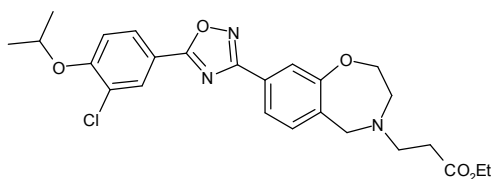
#### 8-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Una mezcla de 8-[(hidroxiimino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 33) (0,195 g, 0,634 mmol), ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (Preparación 6) (0,136 g, 0,634 mmol), EDC (0,146 g, 0,761 mmol) y HOBT (0,107 g, 0,698 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se calentó a 100°C durante 17 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc/agua (40 ml de cada) y los extractos orgánicos se recogieron, se secaron (sulfato de magnesio), se evaporaron y se purificaron por cromatografía biotage en 1:4 de EtOAc/iso-hexano para dar el compuesto del título (172 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES) C<sub>25</sub>H<sub>28</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> requiere 485; encontrado 486 [M+H]<sup>+</sup>; C<sub>25</sub>H<sub>28</sub><sup>37</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> requiere 487; encontrado 488 [M+H]<sup>+</sup>.

### Preparación 35

3-[8-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-il]propanoato de etilo

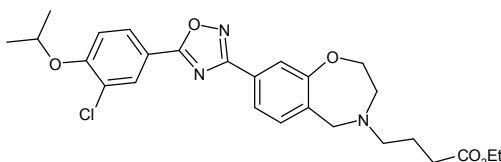


Una mezcla de 8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (Ejemplo 13) (0,036 g, 0,199 mmol), 3-bromopropanoato de etilo (0,084 g, 0,199 mmol) y DIPEA (0,097 ml, 0,557 mmol) se agitó y se calentó a 80°C durante 4 horas, momento en el que se añadieron porciones adicionales de 3-bromopropanoato de etilo (0,084 g, 0,199 mmol) y DIPEA (0,097 ml, 0,557 mmol) y la mezcla calentó durante una noche, momento en el que se añadieron porciones adicionales de 3-bromopropanoato de etilo (0,084 g, 0,199 mmol) y DIPEA (0,097 ml, 0,557 mmol) y la mezcla se calentó durante 3 horas más, momento en el que desapareció todo

el material de partida. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc/agua (30 ml de cada) y los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio), se evaporaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 1:1 de EtOAc/iso-hexano para dar el compuesto del título (90 mg) en forma de una goma incolora. MS (ES)  $C_{25}H_{28}^{35}ClN_3O_5$  requiere 485; encontrado 486  $[M+H]^+$ .

### 5 Preparación 36

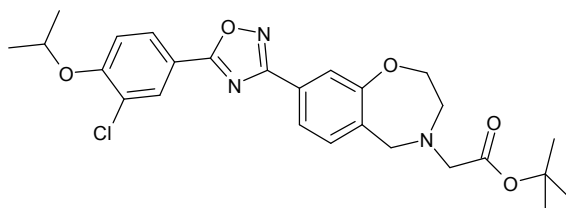
#### 4-[8-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoato de etilo



10 Una mezcla de 8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (Ejemplo 13) (0,127 g, 0,3 mmol), DIPEA (0,052 ml, 0,300 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (0,059 g, 0,300 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó y se calentó a 70°C durante 15 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó y se disolvió en EtOAc/agua (30 ml de cada) y los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio), se evaporaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 1:1 de EtOAc/iso-hexano para dar el compuesto del título (106 mg) en forma de una goma incolora. MS (ES)  $C_{26}H_{30}^{35}ClN_3O_5$  requiere 499; encontrado 500  $[M+H]^+$ .

### 15 Preparación 37

#### [8-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]acetato de 1,1-dimetiletilo

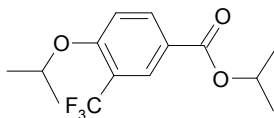


20 Una mezcla de 8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (Ejemplo 13) (0,127 g, 0,301 mmol), bromoacetato de 1,1-dimetiletilo (0,117 g, 0,601 mmol) y DIPEA (0,210 ml, 1,203 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó y se calentó a 70°C durante una hora. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc/agua (30 ml de cada) y los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio), se evaporaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 1:2 de EtOAc/iso-hexano para dar el compuesto del título (130 mg) en forma de una goma incolora. MS (ES)  $C_{26}H_{30}^{35}ClN_3O_5$  requiere 499; encontrado 500  $[M+H]^+$ .

25

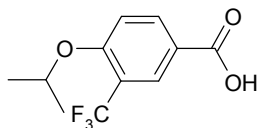
### Preparación 38

#### 4-[(1-Metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)benzoato de 1-metiletilo

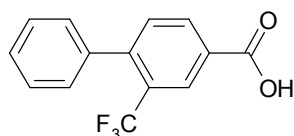


30 Una mezcla de ácido 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoico (2,5 g, 12,1 mmol), 2-yodopropano (2,42 ml, 24,3 mmol) y carbonato potásico (3,35 g, 24,3 mmol) en N,N'-dimetilformamida (200 ml) se calentó a 70°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (150 ml) que contenía una pequeña cantidad de hidróxido sódico acuoso. La fase acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 100 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (separador de fases de frita hidrófoba) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo (3,6 g, 12,1 mmol).  $\delta H$  ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,16 (1H, dd), 8,08 (1H, d), 7,43 (1H, d), 5,13 (1H, sept.), 4,91 (1H, sept.), 1,32 (12H, d).

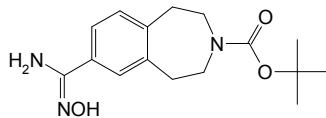
35

**Preparación 39****Ácido 4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)benzoico**

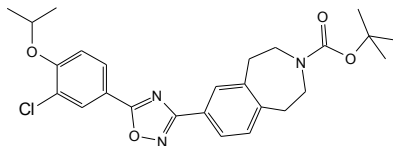
5 A una mezcla de 4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)benzoato de 1-metiletilo (Preparación 38) (3,63 g, 12,5 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso (12,5 M, 10,0 ml, 125 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,68 g, 10,8 mmol). MS (ES<sup>-</sup>): C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requiere 248; encontrado 247 [M-H<sup>+</sup>].

**10 Preparación 40****Ácido 2-(trifluorometil)-4-bifenilcarboxílico**

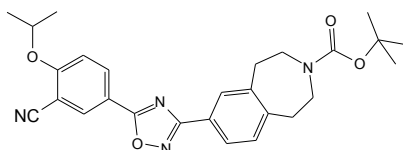
15 La reacción se dividió en 4, usando un cuarto de los reactivos mostrados en cada parte: a una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzonitrilo (4 g, 16,00 mmol), ácido fenilborónico (3,90 g, 32,0 mmol) y carbonato potásico (6,63 g, 48,0 mmol) en DMF (64 ml) se le añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (0) (1,849 g, 1,600 mmol). Cada reacción se calentó en el microondas a 150°C durante 30 minutos. Las mezclas de reacción combinadas se filtraron a través de Celite®, se lavaron con EtOAc y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico (100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se separó al vacío. El aceite de color pardo se trituró con DCM y se filtró para dar un sólido de color amarillo pálido, 2-(trifluorometil)-4-bifenilcarboxamida (2,47 g), que se usó sin purificación adicional. A 2-(trifluorometil)-4-bifenilcarboxamida (2 g, 7,54 mmol) en etanol (80 ml) se le añadieron hidróxido potásico (4,23 g, 75 mmol) y agua y la mezcla se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y HCl 2 M (100 ml). La fase orgánica se aisló y se secó (separador de fases de frita hidrófoba) y el disolvente se retiró al vacío para dar el producto en bruto. Se realizó la purificación cromatográfica usando el Biotage Horizon, cartucho de fase inversa, eluyendo MeCN al 5-100% en agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (960 mg). LCMS (ES<sup>-</sup>): C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> requiere 266; encontrado 265 [M-H<sup>+</sup>]

**Preparación 41****7-[(Hidroxi-amino)(imino)metil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

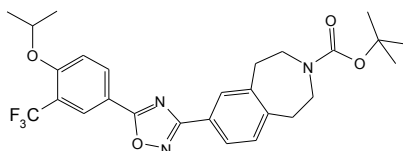
30 Una suspensión de 7-ciano-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (puede prepararse como se describe en el documento WO 2002040471) (5 g, 18,36 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2,55 g, 36,7 mmol) y bicarbonato sódico (7,71 g, 92 mmol) en etanol (250 ml) se calentó a 50°C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió más cantidad de clorhidrato de hidroxilamina (0,638 g, 9,18 mmol) y el calentamiento a 50°C se continuó durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, el sólido se retiró por filtración y la solución se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,77 g, 17,01 mmol, 93% de rendimiento). δH (d<sub>6</sub>DMSO, 400 MHz): 9,56 (1H, s), 7,52-7,37 (2H, m), 7,14 (1H, d), 5,77 (2H, s), 3,50-3,32 (4H, m), 2,91-2,80 (4H, m), 1,41 (9H, s). MS (ES): C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requiere 305; encontrado 306 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 42****7-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

5 A una solución de ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (Preparación 6) (1,406 g, 6,55 mmol) en DMF se le  
añadieron HOBT (1,103 g, 7,20 mmol) y EDC (1,381 g, 7,20 mmol) y la solución resultante se agitó en una atmósfera  
de argón durante 10 min a temp. ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añadió 7-  
10 [(hidroxiamino)(imino)metil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 41)(2  
g, 6,55 mmol) y la solución se calentó a 80°C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se  
disolvió en metanol para la purificación por Biotage Horizon, cartucho de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5-  
100% en agua. Las fracciones que contenían el producto (últimas 5) se concentraron al vacío para producir el  
compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (950 mg, 1,87 mmol, 29% de rendimiento).  $\delta$ H  
( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,19 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,83-7,89 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,37 (1H, d), 4,89 (1H, sept.), 3,50  
(4H, s a), 2,96 (4H, s a), 1,41 (9H, s), 1,36 (6H, d). MS (ES):  $C_{26}H_{30}^{35}ClN_3O_4$  requiere 483; encontrado 384 [M+H-  
15 100]<sup>+</sup>.

**Preparación 43****7-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

20 Se agitaron ácido 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (puede prepararse como se describe en el documento WO  
2005/58848) (687 mg, 3,63 mmol), HOBT (539 mg, 3,99 mmol) y EDC (762 mg, 3,99 mmol) en DMF (30 ml) en una  
atmósfera de argón durante 20 minutos. Se añadió 7-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-  
25 benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 41) (1,11 g, 3,63 mmol) y la mezcla se agitó a  
temperatura ambiente durante 4 h antes de calentarse a 80°C durante 20 h. La mezcla de reacción se repartió entre  
EtOAc (80 ml) y agua (80 ml) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso y agua antes de secarse de  
la manera habitual y evaporarse. El residuo se trituró con metanol para dar el compuesto del título en forma de un  
sólido de color blanco (981 mg, 2,07 mmol).  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,50 (1H, d), 8,40 (1H, dd), 7,88 (1H, s a), 7,85  
(1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,38 (1H, d), 4,98 (1H, sept.), 3,53-3,47 (4H, m), 3,00-2,92 (4H, m), 1,41 (9H, s), 1,39 (6H, d).

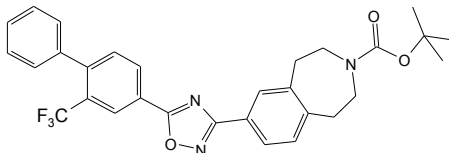
**Preparación 44****7-{5-[4-[(1-Metiletil)oxi]-3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

35 Se agitaron ácido 4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)benzoico (Preparación 39) (744 mg, 3,00 mmol), HOBT (446 mg,  
3,30 mmol) y EDC (630 mg, 3,30 mmol) en DMF (28 ml) en una atmósfera de argón durante 20 minutos. Se añadió  
7-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 41)  
(915 mg, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de calentarse a 80°C durante 20  
h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso  
antes de secarse de la manera habitual y evaporarse. El residuo se purificó por Biotage Horizon, cartucho de fase  
inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5-100% en agua para dar el compuesto del título (749 mg, 1,45 mmol).  $\delta$ H  
( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,40 (1H, dd), 8,31 (1H, d), 7,89 (1H, s a), 7,86 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,37 (1H, d), 4,98 (1H,  
40 sept.), 3,54-3,46 (4H, m), 3,00-2,92 (4H, m), 1,41 (9H, s), 1,36 (6H, d).



**Preparación 45**

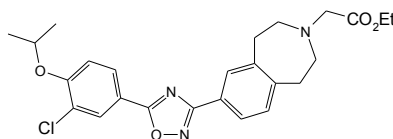
**7-{5-[2-(Trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**



- 5 Se agitaron ácido 2-(trifluorometil)-4-bifenilcarboxílico (Preparación 40) (284 mg, 1,07 mmol), HOBT (159 mg, 1,18 mmol) y EDC (225 mg, 1,18 mmol) en DMF (10 ml) en una atmósfera de argón durante 20 minutos. Se añadió 7-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 41) (326 mg, 1,07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h antes de calentarse a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso y agua antes de secarse (separador de fases) y evaporarse. El residuo se trituró con metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (370 mg, 0,69 mmol). El filtrado se purificó por Biotage Horizon, cartucho de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5-100% en agua para dar más cantidad del compuesto del título (70 mg, 0,13 mmol).  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,52 (1H, s), 8,50 (1H, d), 7,93 (1H, s), 7,90 (1H, dd), 7,74 (1H, d) 7,56-7,48 (3H, m), 7,41-7,38 (3H, m), 3,55-3,47 (4H, m), 3,02-2,93 (4H, m), 1,41 (9H, s).

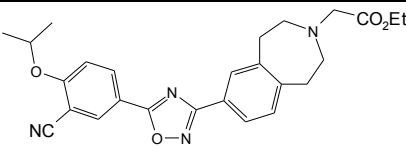
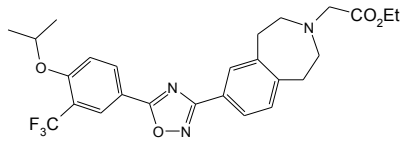
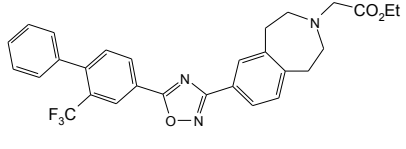
**Preparación 46**

**[7-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de etilo**



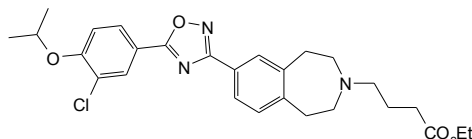
- 20 Se agitaron hidrocloreuro de 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (Ejemplo 17) (100 mg, 0,238 mmol), bromoacetato de etilo (0,043 ml, 0,391 mmol) y carbonato de cesio (170 mg, 0,521 mmol) a temperatura ambiente en DMF durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (~20 ml) y se lavó con agua (2 x ~20 ml) y la capa orgánica se pasó a través de un cartucho separador de fases para el secado y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (77 mg, 0,16 mmol, 60% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,19 (1H, s), 8,11 (1H, dd), 7,81-7,85 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,34 (1H, d), 4,89 (1H, sept.), 4,07 (2H, c) 3,42 (2H, s), 3,00-2,91 (4H, m), 2,77-2,72 (4H, m), 1,36 (6H, d), 1,19 (3H, t). MS (ES):  $C_{25}H_{28}^{35}ClN_3O_4$  requiere 469; encontrado 470  $[M+H]^+$ .

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos similares. La Preparación 49 se purificó adicionalmente por MDAP.

Preparación	Estructura	Nombre	m/z
47		[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de etilo	461 [M+H]
48		(7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de etilo	504 [M+H]
49		(7-{5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de etilo	522 [M+H]

## 5 Preparación 50

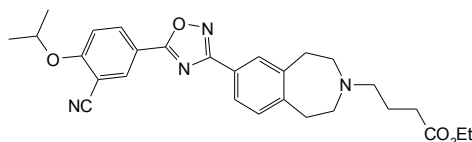
### 4-[7-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoato de etilo



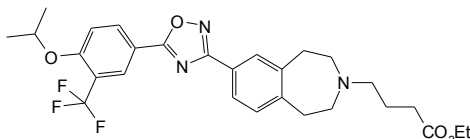
10 Se agitaron hidrocloreuro de 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (Ejemplo 17) (65 mg, 0,155 mmol), DIPEA (0,104 ml, 0,593 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (0,048 ml, 0,339 mmol) a 60°C en DMF (10 ml) durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (~30 ml) y agua (~30 ml) y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc (~40 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en bruto (100 mg, 0,171 mmol) en forma de un sólido de color naranja. MS (ES): C<sub>27</sub>H<sub>32</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requiere 497; encontrado 498 [M+H]<sup>+</sup>.

