

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 726**

51 Int. Cl.:

**C07D 265/36** (2006.01)

**A61K 31/538** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2015 PCT/GB2015/051860**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16001631**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2015 E 15736015 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 3160948**

54 Título: **Amidas de benzoxazinona como moduladores del receptor de mineralocorticoides**

30 Prioridad:

**30.06.2014 US 201462018790 P**

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

**04.04.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**O'MAHONY, GAVIN;  
KOSSENJANS, MICHAEL;  
EDMAN, KARL;  
KAJANUS, JOHAN;  
HOGNER, CARL ANDERS;  
CORNWALL, PHILIP y  
TURNER, ANDREW**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 707 726 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Amidas de benzoxazinona como moduladores del receptor de mineralocorticoides

Campo técnico

5 El campo técnico se refiere a ciertos derivados de amidas de benzoxazinona (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) que actúan como moduladores del receptor mineralocorticoide (MR) que pueden reducir el estrés oxidativo en el endotelio y, por consiguiente, mejorar la función vascular, para su utilidad en el tratamiento potencial y/o prevenir condiciones clínicas que incluyen enfermedades cardiovasculares y metabólicas tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, diabetes, trastornos de la vasculatura ocular, a métodos para su posible uso terapéutico, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a procedimientos para preparar tales compuestos.

Antecedentes

15 La aldosterona, un mineralocorticoide fisiológico, regula el transporte de sodio en los tejidos epiteliales, en particular la nefrona distal y el colon. La respuesta a la aldosterona está mediada por un receptor nuclear, el receptor mineralocorticoide (MR; NR3C2) e implica efectos no genómicos así como genómicos. El papel fundamental del MR en la respuesta mineralocorticoide se demuestra en ratones nulos de MR; estos ratones presentan una profunda pérdida de sal mineralocorticoide que no responde, que es inevitablemente fatal en el período neonatal temprano. La acción mineralocorticoide comprometida se asocia con trastornos del equilibrio salino y el hiperaldosteroidismo se asocia con disfunción endotelial y reactividad vascular alterada en pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El antagonismo del MR está acoplado a un estrés oxidativo reducido en el endotelio y, por consiguiente, a una mejor función vascular.

25 Los altos niveles de aldosterona circulante están asociados con disfunción endotelial en hipertensos y pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, efectos que están mediados principalmente por el receptor de mineralocorticoides. El hiperaldosteronismo prolongado también se asocia con fibrosis renal y, eventualmente, con insuficiencia (Trends Endocrinol Metab. 2008, 19(3)), 88-90). El bloqueo del MR en los estudios de insuficiencia cardíaca condujo a reducciones sustanciales en la mortalidad y la morbilidad, a pesar de que la dosificación estuvo limitada por la hiperpotasemia mediada por MR (N. Engl. J. Med. 1999, 341(10), 709-17). Los ensayos clínicos limitados han demostrado los efectos beneficiosos de los antagonistas del MR también en el tratamiento de la enfermedad renal, incluida la nefropatía diabética (Kidney International 2011, 79, 1051). Sin embargo, el riesgo de hiperpotasemia actualmente limita el uso de antagonistas del MR y, en particular, excluye a los pacientes diabéticos. Los nuevos, potentes y selectivos antagonistas del MR deberían aumentar esta ventana terapéutica entre las mejoras endoteliales y la hiperpotasemia de origen epitelial.

Antagonistas de MR no esteroideos descritos en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2553 describen la optimización de los 3,3-bisariloxindoles como antagonistas del MR para usar en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

35 El documento WO 2006/015259 se refiere a las benzoxazinonas como potentes moduladores de los receptores de hormonas esteroideas, incluyendo el MR, para tratar una gama de trastornos que afectan el corazón, los riñones y la vasculatura.

Opin. Ther. Pat. 2007, 17, 17 revisan el campo de los antagonistas del MR. La revisión también incluye los dos antagonistas esteroideos de MR clave, la eplerenona y la espironolactona.