## 15 Preparación 51

### 4-[7-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoato de etilo



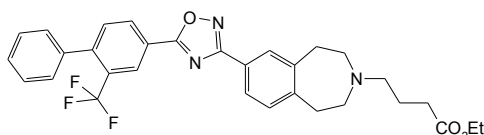
20 Se agitaron hidrocloreuro de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo (Ejemplo 18) (200 mg, 0,534 mmol), DIPEA (0,327 ml, 1,869 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (0,153 ml, 1,068 mmol) a temperatura ambiente en DMF (10 ml) durante 5 horas, después la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5h, la mezcla de reacción se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de 4-bromobutanoato de etilo (0,076 ml, 0,534 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (~30 ml) y agua (~30 ml) y la capa ac. se extrajo una vez más con acetato de etilo (~40 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (218 mg, 0,402 mmol) en forma de un aceite de color naranja. MS (ES): C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> requiere 488; encontrado 489 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 52****4-(7-{5-[4-[(1-Metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)butanoato de etilo**

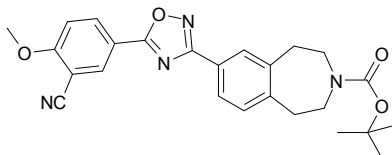
- 5 Se agitaron hidrocloreto de 7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (Ejemplo 19) (160 mg, 0,353 mmol), DIPEA (0,234 ml, 1,342 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (0,110 ml, 0,767 mmol) a temperatura ambiente en DMF (10 ml) durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 h y se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de 4-bromobutanoato de etilo (0,055 ml, 0,383 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (~30 ml) y agua (~30 ml) y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc (~40 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (183 mg, 0,310 mmol) en forma de un sólido de color naranja. MS (ES):  $C_{28}H_{32}F_3N_3O_4$  requiere 531; encontrado 532  $[M+H]^+$ .

**Preparación 53**

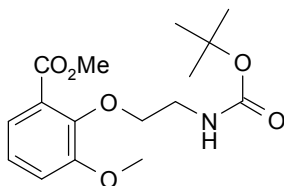
- 15 **4-(7-{5-[2-(Trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)butanoato de etilo**



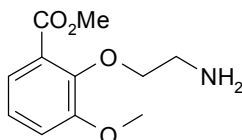
- 20 Se agitaron hidrocloreto de 7-{5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (Ejemplo 20) (200 mg, 0,424 mmol), DIPEA (0,281 ml, 1,608 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (0,131 ml, 0,919 mmol) a TA en DMF (10 ml) durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 h y después se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de 4-bromobutanoato de etilo (0,066 ml, 0,459 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (~30 ml) y agua (~30 ml) y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc (~40 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (277 mg, 0,454 mmol) en forma de un sólido de color naranja. MS (ES):  $C_{31}H_{30}F_3N_3O_3$  requiere 549; encontrado 550  $[M+H]^+$ .

**Preparación 54****7-{5-[3-Ciano-4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

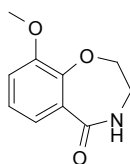
- 30 Se añadió 7-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 41) (240 mg, 0,785 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) (23,01 mg, 0,575 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente (se aprecia una ligera efervescencia). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió 3-ciano-4-(metiloxi)benzoato de metilo (100 mg, 0,523 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo (75°C) durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y las capas se separaron, estaba presente un sólido en la mezcla bifásica, así que ésta se transfirió a un matraz cónico y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se separó y la capa orgánica se concentró al vacío para producir el compuesto del título (280 mg, 0,502 mmol, 96% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ES):  $C_{25}H_{26}N_4O_4$  requiere 447; ningún ión másico presente.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1H, d (8,44), 1H, dd (8,38), 2H, m (7,89-7,95), 1H, m (7,35-7,42), 1H, m (7,13-7,17), 3H, s (4,06), 4H, m (3,50-3,66), 4H, m (2,87-3,06), 9H, s (1,50).

**Preparación 55****2-[[2-((1,1-Dimetiletil)oxi)carbonil]amino)etil]oxi]-3-(metiloxi)benzoato de metilo**

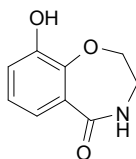
5 Se añadió gota a gota DIAD (23,95 ml, 123 mmol) a una solución agitada de (2-hidroxi)etilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (18,05 g, 112 mmol), 2-hidroxi-3-(metiloxi)benzoato de metilo (20,4 g, 112 mmol) y trifenilfosfina (32,3 g, 123 mmol) en THF (400 ml) con refrigeración en un baño de hielo/agua. Se agitó durante 30 min y después se evaporó y se usó sin purificación adicional. El análisis por LC/MS mostró esencialmente el producto y óxido de trifenilfosfina. Rendimiento de 98,9 g del material en bruto. MS (ES):  $C_{16}H_{23}NO_6$  requiere 325; encontrado 326  $[M+H]^+$ .

**10 Preparación 56****2-[(2-Aminoetil)oxi]-3-(metiloxi)benzoato de metilo**

15 Se disolvió 2-[[2-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil]amino)etil]oxi]-3-(metiloxi)benzoato de metilo (Preparación 55) (98,9 g, 304 mmol) (material en bruto, en realidad sólo contenía un máximo de 0,112 mol o 36,4 g) en una mezcla de TFA (60 ml, 779 mmol) y DCM (60 ml) y se dejó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se evaporó y se disolvió en EtOAc/HCl 2 M (250 ml de cada) y la capa orgánica se extrajo 2 veces con 100 ml más de EtOAc. Se añadieron 250 ml de EtOAc a la capa acuosa y se añadieron 500 g de hielo y la solución se basificó con hidróxido sódico al 50%. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 5 veces con 75 ml más de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron para dar 11,9 g de un aceite incoloro. El análisis por LC/MS mostró 13% del producto y 87% de material ya ciclado en la benzoxazepina. MS (ES):  $C_{11}H_{15}NO_4$  requiere 225; encontrado 226  $[M+H]^+$ .

**Preparación 57****9-(Metiloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona**

25 Una solución de 2-[(2-aminoetil)oxi]-3-(metiloxi)benzoato de metilo (Preparación 56) (11,9 g, 52,8 mmol) en tolueno (200 ml) se agitó y se calentó a 110°C durante 1 hora y después se enfrió y se evaporó para dar el compuesto del título (10,3 g) en forma de un sólido de color arena. MS (ES):  $C_{10}H_{11}NO_3$  requiere 193; encontrado 194  $[M+H]^+$ .

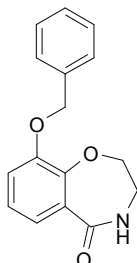
**Preparación 58****9-Hidroxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona**

30 Se agitó 9-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (Preparación 57) (9,3 g, 48,1 mmol) en ácido bromhídrico (120 ml, 2210 mmol) y se calentó a 105°C durante 5 horas. Se evaporó a sequedad, se destiló azeotrópicamente con 200 ml de etanol y se sometió a cromatografía biotage dos veces en metanol al 3% en EtOAc.

Se trituró con EtOAc y se retiró por filtración para dar 6,61 g de un sólido de color blanco. MS (ES):  $C_9H_9NO_3$  requiere 179; encontrado 180  $[M+H]^+$ .

#### Preparación 59

##### 9-[(Fenilmetil)oxi]-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona



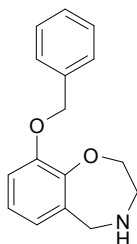
5

Una mezcla de 9-hidroxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (7,46 g, 41,6 mmol), bromuro de bencilo (Preparación 58) (5,45 ml, 45,8 mmol) y carbonato potásico (17,26 g, 125 mmol) se agitó y se calentó a 60°C en DMF (75 ml) durante 2 horas. Se enfrió, se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml y 4 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron 3 veces con 100 ml de agua. Se secó (sulfato de magnesio), se evaporó, se trituró con éter y se retiró por filtración para dar 7,55 g de un sólido de color blanco. MS (ES):  $C_{16}H_{15}NO_3$  requiere 269; encontrado 270  $[M+H]^+$ .

10

#### Preparación 60

##### 9-[(Fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina



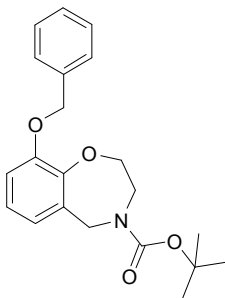
15

Se añadió hidruro de litio y aluminio 1 M (60 ml, 60,0 mmol) en THF a una solución agitada de 9-[(fenilmetil)oxi]-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (Preparación 59) (7,4 g, 27,5 mmol) en THF (150 ml) en una atmósfera de argón y se calentó a 60°C durante 2 horas y después se enfrió y se inactivó mediante la adición cuidadosa de 100 ml de hidróxido sódico 2 M con refrigeración con un baño de hielo y la suspensión resultante se filtró, los sólidos se lavaron con agua y EtOAc y la capa orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó para dar 7,01 g de un sólido de color blanco. MS (ES):  $C_{16}H_{17}NO_2$  requiere 255; encontrado 256  $[M+H]^+$ .

20

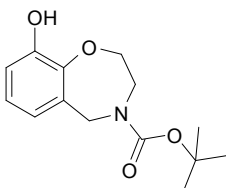
#### Preparación 61

##### 9-[(Fenilmetil)oxi]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

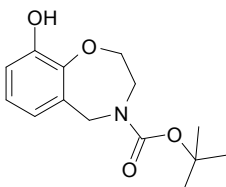


25

Se disolvieron 9-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (Preparación 60) (7,01 g, 27,5 mmol) y  $BOC_2O$  (7,01 ml, 30,2 mmol) en DCM (100 ml) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante una hora y después se evaporó y se sometió a cromatografía biotage en EtOAc al 5% en hexano para retirar el exceso  $BOC_2O$  y cambiando a EtOAc al 15% en iso-hexano para eluir el compuesto del título (8,25 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES):  $C_{21}H_{25}NO_4$  requiere 355; encontrado 256  $[M+H-100]^+$ .

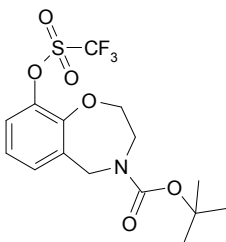
**Preparación 62****9-Hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

5 Una solución de 9-[(fenilmetil)oxi]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 61) (8,25 g, 23,21 mmol) en etanol (100 ml) se hidrogenó con paladio al 10% sobre carbono (0,825 g, 7,75 mmol) durante 18 horas, se filtró y se evaporó para dar 6,16 g de un sólido de color blanco. MS (ES<sup>-</sup>): C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> requiere 265; encontrado 264 [M-H]<sup>+</sup>.

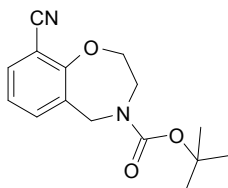
**Preparación 62 (Preparación alternativa)****9-Hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

10 Una suspensión de hidrobromuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-9-ol (Preparación 85) (55,7 g, 226 mmol) en diclorometano (DCM) (550 ml) se trató con trietilamina (47,3 ml, 339 mmol) y se agitó durante 20 minutos. Esta mezcla se enfrió en hielo/agua hasta aprox. 5°C y se trató lentamente con una solución de BOC<sub>2</sub>O (59,6 ml, 249 mmol) en diclorometano (DCM) (200 ml) a una velocidad suficiente como para mantener la temperatura interna por debajo de 10°C. Cuando la adición se completó, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 15 2 horas y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M (2 x 250 ml) y agua (250 ml), se secó (sulfato sódico) y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (60,5 g)

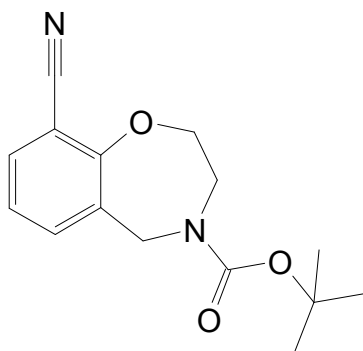
MS (ES<sup>-</sup>): C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> requiere 265; encontrado 264 [M-H]<sup>+</sup>.

**20 Preparación 63****9-[[Trifluorometil]sulfonil]oxi]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

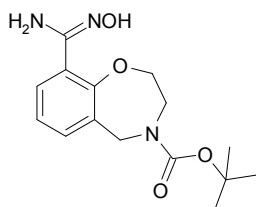
25 Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (6,04 ml, 35,7 mmol) a una solución enfriada con hielo de 9-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 62) (6,32 g, 23,82 mmol) en piridina (100 ml) y se agitó a 0°C durante 2 h. La piridina se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc. Se lavó con HCl 2 M, solución de la sal bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar el compuesto del título (9 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ES): C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>S requiere 397; encontrado 298 [M+H-100]<sup>+</sup>.

**Preparación 64****9-Ciano-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

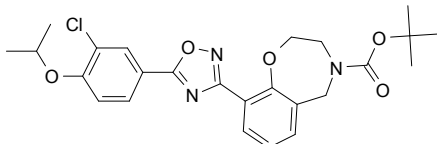
5 Una solución de 9-[[trifluorometil]sulfonyloxi]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 63) (9 g, 22,65 mmol), cianuro de cinc (3,99 g, 34,0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,62 g, 2,265 mmol) en DMF (90 ml) se calentó a 80°C durante 24 h. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (400 ml) y agua (400 ml) y se filtró para retirar el material insoluble. El filtrado se separó y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 1:9 y después  
10 1:3 de EtOAc/iso-hexano para dar el compuesto del título (5,1 g) en forma de un aceite incoloro. MS (ES): C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 274; encontrado 174 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 64 (Preparación alternativa)****9-Ciano-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

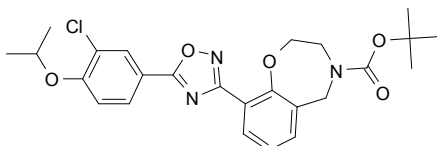
15 Una solución de 9-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 101) (1,34 g, 4,08 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (11 ml) se desgaseó al vacío (3 mm de Hg) durante 15 min y después se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron cianuro de cinc (575 mg, 4,90 mmol) y después tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (472 mg, 0,41 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche y después se diluyó con acetato de etilo. Los residuos insolubles se retiraron por  
20 filtración y se lavaron con acetato de etilo, se blanquearon durante dos días, se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15-45% en ciclohexano dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (980 mg). MS (ES) C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 274 encontrado 275 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 65****9-[(Hidroxiimino)imino]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

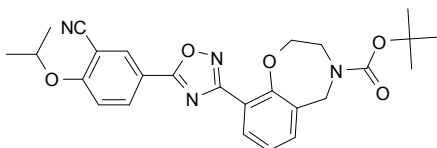
25 Una suspensión de 9-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 64) (5,1 g, 18,59 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2,58 g, 37,2 mmol) y bicarbonato sódico (7,81 g, 93 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 60°C durante una noche. Se añadió una porción adicional de clorhidrato de hidroxilamina (1 g) y la reacción se calentó a 60°C durante una noche. El sólido se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se evaporó.  
30 El residuo de la evaporación se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. La trituración con éter dio el compuesto del título (3,94 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES): C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requiere 307; encontrado 308 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 66****9-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 5 Una solución de 9-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 65) (500 mg, 1,627 mmol), ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (384 mg, 1,790 mmol), EDC (468 mg, 2,440 mmol) y HOBT (299 mg, 1,952 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante una noche y después se calentó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc/agua y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. Se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 1:3 de EtOAc/iso-hexano para dar el compuesto del título (320 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES): C<sub>25</sub>H<sub>28</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> requiere 485; encontrado 486 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10

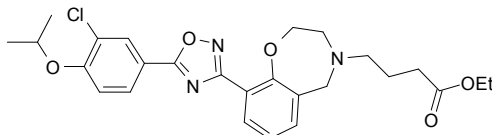
**Preparación 66 (Preparación Alternativa)****9-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 15 Una mezcla de 9-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 65) (32,9 g, 107 mmol) y trietilamina (17,9 ml, 128 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (DMF) (200 ml) se enfrió en hielo/agua en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de cloruro de 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoílo (Preparación 102) (28,7 g, 123 mmol) en DMF (100 ml) durante aprox. 20 minutos. Cuando la adición se completó, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después a 120°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar y se vertió en agua (1 litro). El sólido resultante se extrajo en acetato de etilo (3 x 300 ml) y los extractos se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 1 M (2 x 250 ml) y después con una solución 1 M de carbonato sódico (3 x 250 ml) y salmuera (250 ml), se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice. La elución con un gradiente al 10-40% de acetato de etilo en isohexano dio el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (42,7 g) MS (ES): C<sub>25</sub>H<sub>28</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> requiere 485; encontrado 486 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20
- 25

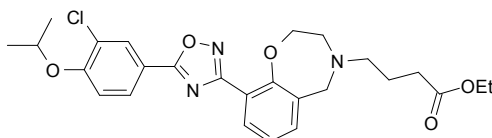
**Preparación 67****9-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 30 Se preparó de una manera similar a la Preparación 66 a partir de la Preparación 65. MS (ES): C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> requiere 476; encontrado 477 [M+H]<sup>+</sup>.



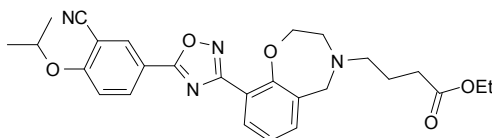
**Preparación 68****4-[9-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoato de etilo**

- 5 Una solución de hidrocloreuro de 9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (Ejemplo 31) (179 mg, 0,424 mmol), 4-bromobutanoato de etilo (0,061 ml, 0,424 mmol) y DIPEA (0,074 ml, 0,424 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 70°C durante una noche. Se añadieron más cantidad de 4-bromobutanoato de etilo (0,061 ml, 0,424 mmol) y DIPEA (0,074 ml, 0,424 mmol) y la reacción se calentó durante 5 h más. La reacción enfriada se diluyó con EtOAc/agua, se separó y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. Se purificaron por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 1:2 de EtOAc/iso-hexano para dar el compuesto del título (135 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ES): C<sub>26</sub>H<sub>30</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> requiere 499; encontrado 500 [M+H]<sup>+</sup>.

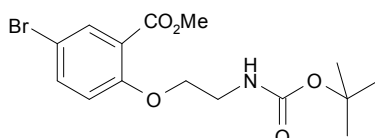
**Preparación 68 (Preparación Alternativa)****4-[9-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoato de etilo**

- 20 Una mezcla de hidrocloreuro de 9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (Ejemplo 31) (20 g, 47,4 mmol), carbonato potásico (16,4 g, 118 mmol) y yoduro potásico (7,86 g, 47,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (250 ml) se trató con 4-bromobutanoato de etilo (7,46 ml, 52,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 180 minutos. La mezcla se dejó enfriar y se vertió en agua (1000 ml). El precipitado resultante se extrajo en acetato de etilo (3 x 250 ml) y los extractos se combinaron, se lavaron con agua (2 x 250 ml) y después con salmuera (150 ml), se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron para dar un aceite viscoso incoloro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 20-100% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo (18,3 g).

MS (ES): C<sub>26</sub>H<sub>30</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> requiere 499; encontrado 500 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 69****4-[9-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoato de etilo**

- 30 Se preparó de una manera similar a la Preparación 68 a partir del Ejemplo 32. MS (ES): C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> requiere 490; encontrado 491 [M+H]<sup>+</sup>.

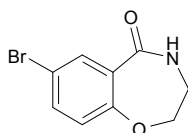
**Preparación 70****5-Bromo-2-[[2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil) amino)etil]oxi]benzoato de metilo**

- 35 Se añadió DIAD (9,62 g, 47,6 mmol) a una mezcla de 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (10 g, 43,3 mmol), (2-

5 hidroxietil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (6,98 g, 43,3 mmol) y trifenilfosfina (12,47 g, 47,6 mmol) en THF (250 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2,5 h. Se añadió más cantidad de trifenilfosfina (2,5 g) seguido de DIAD (4 ml) y la mezcla se dejó en reposo durante una noche. La evaporación y la purificación por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 25%/hexano dieron el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (8,92 g). MS (ES):  $C_{15}H_{20}^{81}BrNO_5$  requiere 375; encontrado 276  $[M+H-100]^+$ .

### Preparación 71

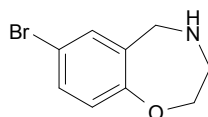
#### 7-Bromo-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona



10 Una solución de 5-bromo-2-[[2-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil]amino)etil]oxi]benzoato de metilo (Preparación 70) (8,92 g, 23,8 mmol) en DCM (18 ml) se trató con TFA (7 ml) y se agitó durante 5 h. Se añadió más cantidad de TFA (2 ml) y la reacción se dejó durante una noche. El disolvente se evaporó, se evaporó de nuevo con tolueno (5 x) y se disolvió en tolueno (50 ml). El residuo resultante se trató con trietilamina (4 equiv.), se calentó a 100°C durante una noche y después se evaporó. El residuo se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 50%/hexano y después EtOAc al 40-45%/hexano. Las fracciones se evaporaron para dar el compuesto del título (3,4 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES):  $C_9H_8^{81}BrNO_2$  requiere 243; encontrado 244  $[M+H]^+$ .

### Preparación 72

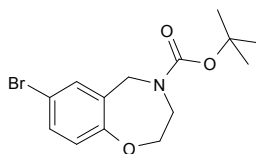
#### 7-Bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina



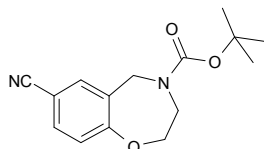
20 Una solución de 7-bromo-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (Preparación 71) (3,28 g, 13,55 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) se agitó en una atmósfera de argón. Se añadió lentamente complejo de borano y tetrahidrofurano (81 ml, 81 mmol) y la solución se agitó a TA durante 1,5 h. La solución se calentó a 65°C durante una noche. La reacción se enfrió y se añadió gota a gota MeOH (20 ml) hasta que cesó la efervescencia. Después, se añadió HCl 2 M (100 ml), la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora antes de enfriarse y el disolvente se retiró por evaporación. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/Agua y se separó. La capa acuosa se basificó con NaOH 2 M, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite incoloro (1 g). El sólido precipitado de la capa de EtOAc inicial se filtró y se secó. Este sólido se disolvió en EtOAc/NaOH 2 M, se separó y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite incoloro (1,6 g). Los 2 productos se combinaron para dar el compuesto del título (2,6 g) en forma de un aceite incoloro. MS (ES):  $C_9H_{10}^{81}BrNO$  requiere 229; encontrado 230  $[M+H]^+$ .

### 30 Preparación 73

#### 7-Bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

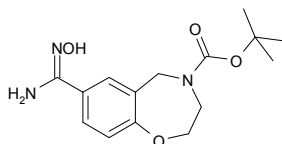


35 Se disolvió 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (Preparación 72) (2,15 g, 9,43 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añadieron trietilamina (1,445 ml, 10,37 mmol) y dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (2,263 g, 10,37 mmol). Se agitó durante 4 horas, después se añadió y se lavó con agua (3 x 20 ml). La mezcla se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó. Se separó sobre una columna biotage eluyendo con (1:9 de EtOAc/Hexano) y se evaporó para dar el compuesto del título (2,76 g). MS (ES):  $C_{14}H_{18}^{81}BrNO_3$  requiere 329; encontrado 230  $[M+H-100]^+$ .

**Preparación 74****7-Ciano-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

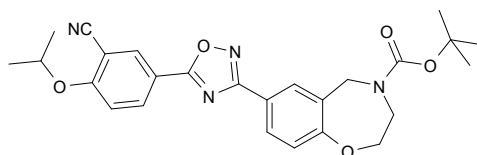
5 Una mezcla de 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 73) (2,67 g, 8,14 mmol), cianuro de cinc (1,715 g, 16,27 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,410 g, 1,220 mmol) en DMF (30 ml) se calentó a 80°C durante una noche. Se añadió más cantidad de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (700 mg) y la suspensión de color amarillo se calentó a 80°C durante 5 h más. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc/agua, se separó y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 1:9 de EtOAc/iso-hexano.

10 Las fracciones combinadas se evaporaron para dar el compuesto del título (2,01 g) en forma de un sólido de color amarillo.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,42 (9H, s a), 3,81 (2H, t), 4,09 (2H, m), 4,43 (1H, s), 4,51 (1H, s), 7,09 (1H, m), 7,47- 7,59 (2H, m).

**Preparación 75****7-[(Hidroxi-amino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

15 Una suspensión de 7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 74) (2,016 g, 7,35 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,021 g, 14,70 mmol) y bicarbonato sódico (3,09 g, 36,7 mmol) en etanol (30 ml) se calentó a 60°C durante una noche. El sólido de color gris se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar el compuesto del título (1,77 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES): C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requiere 307; encontrado 308 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Preparación 76****7-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

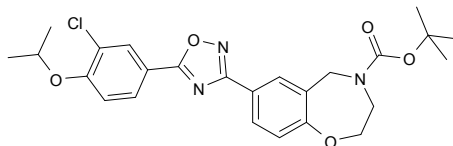
25 Una solución de 7-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 75) (0,84 g, 2,73 mmol), ácido 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (puede prepararse como se describe en el documento WO 2005/58848) (0,617 g, 3,01 mmol), EDC (0,786 g, 4,10 mmol) y HOBt (0,502 g, 3,28 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a TA durante una noche. Se añadió más cantidad de EDC (0,4 g) y la reacción se agitó durante 3 horas. Después, se añadió más cantidad de ácido 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (0,3 g), la reacción se calentó a 120°C durante 1 hora y se dejó en reposo durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/agua y la capa orgánica se recogió, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/iso-hexano al 20-30%. El análisis de las fracciones purificadas por LCMS mostró una pequeña cantidad de ácido 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico presente, así que se añadieron bicarbonato sódico y EtOAc. La capa de EtOAc se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar el compuesto del título (410 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES): C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> requiere 476; encontrado 421 [M+H-56]<sup>+</sup>.

30

35

**Preparación 77**

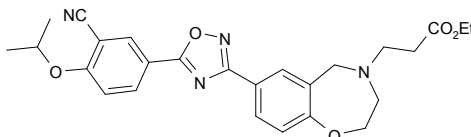
**7-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**



- 5 El compuesto del título se preparó por un método similar al de la Preparación 76 usando la Preparación 75 y el ácido apropiado. MS (ES):  $C_{25}H_{28}^{35}ClN_3O_5$  requiere 485; encontrado 430  $[M+H]^+$ .

**Preparación 78**

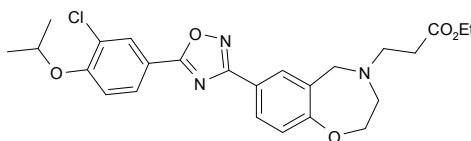
**3-[7-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoato de etilo**



- 10 A una solución de hidrocloreto de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo (Ejemplo 35) (0,101 g, 0,268 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadieron DIPEA (0,094 ml, 0,537 mmol) y 3-bromopropanoato de etilo (0,051 ml, 0,402 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80°C en una atmósfera de argón durante 6 horas. Se añadieron DIPEA (0,094 ml, 0,537 mmol) y 3-bromopropanoato de etilo (0,051 ml, 0,402 mmol) y la reacción se agitó y se calentó a 80°C en una atmósfera de argón durante una noche. Se añadieron cantidades adicionales de DIPEA (0,094 ml, 0,537 mmol) y 3-bromopropanoato de etilo (0,051 ml, 0,402 mmol) y la reacción se calentó de nuevo. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de  $NaHCO_3$  (3 x 15 ml) y agua (15 ml), se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/iso-Hexano al 10-20% (Columna Biotage) para dar el compuesto del título (92 mg). MS (ES):  $C_{26}H_{28}N_4O_5$  requiere 476; encontrado 477  $[M+H]^+$ .
- 15
- 20

**Preparación 79**

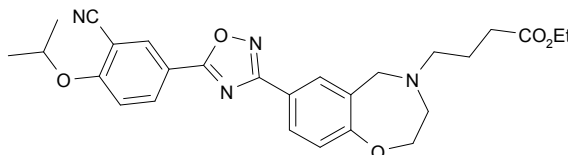
**3-[7-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoato de etilo**



- 25 Se preparó por un método similar al de la Preparación 78 a partir del Ejemplo 36. MS (ES):  $C_{25}H_{28}^{35}ClN_3O_5$  requiere 485; encontrado 486  $[M+H]^+$ .

**Preparación 80**

**4-[7-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoato de etilo**

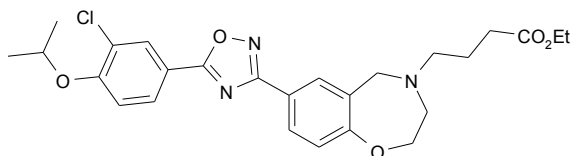


- 30 Una solución de hidrocloreto de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo (Ejemplo 35) (0,104 g, 0,276 mmol) se agitó en acetonitrilo (2 ml). Se añadieron DIPEA (0,097 ml, 0,553 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (0,059 ml, 0,414 mmol) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80°C en una atmósfera de argón durante 6 horas. Se añadieron cantidades adicionales de 4-bromobutanoato de etilo (0,059 ml, 0,414 mmol) y DIPEA (0,097 ml, 0,553 mmol) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80°C en una atmósfera de argón durante una noche. Después, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con una
- 35

solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 15 ml) y agua (15 ml) y los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/iso-Hexano al 10-20% (Columna Biotage) y se evaporó para dar el compuesto del título (84 mg) en forma de un aceite. MS (ES): C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> requiere 490; encontrado 491 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5 Preparación 81

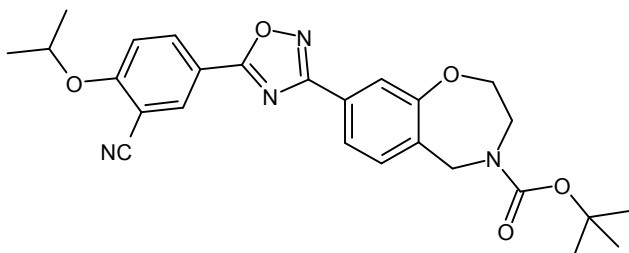
#### 4-[7-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoato de etilo



Se agitó 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (0,105 g, 0,272 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se añadieron DIPEA (0,095 ml, 0,544 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (0,058 ml, 0,408 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C en una atmósfera de argón durante 5 horas. Se añadieron cantidades adicionales de DIPEA (0,095 ml, 0,544 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (0,058 ml, 0,408 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) (15 ml x 3) y con agua (15 ml x 3) y los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El producto en bruto purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/iso-Hexano al 20/30% (columna Biotage) y se evaporó para dar los compuestos del título en forma de un aceite (80 mg). MS (ES): C<sub>26</sub>H<sub>30</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> requiere 499; encontrado 500 [M+H]<sup>+</sup>.

### Preparación 82

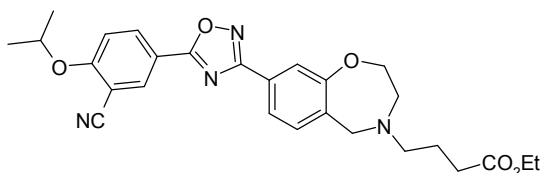
#### 8-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se preparó a partir de la Preparación 33 usando el ácido apropiado usando el método descrito en la Preparación 34. MS (ES): C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> requiere 476; encontrado 477 [M+H]<sup>+</sup>.

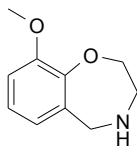
### Preparación 83

#### 25 4-[8-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoato de etilo



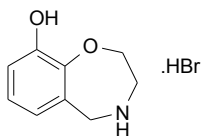
Se preparó a partir del Ejemplo 41 usando el método descrito en la Preparación 36. MS (ES): C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> requiere 490; encontrado 491 [M+H]<sup>+</sup>.

30

**Preparación 84****9-(Metiloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina**

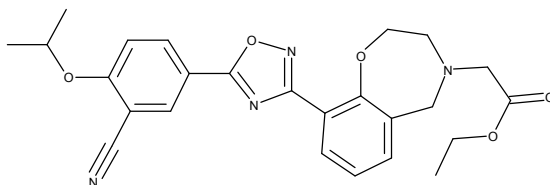
- 5 Una solución de 9-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona (Preparación 57) (50 g, 259 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF) (500 ml) se enfrió a aprox. 5°C y se trató lentamente durante aprox. 20 min con hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (259 ml, 259 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de 15°C. Cuando la reacción se completó, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y después se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se enfrió a aprox. -15°C en un baño de hielo seco/acetona y se trató cuidadosamente con una mezcla aprox. 2:1 de THF-agua (100 ml).
- 10 Cuando la adición se completó, la mezcla se trató con más cantidad de agua (220 ml) y después con hidróxido sódico 2 M hasta que se formó un sólido filtrable. Éste se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (500 ml). El filtrado se lavó con salmuera (500 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. (42,9 g)

15 MS (ES): C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> requiere 179; encontrado 180 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 85****Hidrobromuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-9-ol**

- 20 Una suspensión de 9-(metiloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (Preparación 84) (43,4 g, 242 mmol) en HBr al 33% en ácido acético (300 ml, 1823 mmol) se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se trató con éter dietílico (300 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (300 ml) y se secó al vacío a 40°C para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (55,1 g)

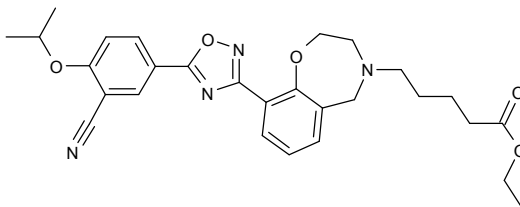
MS (ES): C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> requiere 165; encontrado 166 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 86****[9-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]acetato de etilo**

- 30 A una solución de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-9-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo (Ejemplo 32) (110 mg, 0,224 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,449 mmol) y bromoacetato de etilo (0,05 ml, 0,449 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido pardo (100 mg).

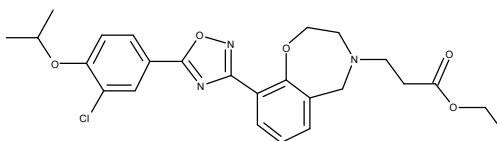
MS (ES) C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> requiere 462 Encontrado 463 [M+H]<sup>+</sup>.

35

**Preparación 87****5-[9-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]pentanoato de etilo**

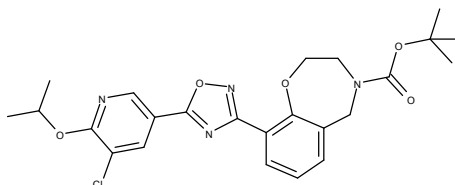
- 5 A una solución de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-9-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo (Ejemplo 32) (100 mg, 0,204 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,408 mmol) y 5-bromopentanoato de etilo (0,06 ml, 0,408 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante una noche, después se dejó enfriar y el disolvente se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con (acetato de etilo al 40-100% en ciclohexano) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (70 mg).

MS (ES)  $C_{28}H_{32}N_4O_5$  requiere 504 Encontrado 505  $[M+H]^+$ .

**Preparación 88****3-[9-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoato de etilo**

- 15 A una solución de hidrocloreto de 9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (Ejemplo 31) (260 mg, 0,62 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,214 ml, 1,23 mmol) seguido de 3-bromopropanoato de etilo (0,158 ml, 1,231 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante una noche. Se añadieron 1 equiv. de *N,N*-diisopropiletilamina y de 3-bromopropanoato de etilo y el calentamiento se continuó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y evaporó. La purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo al 50-65% en ciclohexano dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (80 mg).