40 Expert Opin. Ther. Patents 2014, 24(2), 177 revisa el campo del modulador MR en una revisión de patente que cubre las solicitudes presentadas 2007 - 2012.

El documento WO 2007/077961 se refiere a compuestos heterocíclicos fusionados como antagonistas del MR para el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y similares.

45 El documento DE 10 2007 009 494 describe 4-aril-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamidas como antagonistas del MR para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal y otras afecciones.

El documento WO 2007/089034 describe compuestos bicíclicos, tales como N-(2,2-dimetil-3-oxo-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metanosulfonamida, como aglutinantes para MR.

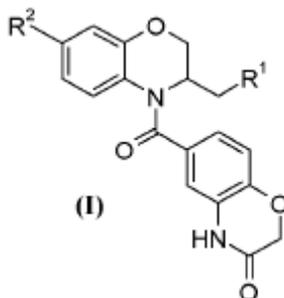
El documento WO 2008/118319 se refiere a difenilmetilimidazoles con afinidad de unión a MR para el tratamiento de una gama de afecciones que incluyen enfermedades cardiovasculares y renales

50 El documento WO 2008/53300 describe antagonistas del MR para el tratamiento de una gama de afecciones que incluyen trastornos cardiovasculares y renales.

- El documento WO 2008/126831 se refiere a atropisómeros de N-(p-metilsulfonilfenil)-5-(2-trifluorometilfenil)pirrol-3-carboxamidas como antagonistas del MR.
- 5 El documento WO 2009/085584 se refiere a los análogos de 6*H*-dibenzo[b,e]oxepina como antagonistas del MR para el tratamiento de trastornos fisiológicos como la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión y la nefropatía diabética.
- 10 El documento WO 2009/017190 describe derivados de benzoxazina y cromeno como antagonistas del MR útiles como diuréticos y para la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la angina de pecho, la hipertrofia cardíaca, la fibrosis miocárdica, la fibrosis vascular, trastorno de barorreceptores, el exceso de líquido corporal, arritmia, aldosteronismo primario o secundario, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing o síndrome de Bartter.
- El documento US 20100094000 se refiere a derivados de pirazol como antagonistas del MR para uso como hipertensión, insuficiencia cardíaca y similares.
- El documento WO 2010/098286 describe (+)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxam como un agente para tratar nefropatía diabética
- 15 El documento WO 2010/104721 se refiere al uso específico de 5-((*E*)-(3-fluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6*H*)-ilideno)metil)-1-((7*R*,8*aR*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-7-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona como antagonistas del MR para la prevención de enfermedades que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía diabética y enfermedad renal crónica.
- 20 El documento WO 2010/116282 se refiere a dihidropirazoles como antagonistas del MR para el tratamiento de la hipertensión.
- El documento WO 2011/141848 se refiere a derivados de morfolina como antagonistas del MR y su uso para el tratamiento de una variedad de afecciones que incluyen nefropatía diabética y disfunción endotelial.
- El documento WO 2012/064631 describe piridilureas como antagonistas del MR para el tratamiento de, por ejemplo, insuficiencia cardíaca
- 25 El documento WO 2012/008435 describe derivados de diarilamida que inhiben el MR para el tratamiento de una gama de enfermedades que incluyen la enfermedad renal.
- J. Med. Chem. 2011, 54, 8616 describe la actividad de estructura de los derivados de benzoxazina-3-ona como antagonistas del MR.
- 30 J. Cardiovasc. Pharmacol. 2012, 59(5), 458 describe SM-368229 como un antagonista de MR con eficacia antihipertensiva en ratas con efectos mínimos sobre los niveles séricos de potasio.
- ChemMedChem 2012, 7(8), 1385 informa sobre la optimización de los análogos de dihidropiridina a dihidronaftiridina y la identificación de BAY 94-8862.
- Mol. Cell. Endocrinol. 2012, 350, 310 revisa la farmacología de los antagonistas del MR y describe las propiedades de BR-4628 y PF-3882845.
- 35 J. Med. Chem. 2012, 55, 7957 es una revisión en el campo de los antagonistas del MR no esteroideos.
- Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 4388 informa sobre la exploración de derivados de oxazolidinona como antagonistas potentes de MR.
- Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 6239 informa sobre la exploración de arilsulfonamidas como potentes antagonistas del MR no esteroideos.
- 40 Frontiers in pharmacology 2013, 4, 115 describe los efectos de PF-03882845 en modelos animales de nefropatía diabética y reivindican un riesgo reducido de hiperpotasemia.
- J. Med. Chem. 2014, 57(10), 4273 describe los esfuerzos para mejorar la selectividad del receptor de la hormona nuclear de PF-03882845.
- 45 A pesar de lo anterior, todavía existe la necesidad de agentes alternativos/mejorados para el tratamiento de afecciones cardiovasculares, inflamatorias, metabólicas y renales, incluyendo insuficiencia cardíaca, hipertensión, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, disfunción endotelial, diabetes, trastornos la vasculatura ocular, que tengan, por ejemplo, la ventaja de que pueden ser más eficaces, ser menos tóxicos, ser más selectivos, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, ser más fácilmente absorbidos y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor eliminación), que los compuestos descritos
- 50 anteriormente.