MS (ES)  $C_{25}H_{28}^{35}ClN_3O_5$  requiere 485 Encontrado 486  $[M+H]^+$ .

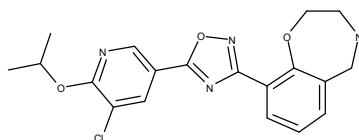
**Preparación 89****25 9-(5-{5-Cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 30 Se añadió trietilamina (0,281 ml, 2,02 mmol) a una solución agitada de ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinacarboxílico (puede prepararse como se describe en el documento WO 9702244; 217 mg, 1,01 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) seguido de hidroxibenzotriazol hidrato (185 mg, 1,21 mmol), después clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (232 mg, 1,21 mmol) y en último lugar 9-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 65) (310 mg, 1,009 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 48 horas y después se dejó enfriar antes de diluirse con acetato de etilo y lavarse con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo al 15-25% en ciclohexano dio el compuesto del título en forma de una goma de color ámbar (280 mg).

MS (ES)  $C_{24}H_{27}^{35}ClN_4O_5$  requiere 486 encontrado 487  $[M+H]^+$ .

### Preparación 90

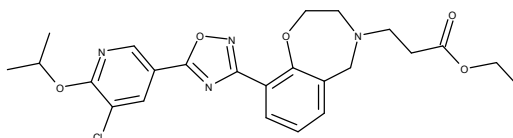
**Hidrocloruro de 9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina.**



5 Una mezcla de 9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 89) (190 mg, 0,390 mmol), cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1 ml, 4,00 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 60°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se formó un precipitado de color blanco. El sólido se retiró por filtración para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (170 mg). MS (ES)  $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_3$  requiere 386 Encontrado 387  $[M+H]^+$ .

### Preparación 91

**3-[9-(5-{5-Cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoato de etilo**

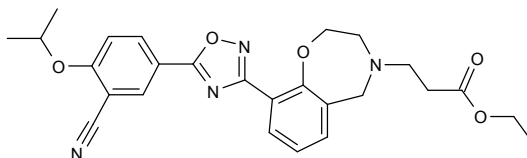


15 A una solución de hidrocloruro de 9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (Preparación 90) (80 mg, 0,189 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,066 ml, 0,378 mmol) seguido de 3-bromopropanoato de etilo (0,048 ml, 0,378 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante una noche. Se añadieron 1 equivalente más de *N,N*-diisopropiletilamina y de 3-bromopropanoato de etilo y el calentamiento se continuó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice. La elución con acetato de etilo al 40-60% en ciclohexano dio el compuesto del título en forma de un aceite de color verde oliva (28 mg).

MS (ES)  $C_{24}H_{27}^{35}ClN_4O_5$  requiere 486 encontrado 487  $[M+H]^+$ .

### Preparación 92

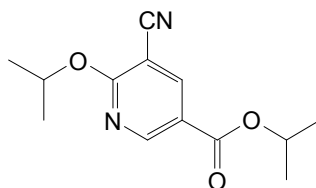
25 **3-[9-(5-{3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoato de etilo**



30 A una solución de hidrocloruro de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-9-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo (Ejemplo 32) (90 mg, 0,218 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,076 ml, 0,436 mmol) seguido de 3-bromopropanoato de etilo (0,056 ml, 0,436 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante una noche. Se añadieron 1 equivalente más de *N,N*-diisopropiletilamina y de 3-bromopropanoato de etilo y el calentamiento se continuó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y evaporó. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 60-70% en ciclohexano dio el compuesto del título en forma de un aceite pardo (40 mg).

35 MS (ES)  $C_{10}H_{13}NO_2$  requiere 476 Encontrado 477  $[M+H]^+$ .

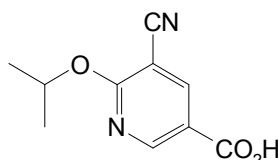


**Preparación 93****5-Ciano-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinacarboxilato de 1-metiletilo**

5 Una mezcla de 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinacarboxilato de 1-metiletilo (puede prepararse como se describe en el documento WO 9702244; 7,73 g, 30,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (DMF) (60 ml) y cianuro de cinc (4,23 g, 36,0 mmol) a temperatura ambiente se desgasificó y se lavó abundantemente varias veces con nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,47 g, 3,00 mmol) y se repitió el procedimiento de desgasificación. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se filtró para retirar los residuos sólidos, lavando con una pequeña cantidad de DMF. Se añadieron una cantidad adicional de cianuro de cinc (4,23 g, 36,0 mmol) y una extracción diferente de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,47 g, 3,00 mmol), con la misma desgasificación y el mismo lavado abundante con nitrógeno. Después, el calentamiento se continuó a 100°C durante 2 h.

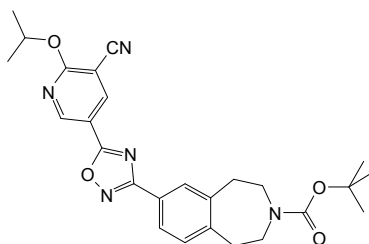
15 La mezcla de reacción se dejó enfriar de nuevo a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar los residuos sólidos. La solución se concentró para dar un aceite. Después del reposo, se separó más cantidad de sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y después la fase orgánica se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó y se concentró para dar un aceite de color naranja. El material en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice y se cromatografió, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-10% en ciclohexano para dar 3,87 g de producto aún contaminado con trifenilfosfina. La purificación adicional por cromatografía, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-5% en ciclohexano dio el compuesto del título (1,32 g),

20 MS (ES)  $C_{13}H_{16}N_2O_3$  requiere 248; encontrado 248  $[M+H]^+$ .

**Preparación 94****Ácido 5-ciano-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinacarboxílico**

25 Se trató 5-ciano-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinacarboxilato de 1-metiletilo (Preparación 93) (1,28 g, 5,15 mmol) en etanol (20 ml) con hidróxido sódico (5,15 ml, 10,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar una solución homogénea, hasta que el análisis por LC/MS no mostró material de partida. La mezcla se concentró para retirar el etanol. El residuo se diluyó con agua y después se acidificó con HCl 2 M para dar un precipitado pegajoso de color blanco. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó durante una noche al vacío a 60°C para dar el compuesto del título (1,07 g),

30 MS (ES)  $C_{10}H_{10}N_2O_3$  requiere 206; encontrado 205  $[M-H]^+$ .

**Preparación 95****7-(5-{5-Ciano-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

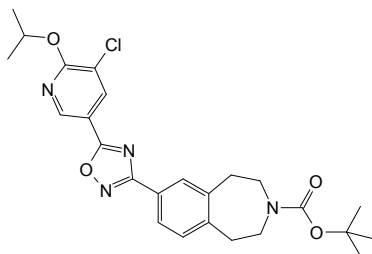
35 Una solución de ácido 5-ciano-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinacarboxílico (Preparación 94) (206 mg, 0,999 mmol) en

diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente se trató con cloruro de oxalilo (0,262 ml, 3,00 mmol) y 1 gota de *N,N*-dimetilformamida (DMF). Después de 1 h, la solución se concentró para dar el cloruro de ácido en bruto en forma de una goma de color amarillo.

5 Se trató 7-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 41) (305 mg, 0,999 mmol) en DMF (5,00 ml) con trietilamina (0,17 ml, 1,20 mmol) seguido del cloruro de ácido en bruto (descrito anteriormente) en DMF (1 ml). Después de 10 min, la mezcla se calentó a 120°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo e hidróxido sódico diluido. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para  
10 dar una goma de color amarillo, que cristalizó después de un periodo de reposo. El material en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice y se cromatografió, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-20% en ciclohexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro (224 mg), MS (ES)  $C_{26}H_{29}N_5O_4$  requiere 475; encontrado 420  $[M+ -tBu]^+$ .

#### Preparación 96

15 **7-(5-{5-Cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

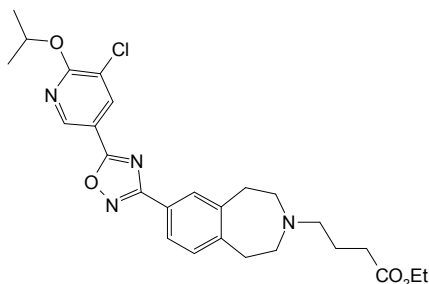


Una suspensión de ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinacarboxílico (puede prepararse como se describe en el documento WO 9702244; 215 mg, 0,999 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente se trató con cloruro de oxalilo (0,26 ml, 3,00 mmol) y 1 gota de *N,N*-dimetilformamida (DMF). Después de 2 h, la solución se concentró  
20 para dar el cloruro de ácido en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

Se disolvió 7-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 41) (305 mg, 0,999 mmol) en DMF seca (2 ml), se trató con trietilamina (0,17 ml, 1,20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió una solución del cloruro de ácido en bruto (descrito anteriormente) en DMF seca (2 ml) para dar una solución turbia de color amarillo pálido. La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se calentó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó y se concentró para dar una espuma de color crema. El material en bruto se cargó sobre una  
25 columna de gel de sílice y se cromatografió, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-15% en ciclohexano para dar el compuesto del título que se obtuvo en forma de una espuma/sólido incoloro, (305 mg), MS (ES)  $C_{25}H_{29}^{35}ClN_4O_4$  requiere 484; encontrado 429  $[M+ -tBu]^+$ .  
30

#### Preparación 97

**4-[7-(5-{5-Cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoato de etilo**



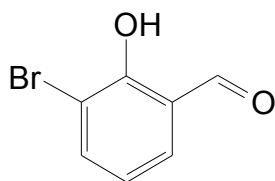
35 Se trató hidrocloreuro de 7-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (Ejemplo 50) (192 mg, 0,499 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente con carbonato potásico (103 mg, 0,748 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (0,09 ml, 0,60 mmol). La mezcla se calentó a 100°C. Después de aprox. 2 h, la mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar una goma incolora. El

material en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice y se cromatografió, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 80-100% en ciclohexano para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora, que cristalizó lentamente después de un periodo de reposo (185 mg).

MS (ES)  $C_{26}H_{31}^{35}ClN_4O_4$  requiere 498; encontrado 499  $[M+H]^+$ .

## 5 Preparación 98

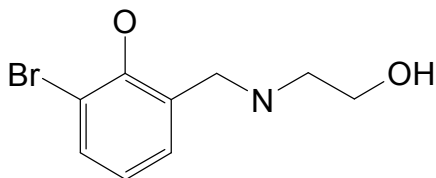
### 3-Bromo-2-hidroxibenzaldehído



10 Se añadió trietilamina (72 ml, 520 mmol) durante 10 minutos a una suspensión de paraformaldehído (23,4 g, 780 mmol) y dicloruro de magnesio seco (49,5 g, 520 mmol, Aldrich; CAS 7786-30-3) en THF (1 litro) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 20 min y después se añadió 2-bromofenol (45 g, 260 mmol) durante 5 minutos mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó a reflujo moderado durante 6 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se dejó durante el fin de semana y después se diluyó con éter dietílico (500 ml). La fase orgánica se lavó con un ácido clorhídrico 2 N (500 ml) y las dos  
15 fases se separaron. El material insoluble se retiró por filtración y la fase orgánica se lavó dos veces con ácido clorhídrico 2 N (500 ml) y después cinco veces con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (46,5 g). MS (ES)  $C_7H_5^{79}BrO_2$  requiere 200 encontrado 199  $[M-H]^+$ .

## Preparación 99

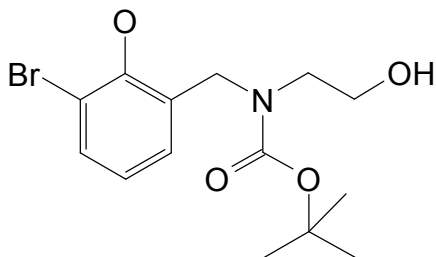
### 2-Bromo-6-[[2-(hidroxietil)amino]metil]fenol



20 A una solución de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (Preparación 98) (9,6 g, 47,8 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 2-aminoetanol (3,02 ml, 50,1 mmol) y después triacetoxiborohidruro sódico en polvo fino (10,6 g, 50,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, después se agitó durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se trituró en diclorometano (~200 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó usando una columna SCX para dar el  
25 compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10,1 g.). MS (ES)  $C_9H_{10}^{79}BrNO_2$  requiere 243 encontrado 244  $[M+H]^+$ .

## Preparación 100

### [(3-Bromo-2-hidroxifenil)metil](2-hidroxietil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

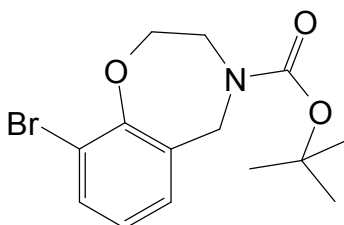


30 Se disolvió 2-bromo-6-[[2-(hidroxietil)amino]metil]fenol (Preparación 99) (2,3 g, 9,35 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se añadieron trietilamina (1,95 ml, 14,0 mmol) y después dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (2,39 ml, 10,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2,5 h. Se añadieron más cantidad de trietilamina (195 ml, 1,40 mmol) y dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo)  
35 (239 ml, 1,03 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, se dejó en reposo durante el fin

de semana y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con un ácido clorhídrico 2 N y después con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15-45% en ciclohexano dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,4 g.). MS (ES)  $C_{14}H_{20}^{79}BrNO_4$  requiere 345 encontrado 246  $[M+H-COOC(CH_3)_3]^+$ .

### Preparación 101

#### 9-Bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



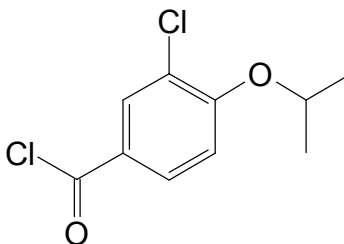
Una mezcla de [(3-bromo-2-hidroxifenil)metil](2-hidroxiethyl)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 100) (2,35 g, 6,79 mmol) y trifenilfosfina (1,96 g, 7,47 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1,47 ml, 7,47 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h y después se concentró al vacío. El disolvente se retiró y el material se lavó dos veces con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y después se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-25% en ciclohexano dio el compuesto del título (1,35 g). MS (ES)  $C_{14}H_{18}^{79}BrNO_2$  requiere 327 encontrado 228  $[M+H-COOC(CH_3)_3]^+$ .

Procedimiento alternativo (a partir de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído):

Se trató 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (Aldrich; 5,0 g, 24,9 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente con etanolamina (1,65 ml, 27,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 1 h. Después, se añadió borohidruro sódico (1,129 g, 29,8 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente, después se puso en hielo-agua y se trató con trietilamina (5,2 ml, 37,3 mmol) seguido de la adición en porciones de dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (8,14 g, 37,3 mmol). Cuando la adición se completó, la mezcla resultante se retiró del baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min-1 h. La mezcla resultante se trató con hidróxido sódico 2 M (49,7 ml, 99 mmol) y se agitó a 50°C durante 1,5 h, a temperatura ambiente durante una noche y después a 60°C durante 5 h. Se añadió hidróxido sódico 2 M (49,7 ml, 99 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mayor parte del etanol se retiró al vacío y la fase acuosa resultante se acidificó a un valor de pH de 5 con ácido clorhídrico 2 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se trató a temperatura ambiente con trifenilfosfina (10,44 g, 39,8 mmol) seguido de la adición gota a gota de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (7,74 ml, 39,8 mmol). La mezcla resultante se enfrió brevemente usando hielo-agua, después se agitó durante 1-2 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El material en bruto en DCM se cargó sobre sílice fina en un embudo de sinterización y se lavó con ciclohexano (200 ml), seguido de 3 porciones de 500 de EtOAc al 10%/ciclohexano. Cada porción se concentró por separado. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en ciclohexano dio el compuesto del título (6,62 g). MS (ES)  $C_{14}H_{18}^{79}BrNO_2$  requiere 327 encontrado 228  $[M+H-COOC(CH_3)_3]^+$ .

### Preparación 102

#### Cloruro de 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoilo

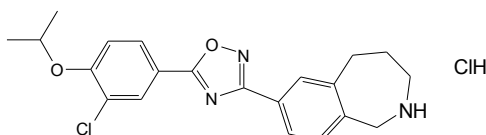


Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (disponible en Paragos Product List, 10,2 g, 47,5 mmol), diclorometano (158 ml) y cloruro de oxalilo (8,29 ml, 95 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo/agua antes de la adición de *N,N*-dimetilformamida (0,158 ml). La solución se dejó

calentar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (11,4 g).  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,44 (6H, d), 4,73 (1H, sept.), 6,98 (1H, d), 8,0 (1H, dd), 7,98 (1H, d).