## Resumen

El objeto en este documento es proporcionar compuestos que actúen como moduladores del receptor de mineralocorticoides (MR), su uso como posibles medicamentos, composiciones farmacéuticas que los contengan y rutas de síntesis para su producción. Según un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



5

en la que

R<sup>1</sup> se selecciona de CONH<sub>2</sub> o CONHCH<sub>3</sub>, y

R<sup>2</sup> se selecciona de H, F, Cl o Br,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) son moduladores del receptor de mineralocorticoides (MR). De este modo, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como un medicamento, en particular para trastornos, enfermedades o afecciones que responden a la modulación del MR, y más específicamente afecciones cardiovasculares, inflamatorias, metabólicas y renales, incluyendo insuficiencia cardíaca, hipertensión, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, disfunción endotelial, diabetes, trastornos de la vasculatura ocular, en la que la modulación del MR desempeña un papel.

15

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

20

En una realización adicional, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para uso en el tratamiento de una afección en la que la modulación del receptor mineralocorticoide sería beneficioso

Según otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) para uso en terapia, especialmente en la prevención o el tratamiento de la enfermedad renal crónica en un mamífero, particularmente un ser humano.

25

Según otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de enfermedades cardiovasculares y metabólicas en un mamífero, particularmente un ser humano.

30

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

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

35

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

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

40

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

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

5 Según otro aspecto, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I), y los intermedios usados en la preparación de los mismos.

10 Los compuestos de fórmula (I) ejemplificados en este documento, cuando se ensayan en un ensayo de unión a MR, por ejemplo, la prueba A que se describe a continuación, compite por la unión a aldosterona a concentraciones por debajo de 50  $\mu\text{M}$ , preferiblemente con una  $\text{IC}_{50}$  menor que 50  $\mu\text{M}$ . Los compuestos de fórmula (I) también muestran unos perfiles farmacológicos prometedores al separar los efectos deseados y no deseados in vivo.

Estas y otras realizaciones se describen con mayor detalle en este documento a continuación, donde aspectos adicionales serán evidentes para un experto en el arte al leer esta memoria descriptiva.

Breve descripción de los dibujos

15 La figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el ejemplo 4a preparado según el ejemplo 4a, método B: 2-((3S)-7-Fluoro-4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)-N-metilacetamida.

Descripción detallada

20 En esta memoria descriptiva, el término "modulador" se usa para describir un compuesto que presenta agonismo y/o antagonismo del receptor variable, ya sea agonismo y/o antagonismo completo, o agonismo y/o antagonismo parcial.