### Ejemplo 1

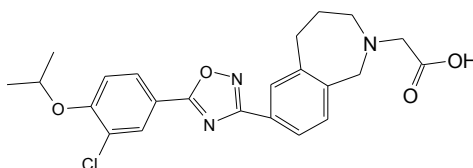
#### 5 Hidrocloruro de 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina



Se trató 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 7) (75 mg, 0,155 mmol) con HCl 4 N en dioxano (1162  $\mu$ l, 4,65 mmol) y la solución transparente se dejó en reposo durante 1,5 horas. Se formó un precipitado de color blanco. Se añadió éter (1 ml) y el sólido de color blanco se retiró por filtración, lavando con éter. Se obtuvo el compuesto del título después del secado del sólido (45 mg).  $\delta$ H (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) 1,36 (6H, d), 1,91-1,98 (2H, m), 3,11-3,14 (2H, m), 3,36-3,39 (2H, m), 4,41 (2H, s), 4,85-4,94 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,95-7,80 (2H, m), 8,11 (1H, dd), 8,19 (1H, d), 9,04 (2H, s ancho); MS (ES) C<sub>21</sub>H<sub>22</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> requiere 383; encontrado 384,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 2:

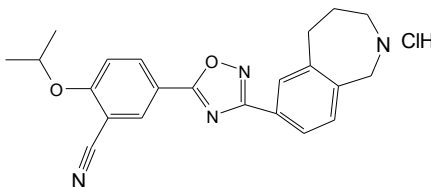
#### 15 Ácido [7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acético



Se trató [7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acetato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 8) (65 mg, 0,131 mmol) con HCl (1305  $\mu$ l, 5,22 mmol) (4 N en dioxano) y se dejó en reposo durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se lavó a 50°C durante 1 hora y después se calentó a 60°C durante 1,25 horas más antes de retirar el disolvente por evaporación. La trituración con éter/EtOAc fracasó y el material obtenido se purificó por MDAP. Se obtuvo un sólido de color blanco (20 mg) por liofilización de las fracciones de MDAP apropiadas. El secado adicional al vacío a 70°C durante 16 horas produjo el compuesto del título (16 mg) en forma de un sólido.  $\delta$ H (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) 1,36 (6H, d), 1,51-1,53 (2H, m), 2,98-3,00 (2H, m), 3,4 (2H, s a), 4,10 (2H, s), 4,86-4,92 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,83-7,88 (2H, m), 8,11 (1H, dd), 8,18 (1H, d); MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>24</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requiere 441; encontrado 442 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3

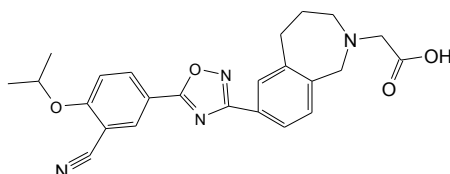
#### Hidrocloruro de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo



Se trató 7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 9) (310 mg, 0,653 mmol) con HCl (3266  $\mu$ l, 13,06 mmol) (4N en dioxano) y se agitó. Después de 30 minutos, se había formado un precipitado de color blanco. Después de 1 hora, se añadió éter (2 ml) y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter. Se obtuvo el compuesto del título (230 mg) después del secado.  $\delta$ H (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) 1,39 (6H, d), 1,91 (2H, m), 3,11-3,13 (2H, m), 3,37-3,40 (2H, m), 4,42 (2H, s), 4,94-5,02 (1H, m), 7,57 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,96-8,00 (2H, m), 8,41 (1H, dd), 8,52 (1H, d), 9,04 (2H, s ancho); MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requiere 374; encontrado 375,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 4

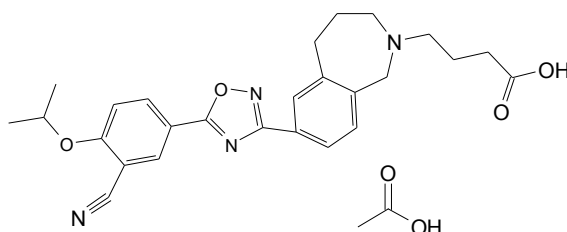
**Ácido [7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acético**



5 Se trató [7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acetato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 10) (85 mg, 0,174 mmol) con HCl (1305  $\mu$ l, 5,22 mmol) (solución 4 N en dioxano) y se calentó a 50°C durante 2 horas. Se formó un producto cristalino de color blanco. La reacción se enfrió a TA y el sólido se retiró por filtración y se lavó con éter. Después del secado, el compuesto del título se obtuvo (65 mg) en forma de un sólido blanco.  $\delta$ H (400 MHz,  $d_6$ DMSO) 1,39 (6H, d), 1,91-2,00 (2H, m), 3,11-3,12 (2H, m), 3,59 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,60 (2H, s), 4,94-5,02 (1H, m), 7,53-7,59 (2H, m), 7,99-8,06 (2H, m), 8,41 (1H, dd), 8,52 (1H, d); MS (ES)  $C_{24}H_{24}N_4O_4$  requiere 432; encontrado 433  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 5**

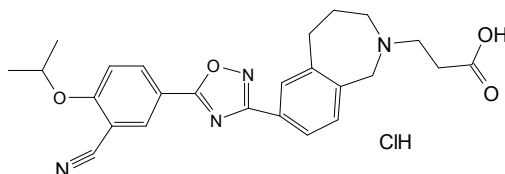
**acetato del ácido 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]butanoico**



15 Se trató 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]butanoato de etilo (preparación 11) (90 mg, 0,184 mmol) disuelto en etanol (20 ml) con una solución (2 N (ac.)) de hidróxido sodico (0,184 ml, 0,368 mmol) seguido de agua (5,00 ml). Esta mezcla se agitó a TA durante 3 horas y se dejó en reposo durante una noche. Se añadió NaOH 2 N (ac.) (150  $\mu$ l) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Después, el etanol se retiró por evaporación y la capa acuosa se acidificó usando AcOH. El producto se extrajo en EtOAc (50 ml) y se secó sobre  $MgSO_4$ . La retirada del disolvente por evaporación produjo un precipitado de color blanco. Se añadió éter y el sólido se retiró por filtración y se lavó con éter para producir el compuesto del título (44 mg) después del secado.  $\delta$ H (400 MHz,  $d_6$ DMSO) 1,39 (6H, d), 1,91-1,95 (4H, m), 2,30 (2H, t), 2,96 (2H, m), 3,13 (2H, m), 3,53 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,94-5,03 (1H, m), 7,57 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,97-8,00 (2H, m), 8,41 (1H, dd), 8,52 (1H, d), 10,6 (1H, s muy ancho), 12,3 (1H, s muy ancho); MS (ES)  $C_{26}H_{28}N_4O_4$  requiere 460; encontrado 461,0  $[M+H]^+$ .

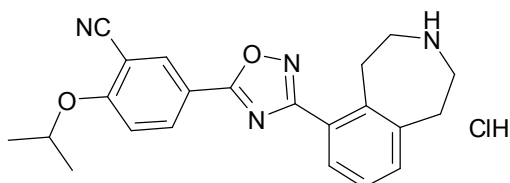
**Ejemplo 6**

**Hidrocloruro del ácido 3-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]propanoico**

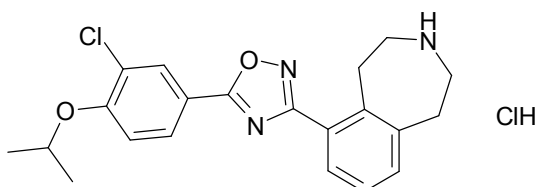


30 Se trató 3-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 12) (70 mg, 0,139 mmol) con HCl (1045  $\mu$ l, 4,18 mmol) (4 N en dioxano) y se calentó a 50°C durante 1,5 horas. Comenzó a formarse un precipitado de color blanco. Se añadió éter (0,5 ml) y el sólido de color blanco se retiró por filtración y se lavó con éter para dar el compuesto del título (57 mg) después del secado.  $\delta$ H (400 MHz,  $d_6$ DMSO) 1,39 (6H, d), 1,91-1,96 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,12-3,21 (4H, m), 3,56 (2H, m), 4,62 (2H, s), 4,96-5,02 (1H, m), 7,57 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,99-8,01 (2H, m), 8,41 (1H, dd), 8,52 (1H, d), 10,3 (1H, s muy ancho), 12,8 (1H, s muy ancho); MS (ES)  $C_{25}H_{26}N_4O_4$  requiere 446; encontrado 447,0  $[M+H]^+$ .

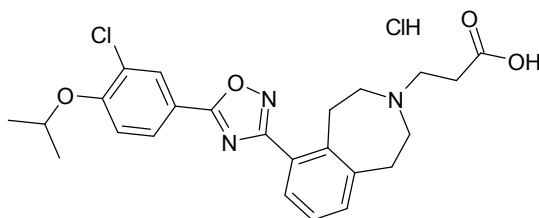
**Ejemplo 7**

**Hidrocloruro de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo**

5 Se disolvió 6-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 16) (505 mg, 1,064 mmol) en DCM (40 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (4 ml, 51,9 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora y después se evaporó. El residuo resultante se repartió entre DCM (20 ml) y NaOH 2 N (20 ml). La capa de DCM se recogió, se secó (frita hidrófoba) y se evaporó. La base libre se disolvió en HCl 4 M en dioxano y se evaporó para dar la sal HCl, hidrocloruro de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo (438 mg, 1,066 mmol, 100% de rendimiento) en forma de un polvo blanquecino.  $\delta$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10,15 (1H, s a), 8,39 (1H, s), 8,33-8,31 (1H, m), 7,75-7,85 (1H, m), 7,45-7,3 (2H, m), 7,14 (1H, d), 4,84-4,76 (1H, m), 3,90-3,30 (8H, m) 1,48 (6H, d); MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requiere 374; encontrado 375 [M+H]<sup>+</sup>.

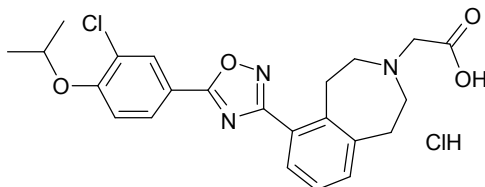
**Ejemplo 8****Hidrocloruro de 6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

15 Se disolvió 6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 17) (260 mg, 0,537 mmol) en DCM (20 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora y después se evaporó. El residuo resultante se repartió entre DCM (10 ml) y NaOH 2 N (10 ml). La capa de DCM se recogió, se secó (frita hidrófoba) y se evaporó. La base libre se disolvió en HCl 4 M en dioxano y se evaporó para dar la sal HCl, hidrocloruro de 6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (225 mg, 0,535 mmol, 100% de rendimiento) en forma de un polvo de color blaquescino.  $\delta$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10,10 (2H, s a), 8,18 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,82-7,80 (1H, m), 7,33-7,22 (2H, m), 7,05 (1H, d), 5,30 (2H, s), 4,76-4,64 (1H, m), 3,8-3,65 (2H, m), 3,48-3,3 (4H, m), 1,45 (6H, d); MS (ES) C<sub>21</sub>H<sub>22</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> requiere 383; encontrado 384 [M+H]<sup>+</sup>.

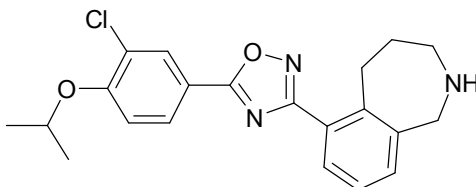
**Ejemplo 9****Hidrocloruro del ácido 3-[6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]propanoico**

30 Se agitó 3-[6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 18) (25 mg, 0,049 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml). La evaporación y la trituración con éter dietílico produjeron el compuesto del título hidrocloruro del ácido 3-[6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]propanoico (13 mg, 0,026 mmol, 54,1% de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo. MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>26</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requiere 455; encontrado 456 [M+H]<sup>+</sup>.

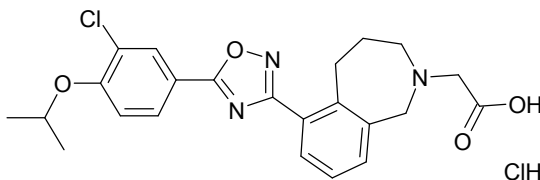
35

**Ejemplo 10****Hidrocloruro del ácido [6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acético**

5 Se agitó [6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 19) (120 mg, 0,241 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas en HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml). La evaporación y la trituration con éter dietílico produjeron la sal HCl de hidrocloruro del ácido [6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acético (110 mg, 0,216 mmol, 90% de rendimiento) en forma de un polvo de color crema. MS (ES)  $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_4$  requiere 441; encontrado 442  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 11****6-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina**

15 A una solución de 3-[2-(aminometil)-6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1-propanol (Preparación 23) (105,2 mg, 0,262 mmol) y trifetilfosfina (343 mg, 1,309 mmol) en DCM seco (40 ml) a TA en una atmósfera de Ar se le añadió gota a gota DIAD (0,242 ml, 1,243 mmol) y la solución de color amarillo pálido resultante se agitó a TA durante 18 h. La solución se concentró hasta alcanzar un volumen de ~5 ml y después se pasó por un cartucho SCX-3 (1 g), lavando con MeOH. El producto se eluyó con  $NH_3$  0,5 M en MeOH; la concentración al vacío dio un aceite de color amarillo pálido (95,7 mg). La auto-purificación dirigida a masas de fase inversa dio dos fracciones que contenían el producto deseado, una de las cuales estaba contaminada con  $O=PPh_3$ . Las dos se añadieron directamente a un cartucho SCX-2 (10 g), lavando con MeOH. El producto se eluyó con  $NH_3$  0,5 M en MeOH; la concentración al vacío dio una película de color amarillo pálido de 6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (15,3 mg, 0,034 mmol, 12,94% de rendimiento).  $\delta H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8,20 (1H, d), 8,04 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,05 (1H, d), 4,71 (1H, sept.), 4,09 (2H, s), 3,30-3,24 (4H, m), 1,80 (2H, m), 1,44 (6H, d); MS (ES)  $C_{21}H_{22}^{35}ClN_3O_2$  requiere 383; encontrado 384  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 12****Hidrocloruro del ácido [6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acético**

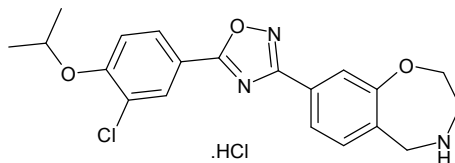
30 Una mezcla 5:2 de [6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acetato de 1,1-dimetiletilo y ácido 1-[6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acético (Preparación 24) (21,4 mg) en HCl 4 M en dioxano (3 ml) se agitó a TA durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se redisolvió en HCl 4 M en dioxano (3 ml) y la solución se agitó durante 24 horas más. La concentración al vacío dio un aceite de color amarillo (41 mg) que se trituró con éter (2 x 3 ml) para dar un sólido de color blanco, hidrocloruro del ácido [6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acético (16,1 mg, 0,031 mmol, 90% de rendimiento).  $\delta H$  (400 MHz,  $d_6DMSO$ ) 8,17 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,87 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,46 (1H, d), 4,89 (1H, sept.), 4,69 (2H, s), 4,06 (2H, s), 3,58 (2H, t a), 3,35 (2H, m), 2,00 (2H, s a), 1,36 (6H, d); MS (ES)  $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_4$  requiere



441; encontrado 442 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13

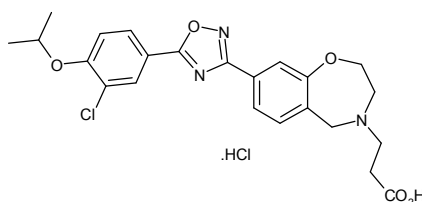
#### Hidrocloruro de 8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina



- 5 Se disolvió 8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 34) (0,171 g, 0,352 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y se añadió HCl 4 M (4 ml, 16,00 mmol) en dioxano. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con dioxano y éter para dar el compuesto del título (116 mg) en forma de un sólido de color blanco, sal hidrocioruro.  $\delta$ H (400 MHz, MeOD) 1,42 (6H, d), 3,64 (2H, m), 4,34 (2H, m), 4,48 (2H, s), 4,86 (1H, m), 7,31 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,11 (1H, dd), 8,21 (1H, dd); MS (ES) C<sub>20</sub>H<sub>20</sub><sup>35</sup>CIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requiere 385; encontrado 486 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10

### Ejemplo 14

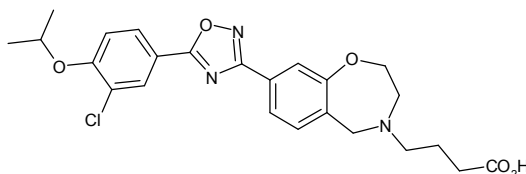
#### Hidrocloruro del ácido 3-[8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico



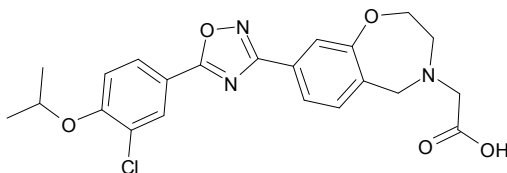
- 15 Se añadió una solución (ac.) 2 M de hidróxido sódico (0,5 ml, 1,000 mmol) a una solución de 3-[8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoato de etilo (Preparación 35) (0,09 g, 0,185 mmol) en etanol (4 ml) y se dejó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la reacción se evaporó y el producto en bruto resultante se disolvió en EtOAc/agua (30 ml de cada) y se acidificó con ácido acético.
- 20 La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. El producto en bruto resultante se destiló azeotrópicamente con 20 ml de tolueno y el residuo se disolvió en 10 ml de DCM. Se añadió HCl 1 M (1 ml) en éter y la mezcla de reacción se evaporó y después se trituró con éter. El compuesto del título (56 mg) se retiró por filtración en forma de un sólido de color blanquecino, sal hidrocioruro.  $\delta$ H (400 MHz, MeOD) 1,42 (6H, d), 2,92 (2H, t), 3,55 (2H, t), 3,78 (2H, m), 4,40 (2H, m), 4,65 (2H, s), 4,87 (1H, m), 7,31 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,11 (1H, dd), 8,21 (1H, d); MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>24</sub><sup>35</sup>CIN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> requiere 457; encontrado 458 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25

### Ejemplo 15

#### Ácido 4-[8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico

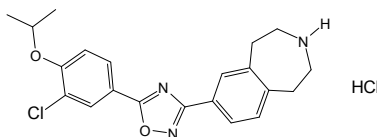


- 30 Se añadió hidróxido sódico 2 M (ac.) (0,5 ml, 1,000 mmol) a una solución de 4-[8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoato de etilo (Preparación 36) (0,103 g, 0,206 mmol) en etanol (4 ml) y se dejó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en agua/EtOAc (30 ml de cada) y se acidificó con ácido acético. La capa orgánica se recogió, se secó (sulfato de magnesio), se evaporó y se destiló azeotrópicamente con 15 ml de tolueno. El compuesto del título se obtuvo por trituración con éter y retirada por filtración en forma de un sólido de color blanco (65 mg).  $\delta$ H (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) 1,36 (6H, d), 1,70 (2H, m), 2,23 (2H, t), 2,33 (2H, t), 3,02 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,06 (2H, m), 4,89 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,61 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,10 (1H, dd), 8,18 (1H, d); MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>26</sub><sup>35</sup>CIN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> requiere 471; encontrado 472 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35

**Ejemplo 16****Ácido [8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]acético**

5 Se disolvió [8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]acetato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 37) (0,13 g, 0,260 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), se añadió HCl 4 M (4 ml, 16,00 mmol) en dioxano y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó, se trituroó con éter y el sólido resultante se retiró por filtración. El sólido se disolvió en 5 ml de hidróxido sódico 2 M y se acidificó con ácido acético cuando el sólido se separó. Se intentó disolver en EtOAc pero era insoluble, así que se retiró por filtración y se lavó bien con agua, acetona y éter para dar el compuesto del título

10 (44 mg) en forma de un sólido de color blanco.  $\delta$ H (400 MHz,  $d_6$ DMSO) 1,36 (6H, d), 3,13 (2H, s a), 3,96 (2H, s), 4,08 (2H, s a), 4,89 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,72 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,18 (1H, d), (señal 2H restante oscurecida por el pico de disolvente); MS (ES)  $C_{22}H_{22}^{35}ClN_3O_5$  requiere 443; encontrado 444  $[M+H]^+$ .

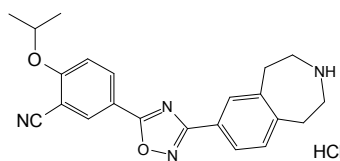
**Ejemplo 17****Hidrocioruro de 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

15 Una solución de 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 42) (950 mg, 1,963 mmol) en ácido clorhídrico (una solución 4 M en dioxano, 10 ml, 40,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas (se formó un precipitado). La mezcla de reacción se filtró y se lavó con dioxano (~5 ml) y el sólido se secó al vacío (pistola)

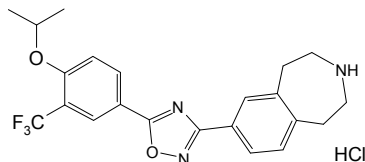
20 durante una noche para producir el compuesto del título (711 mg, 1,607 mmol, 82% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.  $\delta$ H ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 10,17 (2H, s a), 8,25 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 7,98-8,03 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,06 (1H, d), 4,72 (1H, sept.), 3,35-3,47 (8H, m), 1,46 (6H, d). MS (ES):  $C_{21}H_{22}^{35}ClN_3O_2$  requiere 383; encontrado 384  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 18**

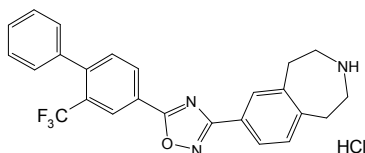
25 **Hidrocioruro de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo**



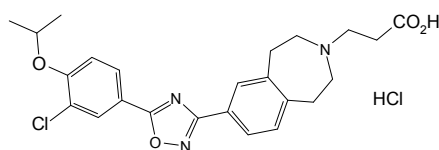
30 Se disolvió 7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 43) (735 mg, 1,55 mmol) en HCl 4 M en dioxano y la solución se agitó durante 1 h. El compuesto del título se retiró por filtración en forma de un sólido de color blanco y se secó en una estufa de vacío (462 mg, 1,13 mmol).  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 9,24 (2H, s a), 8,51 (1H, d), 8,40 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,45 (1H, d), 4,98 (1H, sept.), 3,28-3,18 (8H, m), 1,39 (6H, d). MS (ES):  $C_{22}H_{22}N_4O_2$  requiere 374; encontrado 375  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 19****Hidrocloruro de 7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

- 5 Se disolvió 7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 44) (550 mg, 1,06 mmol) en HCl 4 M en dioxano (5 ml) y la solución se agitó durante 2 h. El compuesto del título se retiró por filtración en forma de un sólido de color blanco y se secó en una estufa de vacío (259 mg, 0,57 mmol).  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 9,23 (2H, s a), 8,40 (1H, dd), 8,31 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 7,59 (1H, d), 7,44 (1H, d), 4,98 (1H, sept.), 3,27-3,18 (8H, m), 1,36 (6H, d); MS (ES):  $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$  requiere 417; encontrado 418  $[M+H]^+$ .
- 10

**Ejemplo 20:****Hidrocloruro de 7-{5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

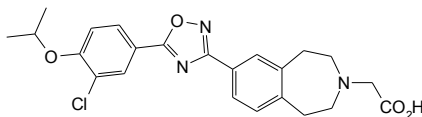
- 15 Se disolvió 7-{5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 45) (440 mg, 0,82 mmol) en HCl 4 M en dioxano (3 ml) y la solución se agitó durante 2 h. El compuesto del título se retiró por filtración en forma de un sólido de color blanco (376 mg, 0,82 mmol).  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 9,27 (2H, s a), 8,53 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,01 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,54-7,50 (3H, m), 7,47 (1H, d), 7,43-7,39 (2H, m), 3,28-3,20 (8H, m). MS (ES):  $C_{25}H_{20}F_3N_3O$  requiere 435; encontrado 436  $[M+H]^+$ .
- 20

**Ejemplo 21****Ácido 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]propanoico**

- 25 Una mezcla de hidrocloruro de 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (Ejemplo 17) (200 mg, 0,52 mmol), 2-propenoato de 1,1-dimetiletilo (151  $\mu$ l, 1,04 mmol) y diisopropiletilamina (453  $\mu$ l, 2,60 mmol) en metanol (5 ml) se calentó en el microondas a 90°C durante 30 minutos antes de que el disolvente se retirase al vacío. El residuo se disolvió en HCl 4 M (2 ml) en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por MDAP. A las fracciones que contenían el producto se les añadió HCl 2 M y la solución se concentró al vacío para dar el
- 30 compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (116 mg, 0,24 mmol).  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 12,73 (1H, s a), 10,76 (1H, s a), 8,19 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,98 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 7,45 (1H, d), 4,89 (1H, sept.), 3,76-3,64 (2H, m), 3,44-3,31 (4H, escondido bajo pico de  $H_2O$ ), 3,25-3,03 (4H, m), 2,89 (2H, t), 1,37 (6H, d). MS (ES):  $C_{24}H_{26}^{35}ClN_3O_4$  requiere 455; encontrado 456  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 22**

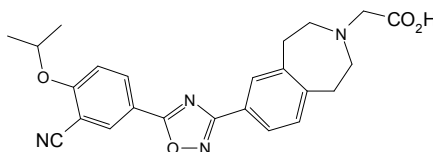
**Ácido [7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acético**



- 5 Una solución de [7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de etilo (Preparación 46) (77 mg, 0,164 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a temp. ambiente y se añadió hidróxido sódico (3 ml, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, el sólido se trituró con metanol (~5 ml) y el sólido resultante se retiró por filtración y se secó. El sólido se suspendió en metanol (~30 ml), se añadió ácido acético para llevar el valor del pH de la solución a 5-6 y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (~30 ml) y agua (~30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (~20 ml), los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se redujo al vacío. El residuo resultante se secó con una pistola secante a 60°C para producir el compuesto del título (22 mg, 0,047 mmol, 29% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,19 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,82-7,90 (2H, m), 7,44 (1H, d), 7,36 (1H, d), 4,89 (1H, sept.), 3,34 (2H, s), 3,07-2,98 (4H, m), 2,91-2,86 (4H, m), 1,37 (6H, d. MS (ES+):  $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_4$  requiere 441; encontrado 442 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10
- 15

**Ejemplo 23**

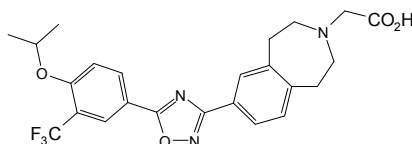
**Ácido [7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acético**



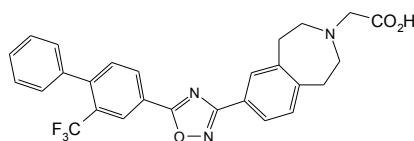
- 20 Una mezcla de [7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de etilo (Preparación 47) (43 mg, 0,09 mmol), hidróxido sódico acuoso (2 M, 430  $\mu$ l, 0,86 mmol) y etanol (4,3 ml) se calentó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se recogió en agua y después se acidificó a un valor de pH de 6 con ácido acético. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron para dar un sólido de color blanco, que después se trituró con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (36 mg, 0,08 mmol).  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,50 (1H, d), 8,41 (1H, dd), 7,85-7,80 (2H, m), 7,55 (1H, d), 7,32 (1H, d), 4,98 (1H, sept.), 3,00-2,91 (6H, m), 2,75-2,66 (4H, m), 1,39 (6H, d); MS (ES-):  $C_{24}H_{24}N_4O_4$  requiere 432; encontrado 431 [M-H]<sup>+</sup>.
- 25
- 30

**Ejemplo 24:**

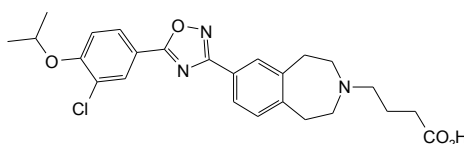
**Ácido [7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acético**



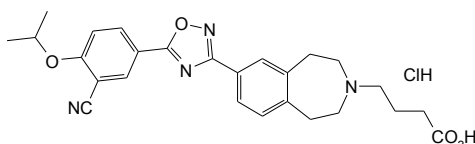
- 35 Una mezcla de (7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de etilo (Preparación 48) (59 mg, 0,12 mmol), hidróxido sódico acuoso (2 M, 590  $\mu$ l, 1,18 mmol) y etanol (6 ml) se calentó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se recogió en agua y después se acidificó a un valor de pH de 6 con ácido acético. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) antes de que las fracciones orgánicas combinadas se concentraran, el residuo se trituró con EtOAc y el compuesto del título se retiró por filtración y se secó en una estufa de vacío para dar un sólido de color blanco (36 mg, 0,08 mmol).  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,41 (1H, dd), 8,30 (1H, d), 7,88-7,82 (2H, m), 7,58 (1H, d), 7,35 (1H, d), 4,98 (1H, sept.), 3,25 (2H, s), 3,06-2,96 (4H, m), 2,89-2,81 (4H, m), 1,36 (6H, d); MS (ES-):  $C_{24}H_{24}F_3N_3O_4$  requiere 475; encontrado 474 [M-H]<sup>+</sup>.
- 40

**Ejemplo 25****Ácido (7-{5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)acético**

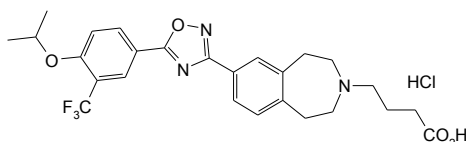
Una mezcla de (7-{5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)acetato de etilo (Preparación 49) (22 mg, 0,04 mmol), hidróxido sódico acuoso (2 M, 220  $\mu$ l, 0,44 mmol) y etanol (2,2 ml) se calentó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se recogió en agua y después se acidificó a un valor de pH de 6 con ácido acético. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) antes de que las fracciones orgánicas combinadas se concentraran, el residuo se trituró con EtOAc y el compuesto del título se retiró por filtración y se secó en una estufa de vacío para dar un sólido de color blanco (13 mg, 0,03 mmol).  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,52 (1H, d), 8,50 (1H, dd), 7,92-7,86 (2H, m), 7,73 (1H, d), 7,54-7,49 (3H, m), 7,44-7,35 (3H, m), 3,18 (2H, s), 3,05-2,96 (4H, m), 2,85-2,79 (4H, m); MS (ES-):  $C_{27}H_{22}F_3N_3O_3$  requiere 493; encontrado 492  $[M-H]^+$ .

**Ejemplo 26****Ácido 4-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoico**

Una solución de 4-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoato de etilo (Preparación 50) (100 mg, 0,201 mmol) en etanol (6 ml) se agitó a temp. ambiente y se añadió hidróxido sódico (1,5 ml, 3,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min, después se acidificó con ácido acético a un valor de pH de 5 y la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (~30 ml) y agua (~30 ml), las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (~20 ml), los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se redujo al vacío. El residuo se purificó por trituración con metanol y el sólido se filtró y se secó en el sinterizador para producir el compuesto del título (30 mg, 0,061 mmol, 30% de rendimiento).  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,19 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,79-7,90 (2H, m), 7,44 (1H, d), 7,34 (1H, d), 4,89 (1H, sept.), 3,46-3,24 (2H, escondido bajo pico de  $H_2O$ ), 3,01-2,93 (4H, m), 2,68-2,59 (4H, m), 2,28 (2H, t), 1,70 (2H, quint.) 1,37 (6H, d). MS (ES):  $C_{25}H_{28}^{35}ClN_3O_4$  requiere 469; encontrado 470  $[M+H]^+$ .

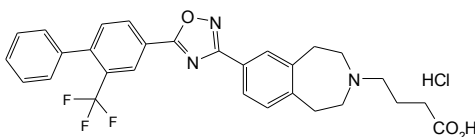
**Ejemplo 27****Hidrocioruro del ácido 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoico**

Una solución de 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoato de etilo (Preparación 51) (218 mg, 0,446 mmol) en etanol (6 ml) se agitó a temp. ambiente y se añadió hidróxido sódico (2 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, después se acidificó con ácido acético a un valor de pH de 5 y la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (~30 ml) y agua (~30 ml), las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (~20 ml), los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se redujo al vacío. El residuo se purificó mediante la adición de 10 gotas de HCl 2 M en éter, seguido de trituración con éter y el sólido se filtró y se secó en el sinterizador y después al vacío a 60°C para producir el compuesto del título (68 mg, 0,130 mmol, 29% de rendimiento).  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,51 (1H, s), 8,40 (1H, d), 7,97 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,47 (1H, d), 4,99 (1H, sept.), 3,07-3,80 (10H, m), 2,35 (2H, t), 1,92-2,02 (2H, m), 1,39 (6H, d); MS (ES):  $C_{26}H_{28}N_4O_4$  requiere 460; encontrado 461  $[M+H]^+$ .

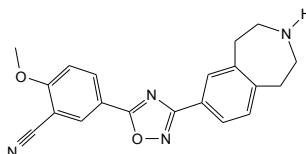
**Ejemplo 28****Hidrocloruro del ácido 4-(7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il})butanoico**

5 Una solución de 4-(7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il})butanoato de etilo (Preparación 52) (181 mg, 0,341 mmol) en etanol (6 ml) se agitó a temp. ambiente y se añadió hidróxido sódico (2 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acético a un valor de pH de 5 y la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (~30 ml) y agua (~30 ml), las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (~20 ml), los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se redujo al vacío.

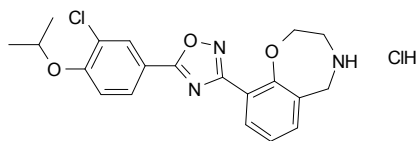
El residuo se purificó mediante la adición de 10 gotas de HCl 2 M en éter, seguido de trituración con éter y el sólido se filtró y se secó en el sinterizador para producir el compuesto del título (119 mg, 0,21 mmol, 62% de rendimiento).  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,40 (1H, d), 8,32 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,45 (1H, d), 4,98 (1H, sept.), 3,09-3,82 (10H, m), 2,35 (2H, t), 1,90-2,01 (2H, m), 1,36 (6H, d); MS (ES):  $C_{26}H_{28}F_3N_3O_4$  requiere 503; encontrado 504  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 29****Hidrocloruro del ácido 4-(7-{5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il})butanoico**

20 Una solución de 4-(7-{5-[4-((1E)-1-[(1Z)-1-propen-1-il]-1,3-butadien-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il})butanoato de etilo (Preparación 53) (277 mg, 0,504 mmol) en etanol (6 ml) se agitó a temperatura ambiente y se añadió hidróxido sódico (2 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, después se acidificó con ácido acético a un valor de pH de 5 y la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (~30 ml) y agua (~30 ml), las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (~20 ml), los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se redujo al vacío. El residuo se purificó mediante la adición de 10 gotas de HCl 2 M en éter, seguido de trituración con éter y el sólido se filtró y se secó en el sinterizador y durante una noche al vacío a 60°C para producir el compuesto del título (120 mg, 0,20 mmol, 41% de rendimiento).  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,53 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,01 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,37-7,56 (6H, m), 3,14-3,41 (8H, m), 3,07 (2H, s a), 2,34 (2H, t), 1,87-1,99 (2H, m). MS (ES):  $C_{29}H_{26}F_4N_3O_3$  requiere 521; encontrado 522  $[M+H]^+$ .

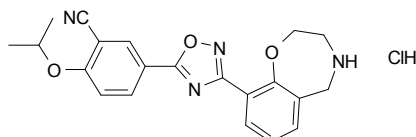
**Ejemplo 30****Hidrocloruro de 2-(metiloxi)-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo**

35 Una solución de 7-{5-[3-ciano-4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 54) (280 mg, 0,627 mmol) en una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (5 ml, 20,00 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con dioxano (~5 ml) y el sólido se secó al vacío para producir el compuesto del título (177 mg, 0,393 mmol, 62,7% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 8,99-9,31 (2H, m), 8,53 (1H, s), 8,46 (1H, d), 7,96 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,46 (1H, d), 4,07 (3H, s), 3,09-3,31 (7H, m); MS (ES):  $C_{20}H_{18}N_4O_2$  requiere 346; encontrado 347  $[M+H]^+$ .

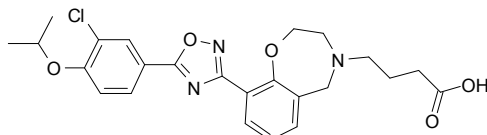
**Ejemplo 31****Hidrocloreto de 9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina**

- 5 Se disolvió 9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 66) (320 mg, 0,658 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y se trató con HCl (2 ml, 8,00 mmol) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se dejó a TA durante 1 h, se evaporó y después se trituró con éter para dar el compuesto del título (180 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES):  $C_{20}H_{20}^{35}ClN_3O_3$  requiere 385; encontrado 386  $[M+H]^+$ .

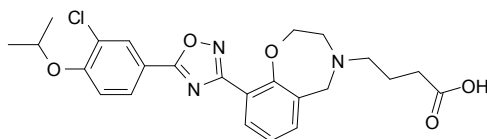
El siguiente compuesto se preparó por un método similar.

**10 Ejemplo 32****Hidrocloreto de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-9-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo**

- 15 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 31 a partir de la Preparación 67. MS (ES):  $C_{21}H_{20}N_4O_3$  requiere 376; encontrado 377  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 33****Ácido 4-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico**

- 20 Una solución de 4-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoato de etilo (Preparación 68) (130 mg, 0,260 mmol) en etanol se trató con hidróxido sódico (10,4 mg en 1 ml, 0,260 mmol). La mezcla de reacción se dejó en reposo a TA durante 1 hora y después se evaporó. El producto en bruto resultante se repartió entre EtOAc/agua, se acidificó con ácido acético, se separó y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El compuesto del título (61 mg) se obtuvo por trituración con éter en forma de un sólido de color blanco.  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 1,36 (6H, d), 1,69 (2H, m), 2,23 (2H, t), 2,43 (2H, t), 3,05 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,07 (2H, m), 4,88 (1H, m), 7,20 (1H, t), 7,43-7,49 (2H, m), 7,78 (1H, dd), 8,09 (1H, dd), 8,17 (1H, d), 12,10 (1H, s a); MS (ES-):  $C_{24}H_{26}^{35}ClN_3O_5$  requiere 471; encontrado 470  $[M-H]^+$ .

**Ejemplo 33 (Preparación alternativa)****30 Ácido 4-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico**

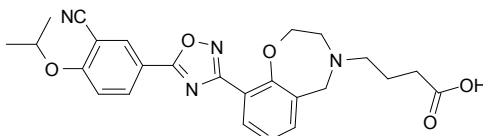
- 35 Una solución de 4-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoato de etilo (Preparación 68) (61,7 g, 123 mmol) en etanol (600 ml) se trató con hidróxido sódico 2 M (123 ml, 247 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua (1 litro). La solución acuosa se enfrió en hielo/agua y se trató lentamente con ácido acético glacial (28,3 ml, 494 mmol). La goma resultante se agitó vigorosamente hasta que se obtuvo un sólido filtrable que

después se recogió por filtración y se lavó con más agua (2 x 500 ml). Después de aspirar el lecho seco, el material se disolvió en una mezcla 95:5 de diclorometano/metanol y se secó (sulfato sódico). El disolvente se retiró por evaporación y el sólido resultante se trituró en éter dietílico (200 ml), se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (54 g).

- 5 MS (ES)  $C_{24}H_{26}^{35}ClN_3O_5$  requiere 471; encontrado 472  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 34

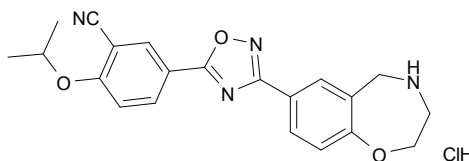
**Ácido** 4-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico



- 10 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 33 a partir de la Preparación 69.  $\delta H$  ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 1,38 (6H, d), 1,69 (2H, m), 2,23 (2H, t), 2,43 (2H, t), 3,05 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,07 (2H, m), 4,98 (1H, m), 7,20 (1H, t), 7,47 (1H, dd), 7,54 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 8,38 (1H, dd), 8,49 (1H, d), 12,10 (1H, s a); MS (ES):  $C_{25}H_{26}N_4O_5$  requiere 462; encontrado 463  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 35

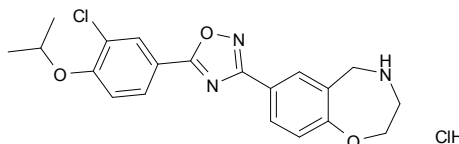
- 15 **Hidrocloruro** de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo



- 20 Se disolvió 7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 76) (0,410 g, 0,860 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió HCl (1 ml, 4,00 mmol) en dioxano (4 M) y se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió éter, se filtró y se secó en la estufa al vacío a TA para dar 0,26 g de un sólido de color blanco. Se purificaron 50 mg por MDAP para dar el compuesto del título (13 mg) en forma de un sólido de color crema.  $\delta H$  (MeOD, 400 MHz): 1,44 (6H, d), 3,63 (2H, m), 4,33 (2H, m), 4,52 (2H, s), 4,92 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,43 (1H, d), 8,15 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 8,38 (1H, dd), 8,45 (1H, d); MS (ES):  $C_{21}H_{20}N_4O_3$  requiere 376; encontrado 377  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 36

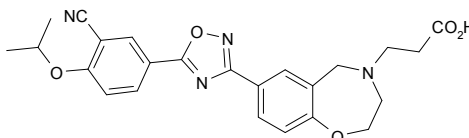
**Hidrocloruro de 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina**



- 30 Se preparó por un método similar al del Ejemplo 35 a partir de la Preparación 77.  $\delta H$  ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 1,35 (6H, d), 3,51 (3H, m), 4,31 (2H, m), 4,82 (2H, s), 4,85 (1H, m), 7,23 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,97-8,12 (2H, m), 8,18 (2H, m); MS (ES):  $C_{20}H_{20}^{35}ClN_3O_3$  requiere 385; encontrado 386  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 37

**Ácido** 3-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico

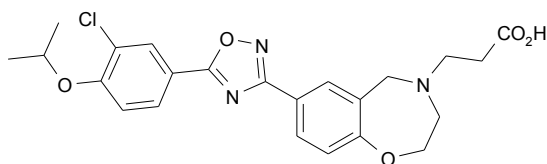




Se disolvió 3-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoato de etilo (Preparación 78) (0,092 g, 0,193 mmol) en etanol (2 ml). Después, se añadió NaOH 2 N (1 ml, 2,000 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en reposo a TA durante 2 horas. El etanol se retiró por evaporación y el residuo resultante se disolvió en EtOAc y agua, se acidificó con ácido acético y las capas se separaron. El sólido se separó de la fase acuosa, se retiró por filtración y se secó al vacío durante una noche a 50°C para dar el compuesto del título (8 mg) en forma de un sólido de color blanco.  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 1,37 (6H, d), 2,38 (2H, t), 2,67 (2H, m), 3,03 (2H, m), 3,89 (2H, s), 4,07 (2H, m), 4,97 (1H, m), 7,14 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,98 (1H, d), 8,39 (1H, dd), 8,51 (1H, d); MS (ES):  $C_{24}H_{24}N_4O_5$  requiere 448; encontrado 449  $[M+H]^+$ .

#### 10 Ejemplo 38

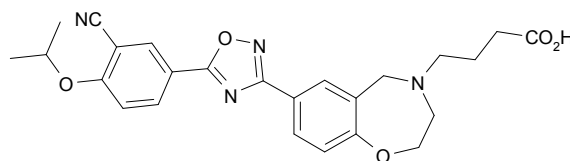
**Ácido 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico**



Se preparó por un método similar al del Ejemplo 37 a partir de la Preparación 79.  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 1,36 (6H, d), 2,43 (2H, t), 2,70 (2H, m), 3,04 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,07 (2H, m), 4,87 (1H, m), 7,14 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,99 (1H, d), 8,09(1H, dd), 8,18 (1H, d); MS (ES):  $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_5$  requiere 457; encontrado 458  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 39:

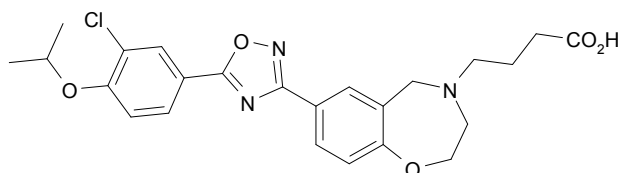
**Ácido 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico**



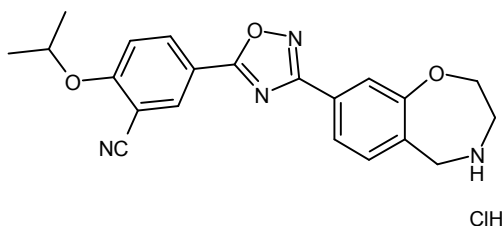
Se disolvió 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoato de etilo (Preparación 80) (0,084 g, 0,171 mmol) en etanol (2 ml). Después, se añadió NaOH 2 N (1 ml, 2,000 mmol) y la reacción se dejó en reposo a TA durante 3 horas. El etanol se retiró por evaporación y el residuo resultante se disolvió en EtOAc y agua, se acidificó con ácido acético y las fases se separaron. La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se evaporó y se trituró con éter. El secado al vacío durante una noche a 50°C produjo el compuesto del título (22 mg) en forma de un sólido de color blanco.  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 1,37 (6H, d), 1,66 (2H, t), 2,22 (2H, t), 2,45 (2H, m), 3,01 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,07 (2H, m), 4,95 (1H, m), 7,14 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,96 (1H, d), 8,38(1H, dd), 8,50 (1H, d); MS (ES):  $C_{25}H_{26}N_4O_5$  requiere 462; encontrado 463  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 40

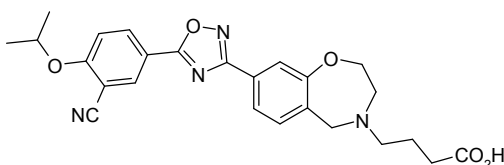
**Ácido 4-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico**



Se preparó por hidrólisis del éster, Preparación 81, usando el método descrito para el Ejemplo 37.  $\delta$ H ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 1,36 (6H, d), 1,68 (2H, t), 2,23 (2H, t), 2,45 (2H, m), 3,01 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,07 (2H, m), 4,87 (1H, m), 7,13 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 8,52 (1H, d); MS (ES):  $C_{24}H_{26}^{35}ClN_3O_5$  requiere 471; encontrado 472  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 41****2-[(1-Metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-8-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo**

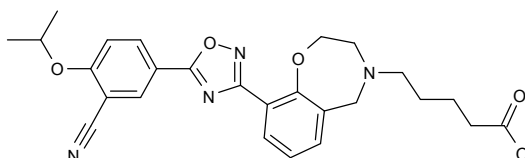
5 Se preparó a partir de la Preparación 82 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 35. MS (ES):  $C_{21}H_{20}N_4O_3$  requiere 376; encontrado 377  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 42****Ácido 4-[8-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico**

10 Se preparó a partir de la Preparación 83 usando el método descrito en el Ejemplo 15.  $\delta H$  ( $d_6$ DMSO, 400 MHz): 1,38 (6H, d), 1,69 (2H, m), 2,21 (2H, t), 2,42 (2H, t), 3,02 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,06 (2H, m), 4,97 (1H, m), 7,44 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,39 (1H, dd), 8,50 (1H, d), 12,10 (1H, s a); MS (ES):  $C_{25}H_{26}N_4O_5$  requiere 462; encontrado 463  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 43:**

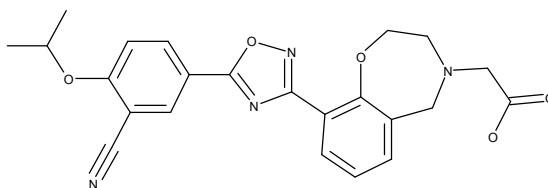
15 **Ácido 5-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]pentanoico**



20 Se añadió hidróxido sódico 2 M (0,347 ml, 0,694 mmol) a una solución agitada de 5-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]pentanoato de etilo (Preparación 93) (70 mg, 0,139 mmol) en etanol (5 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (20 mg).

25  $\delta H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ). 1,47 (6H, d), 1,59-1,70 (4H, m), 2,3 (2H, t), 2,61 (2H, t), 3,25-3,29 (2H, m), 4,05 (2H, s), 4,24-4,28 (2H, m), 4,79 (1H, m), 7,12 (1H, d), 7,20 (1H, dd), 7,39 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,30 (1H, dd), 8,43 (1H, s).

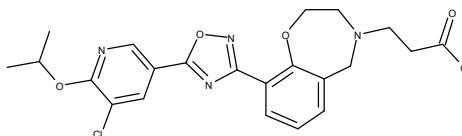
MS (ES)  $C_{26}H_{28}N_4O_5$  requiere 476 Encontrado 477  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 44****Ácido [9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]acético**

5 Se añadió hidróxido sódico 2 M (0,54 ml, 1,08 mmol) a una solución agitada de [9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]acetato de etilo (Preparación 86) (100 mg, 0,216 mmol) en etanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó antes de diluirse con agua, acidificarse con ácido clorhídrico 2 M y extraerse con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (30 mg).

10  $\delta$ H (400 MHz,  $D_6$ -DMSO). 1,39 (6H, d), 3,88-4,02 (2H, m), 4,09-4,13 (2H, m), 4,98 (1H, m), 7,43 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,39 (1H, d), 8,50 (1H, s). Picos perdidos oscurecidos por agua y disolvente residual.

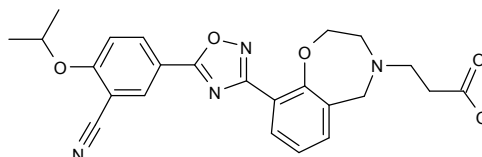
MS (ES)  $C_{23}H_{22}N_4O_5$  requiere 434 Encontrado 435  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 45****Ácido 3-[9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico**

15 Se disolvió 3-[9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoato de etilo (Preparación 91) (28 mg, 0,058 mmol) en etanol (5 ml). Se añadió hidróxido sódico 2 M (0,144 ml, 0,288 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó y la mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (26 mg).

20  $\delta$ H (400 MHz,  $CDCl_3$ ). 1,46 (6H, d), 2,54 (2H, t a), 2,91 (2H, t a), 3,36 (2H, m), 4,12 (2H, s), 4,28 (2H, m a), 5,48 (1H, m), 7,21-7,29 (1H, m), 7,39 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,88 (1H, s).

MS (ES)  $C_{22}H_{23}^{35}ClN_4O_5$  requiere 458 Encontrado 459  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 46:****Ácido 3-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico**

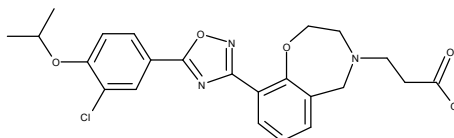
30 Se disolvió 3-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoato de etilo (Preparación 92) (40 mg, 0,084 mmol) en etanol (5 ml). Se añadió hidróxido sódico 2 M (0,210 ml, 0,420 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó, después la mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar el producto en forma de un sólido incoloro (16 mg).

$\delta$ H (400 MHz,  $CDCl_3$ ). 1,47 (6H, d), 2,56 (2H, t a), 2,92 (2H, t a), 3,34-3,39 (2H, m), 4,13 (2H, s a), 4,25-4,31 (2H, m), 4,79 (1H, m), 7,13 (1H, d), 7,20-7,28 (1H, m), 7,40 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,42 (1H, s).

35 MS (ES)  $C_{22}H_{24}N_4O_5$  requiere 448 Encontrado 449  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 47**

**Ácido 3-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico**



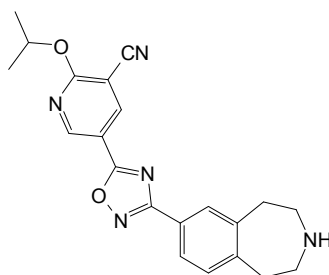
5 Se disolvió 3-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoato de etilo (Preparación 88) (60 mg, 0,123 mmol) en etanol (5 ml). Se añadió hidróxido sódico 2 M (0,309 ml, 0,617 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 h. El disolvente se evaporó, después la mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar el producto en forma de un sólido incoloro (27 mg).

10  $\delta$ H (400 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO). 1,36 (6H, d), 2,42 (2H, t a), 2,65-2,70 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,04-4,09 (2H, m), 4,88 (1H, m), 7,21 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,09 (1H, d), 8,17 (1H,s).

MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>24</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> requiere 457 Encontrado 458 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 48**

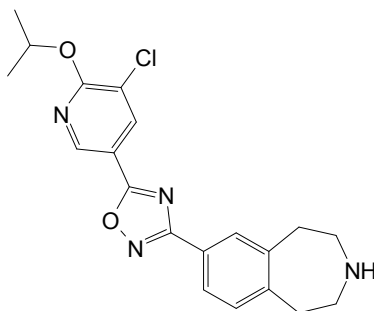
15 **Formiato de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-piridinacarbonitrilo**



20 Se trató 7-(5-{5-ciano-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 95) (224 mg, 0,471 mmol) en diclorometano (1 ml) con HCl 4 M en dioxano (5 ml, 20,0 mmol). La solución incolora se dejó a temperatura ambiente durante el fin de semana para dar un precipitado incoloro. La mezcla de reacción se concentró, se trituró con éter y se secó. El producto en bruto se trató con DMSO:MeOH (1:1; 1,9 ml), la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por MDAP. El compuesto del título se obtuvo en forma de una sal formiato (55 mg),  $\delta$ H (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO), 1,41 (6H, d), 3,07-3,20 (4H, m), 5,51 (1H, m), 7,42 (1H, d), 7,88 (1H dd), 7,91 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,98 (1H, d) y 9,20 (1H, d); MS (ES) C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> requiere 375; encontrado 376 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 49**

**Hidrocloreuro de 7-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**



30 Se trató 7-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 96) (305 mg, 0,629 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura

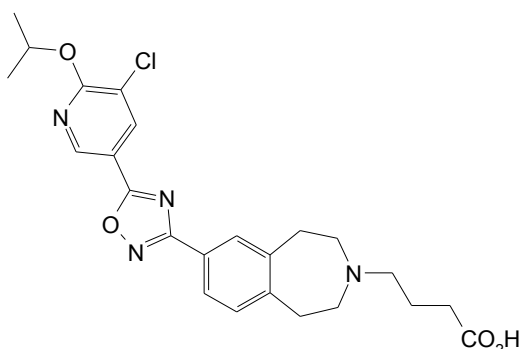
ambiente con ácido trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre NaOH 2 M y acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar una goma incolora que cristalizó lentamente, para dar la base libre del compuesto del título (229 mg).

- 5 Una porción de la base libre (37 mg) se disolvió en metanol (0,5 ml) y se trató con exceso de HCl en metanol (1,25 M; 0,4 ml). La solución se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (42 mg).

$\delta$ H (400 MHz,  $d_6$ DMSO), 1,39 (6H, d), 3,21 (8H, d), 5,45 (1H, m), 7,45 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,55 (1H, d), 8,92 (1H, d) y 9,33 (2H, s a); MS (ES)  $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$  requiere 384; encontrado 385  $[M+H]^+$ .

## 10 Ejemplo 50

**Ácido 4-[7-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoico**



- 15 Una suspensión de 4-[7-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoato de etilo (Preparación 97) (185 mg, 0,371 mmol) en etanol (3 ml) se trató con hidróxido sódico 2 M (0,556 ml, 1,11 mmol) a temperatura ambiente durante una noche para dar un precipitado incoloro. Se añadieron 1-2 ml más de etanol y la temperatura se aumentó hasta 50°C para completar la reacción. A la solución se le añadió ácido acético (0,07 ml, 1,22 mmol) y la mezcla se concentró. El residuo oleoso resultante se trató con agua (aprox. 3 ml), después se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 h y se filtró. El sólido se lavó con agua, después se disolvió en metanol y el disolvente se evaporó. El sólido resultante se secó durante una noche al vacío a aprox. 60°C para dar el compuesto del título (153 mg).

$\delta$ H (400 MHz,  $d_6$ DMSO), 1,39 (6H, d), 1,69 (2H, m), 2,26 (2H, t), 2,47 (2H, t), 2,61 (4H, s a), 2,95 (4H, m a), 5,45 (1H, m), 7,34 (1H, d), 7,80-7,85 (2H, m), 8,53 (1H, d) y 8,90 (1H, d); MS (ES)  $C_{24}H_{27}^{35}ClN_4O_4$  requiere 470; encontrado 471  $[M+H]^+$ .

## 25 Preparación de membrana para ensayo GTP $\gamma$ S de S1P1

- Para las preparaciones de las membranas todas las etapas se realizaron a 4°C. Se cultivaron células de hepatoma de rata que expresan de manera estable el receptor humano S1P1 o células de leucemia basófila de rata (RBL) que expresan de manera estable el receptor humano S1P3 hasta 80% de confluencia antes de ser recolectadas en 10 ml de solución salina fosfo-tamponada (PBS) y centrifugadas a 1200 rpm durante 5 minutos. Después de la separación del sobrenadante, se re-suspendió el sedimento y se homogenizaron las células en un mezclador Waring de vidrio durante 2 ráfagas de 15 segundos en 200 ml de tampón (HEPES 50 mM, leupeptina 1 mM, bacitracina 25  $\mu$ g/ml, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, pepstatina A 2  $\mu$ M). Se sumergió el mezclador en hielo durante 5 minutos después de la primera ráfaga y 10-40 minutos después de la ráfaga final para dejar que se disipara la espuma. Después se centrifugó el material a 500 g durante 20 minutos y se centrifugó el sobrenadante durante 36 minutos a 48.000 g. El sedimento se resuspendió en el mismo tampón que se ha indicado anteriormente pero sin PMSF ni pepstatina A. Se hizo pasar entonces el material a través de una aguja de 0,6 mm, se llevó al volumen requerido (normalmente 4 veces el volumen del sedimento celular original), se prepararon alícuotas y se almacenaron congeladas a -80°C.

## Preparación de membrana alternativa para ensayo GTP $\gamma$ S de S1P1

- 40 Todas las etapas se realizaron a 4°C. Se homogeneizaron las células en un mezclador Waring de vidrio durante 2 ráfagas de 15 segundos en 200 ml de tampón (HEPES 50 mM, leupeptina 1 mM, 25  $\mu$ g/ml de bacitracina, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, Pepstatina A 2  $\mu$ M). Se sumergió el mezclador en hielo durante 5 minutos después de la primera ráfaga y 10-40 minutos después de la ráfaga final para dejar que se disipara la espuma. Después se centrifugó el material a 500 g durante 20 minutos y se centrifugó el sobrenadante durante 36 minutos a 48.000 g. El sedimento se

resuspendió en el mismo tampón que se ha indicado anteriormente pero sin PMSF ni pepstatina A. Se hizo pasar entonces el material a través de una aguja de 0,6 mm, se llevó al volumen requerido (normalmente 4 veces el volumen del sedimento celular original), se prepararon alícuotas y se almacenaron congeladas a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

### Ensayo GTP $\gamma$ S de S1P1

- 5 Se adhirieron membranas del hepatoma de rata con S1P1 humano (1,5  $\mu\text{g/pocillo}$ ) a perlas del ensayo de centelleo por proximidad (SPA) recubiertas con aglutinina de germen de trigo (WGA) (0,125 mg/pocillo) en tampón de ensayo (HEPES 20 mM,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 100 mM y pH ajustado a 7,4 usando KOH 5 M, y también se añadieron GDP 10  $\mu\text{M}$  FAC (concentración final de ensayo) y saponina a 90  $\mu\text{g/ml}$  FAC).

- 10 Después de 30 minutos de pre-acoplamiento en hielo, la suspensión de perlas y membranas se dispensó en una placa Greiner blanca de 384 pocillos LV de polipropileno (5  $\mu\text{l/pocillo}$ ), que contenía 0,1  $\mu\text{l}$  del compuesto. Se añadieron entonces a las placas del agonista 5  $\mu\text{l/pocillo}$  de [ $^{35}\text{S}$ ]-GTP $\gamma$ S (concentración final del radioligando 0,5 nM) preparado en tampón de ensayo. Se centrifugó entonces el cóctel del ensayo final (10,1  $\mu\text{l}$ ) a 1000 rpm durante 5 minutos y después se leyó inmediatamente en un lector Viewlux.

- 15 Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO a una concentración 10 mM y se prepararon en DMSO al 100% usando una etapa de dilución 1 en 4 para proporcionar curvas de dosis-respuesta de 11 puntos. Se transfirieron las diluciones a las placas de ensayo asegurando que la concentración de DMSO era constante en toda la placa para todos los ensayos.

Todos los datos se normalizaron a la media de 16 pocillos control altos y 16 pocillos control bajos en cada placa. Se aplicó después un ajuste de la curva de cuatro parámetros.

### 20 Método alternativo para ensayo GTP $\gamma$ S de S1P1

Se homogeneizaron membranas RH7777 que expresaban  $\text{S}_1\text{P}_1$  (1,5  $\mu\text{g/pocillo}$ ) pasándose a través de una aguja 23G. Después, se adhirieron a perlas SPA recubiertas con WGA (0,125 mg/pocillo) en tampón de ensayo (HEPES 20 mM,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 100 mM y pH ajustado a 7,4 usando KOH 5 M). También se añadieron GDP 10  $\mu\text{M}$  FAC y saponina 90  $\mu\text{g/ml}$  FAC.

- 25 Después de 30 minutos de preacoplamiento en hielo, la suspensión de perlas y membranas se dispensó en placas Greiner blancas de 384 pocillos LV de polipropileno (5  $\mu\text{l/pocillo}$ ), que contenían 0,1  $\mu\text{l}$  de compuesto. Después, se añadieron a las placas 5  $\mu\text{l/pocillo}$  de [ $^{35}\text{S}$ ]-GTP $\gamma$ S (concentración final de radioligando 0,5 nM para  $\text{S}_1\text{P}_1$  o 0,3 nM para  $\text{S}_1\text{P}_3$ ) preparado en tampón de ensayo. Después, el cóctel de ensayo final (10,1  $\mu\text{l}$ ) se cerró herméticamente, se centrifugó en una centrífuga y después se leyó inmediatamente en un instrumento Viewlux.

- 30 Los compuestos ejemplificados de la invención tenían un valor de pCE50  $>5$ , muchos tenían un valor de pCE50  $>7$ . Los Ejemplos 6, 7, 8, 12, 18, 19, 21 a 29, 31 a 35, 37, 39, 41, 43, 47, 48 y 50 tenían un valor de pCE50  $>7$ . Los Ejemplos 7, 21, 23, 24 y 26 a 28 tenían un valor de pCE50  $\geq 8$ .

### Ensayo GTP $\gamma$ S de S1P3

- 35 Se adhirieron membranas de S1P3 procedentes de células de leucemia basófila de rata (RBL-2H3) (1,5  $\mu\text{g/pocillo}$ ) se adhirieron a perlas SPA recubiertas con WGA (0,125 mg/pocillo) en tampón de ensayo (HEPES 20 mM,  $\text{MgCl}_2$  3 mM, NaCl 100 mM y pH ajustado a 7,4 usando KOH 5 M), y también se añadieron GDP 10  $\mu\text{M}$  FAC y saponina a 90  $\mu\text{g/ml}$  FAC).

- 40 Después de 30 minutos de pre-acoplamiento en hielo, la suspensión de perlas y membranas se dispensó a una placa Greiner blanca de 384 pocillos LV de polipropileno (5  $\mu\text{l/pocillo}$ ), que contenía 0,1  $\mu\text{l}$  del compuesto. Se añadieron entonces a las placas del agonista 5  $\mu\text{l/pocillo}$  de [ $^{35}\text{S}$ ]-GTP $\gamma$ S (concentración final del radioligando 0,5 nM) preparado en tampón de ensayo. Se centrifugó entonces el cóctel del ensayo final (10,1  $\mu\text{l}$ ) a 1000 rpm durante 5 minutos y después se leyó inmediatamente en un lector Viewlux.

- 45 Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO a una concentración 10 mM y se prepararon en DMSO al 100% usando una etapa de dilución 1 en 4 para proporcionar curvas de dosis-respuesta de 11 puntos. Se transfirieron las diluciones a las placas de ensayo asegurando que la concentración de DMSO era constante en toda la placa para todos los ensayos.

Todos los datos se normalizaron a la media de 16 pocillos control altos y 16 pocillos control bajos en cada placa. Se aplicó después un ajuste de la curva de cuatro parámetros.

### Método alternativo para ensayo GTP $\gamma$ S de S1P3

- 50 Se homogeneizaron membranas RBL que expresaban  $\text{S}_1\text{P}_3$  (1,5  $\mu\text{g/pocillo}$ ) pasándose a través de una aguja 23G. Después, se adhirieron a perlas SPA recubiertas con WGA (0,125 mg/pocillo) en tampón de ensayo (HEPES 20 mM,

## ES 2 434 730 T3

MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 100 mM y pH ajustado a 7,4 usando KOH 5 M). También se añadieron GDP 10 μM FAC y saponina 90 μg/ml FAC.

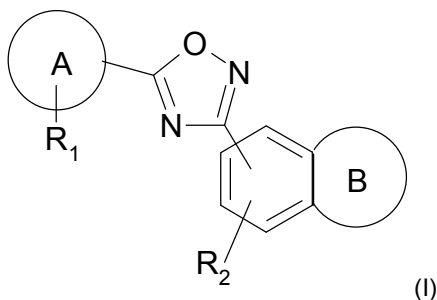
5 Después de 30 minutos de preacoplamiento en hielo, la suspensión de perlas y membranas se dispensó en placas Greiner blancas de 384 pocillos LV de polipropileno (5 μl/pocillo), que contenían 0,1 μl de compuesto. Después, se añadieron a las placas 5 μl/pocillo de [<sup>35</sup>S]-GTPγS (concentración final de radioligando 0,5 nM para S<sub>1</sub>P<sub>1</sub> o 0,3 nM para S<sub>1</sub>P<sub>3</sub>) preparado en tampón de ensayo. Después, el cóctel de ensayo final (10,1 μl) se cerró herméticamente, se centrifugó en una centrífuga y después se leyó inmediatamente en un instrumento Viewlux.

Los compuestos ejemplificados tenían un valor de pCE50 <6, muchos tenían un valor de pCE50 <5. Los Ejemplos 1 a 5, 8 a 14, 16 a 22, 26, 30 a 34, 36, 37, 39 a 41, 43 a 50 tenían un valor de pCE50 ≤5.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

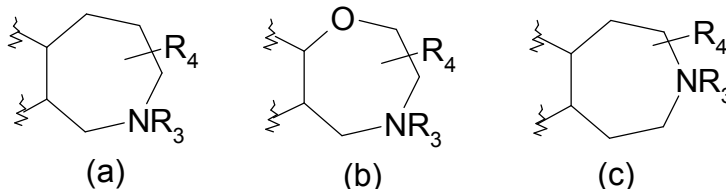


A es fenilo o piridinilo;

5 R<sub>1</sub> representa hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi C<sub>(1-3)</sub>, fluoroalquilo C<sub>(1-3)</sub>, ciano, fenilo, fluoroalcoxi C<sub>(1-3)</sub>, alquilo C<sub>(1-6)</sub> y cicloalquilo C<sub>(3-6)</sub>;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>(1-4)</sub>;

B es un anillo saturado de 7 miembros seleccionado entre los siguientes:



10 R<sub>3</sub> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>H;

R<sub>4</sub> es hidrógeno;

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es fenilo;

15 R<sub>1</sub> representa hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, isopropoxi y ciano;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

B es (a);

R<sub>3</sub> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CO<sub>2</sub>H;

R<sub>4</sub> es hidrógeno.

20 3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es fenilo o piridinilo; y/o

R<sub>1</sub> representa hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, isopropoxi y ciano;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

25 B es (b);

R<sub>3</sub> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>H; y/o

R<sub>4</sub> es hidrógeno.

4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

30 A es fenilo o piridinilo;



R<sub>1</sub> representa hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, metoxi, isopropoxi, trifluorometilo, fenilo y ciano;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

B es (c);

5 R<sub>3</sub> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CO<sub>2</sub>H;

R<sub>4</sub> es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

- 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina  
 ácido [7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acético
- 10 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocitrilo  
 ácido [7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acético  
 ácido 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]butanoico  
 ácido 3-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]propanoico  
 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocitrilo
- 15 6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina  
 ácido 3-[6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]propanoico  
 ácido [6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acético  
 6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina  
 ácido [6-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]acético
- 20 8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina  
 ácido 3-[8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico  
 ácido 4-[8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico  
 ácido [8-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]acético  
 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina
- 25 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocitrilo  
 7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina  
 7-{5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina  
 ácido 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]propanoico  
 ácido [7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acético
- 30 ácido [7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acético  
 ácido (7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)acético  
 ácido (7-{5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)acético  
 ácido 4-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoico
- 35 ácido 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoico  
 ácido 4-(7-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)butanoico  
 ácido 4-(7-{5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)butanoico

- 2-(metiloxi)-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocarbonitrilo
- 9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
- 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-9-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocarbonitrilo
- ácido 4-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico
- 5 ácido 4-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico
- 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocarbonitrilo
- hidrocloruro de 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
- ácido 3-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico
- ácido 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico
- 10 ácido 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico
- ácido 4-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico
- 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-8-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzocarbonitrilo
- ácido 4-[8-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico
- ácido 5-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]pentanoico
- 15 ácido [9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]acético
- ácido 3-[9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico
- ácido 3-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico
- ácido 3-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]propanoico
- 20 formiato de 2-[(1-metiletil)oxi]-5-[3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-piridinacarbonitrilo
- hidrocloruro de 7-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina
- ácido 4-[7-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoico
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 6.Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
- hidrocloruro del ácido 4-[7-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]butanoico
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 7.Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
- 30 ácido 4-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]butanoico
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 8.Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso como sustancia terapéutica.
- 35 9.Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple.
- 10.Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para fabricar un medicamento para uso en el tratamiento de esclerosis múltiple.
- 11.Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.