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

25 En un aspecto, se proporcionan los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como se definen en la fórmula (I).

En una realización,  $\text{R}^1$  es  $\text{CONH}_2$ , y

$\text{R}^2$  se selecciona de H, F, Cl o Br.

En una realización adicional,  $\text{R}^1$  es  $\text{CONH}_2$ , y

$\text{R}^2$  es H.

30 En otra realización adicional,  $\text{R}^1$  es  $\text{CONH}_2$ , y

$\text{R}^2$  es F.

En otra realización adicional,  $\text{R}^1$  es  $\text{CONHCH}_3$ , y

$\text{R}^2$  se selecciona de H, F, Cl o Br.

En otra realización adicional,  $\text{R}^1$  es  $\text{CONHCH}_3$ , y

35  $\text{R}^2$  es H.

En otra realización adicional,  $\text{R}^1$  es  $\text{CONHCH}_3$ , y

$\text{R}^2$  es F.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) son enantiómeros individuales con la configuración (S).

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) son enantiómeros individuales con la configuración (R).

40 En otra realización más, los compuestos de fórmula (I) son racematos o mezclas racémicas.

Una o más de las realizaciones anteriores se pueden combinar para proporcionar realizaciones específicas adicionales.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

- 2-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida,  
*N*-metil-2-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida,  
*N*-metil-2-[(3*S*)-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida,  
*N*-metil-2-[(3*R*)-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida,
- 5 2-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida,  
2-[(3*S*)-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida,  
2-[(3*R*)-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida,  
2-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-metilacetamida,
- 10 2-[(3,*S*)-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-metilacetamida,  
2-[(3*R*)-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-metilacetamida,  
2-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida,
- 15 2-[(3*S*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida,  
2-[(3*R*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida,  
2-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-metilacetamida,
- 20 2-[(3*S*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-metilacetamida,  
2-[(3*R*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-metilacetamida,  
2-7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida,  
2-[(3*S*)-7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida,
- 25 2-[(3*R*)-7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida,  
2-7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-metilacetamida,  
2-[(3,*S*)-7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-metilacetamida,
- 30 2-[(3*R*)-7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-metilacetamida, y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se debe tener en cuenta que uno cualquiera de estos compuestos específicos puede rechazarse de cualquiera de las realizaciones mencionadas en este documento.

- 35 Otra realización es un producto que se puede obtener mediante cualquiera de los procedimientos o ejemplos descritos en este documento.

Propiedades farmacológicas

- 40 Se cree que los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones cardiovasculares, inflamatorias, metabólicas y renales, que incluyen, pero no se limitan a, insuficiencia cardíaca, hipertensión, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, disfunción endotelial, diabetes, trastornos de la vasculatura ocular, en un mamífero, particularmente en un ser humano.

Para evitar dudas, como se usa en este documento, el término "tratamiento" incluye tratamiento terapéutico y/o profiláctico.

Cuando un compuesto o sal descrito en este documento se administra como terapia para tratar un trastorno, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para reducir o aliviar completamente los síntomas u otros efectos perjudiciales del trastorno, curar el trastorno, revertir, detener completamente, o retrasar el progreso del trastorno o reducir el riesgo de que el trastorno empeore.

5 Los compuestos descritos en este documento se indican, de este modo, tanto en el tratamiento terapéutico como en el tratamiento profiláctico de estas afecciones.

10 Los compuestos descritos en este documento tienen la ventaja de que pueden ser más eficaces, ser menos tóxicos, ser más selectivos, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, ser más fáciles de absorber y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, biodisponibilidad oral más alta y/o menor eliminación), que los compuestos conocidos en la técnica anterior.

Terapia de combinación

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

15 En otra realización, se proporciona una terapia de combinación en la que un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo ingrediente activo se administran de forma concurrente, secuencial o en mezcla, para el tratamiento de una o más de las afecciones mencionadas anteriormente. Dicha combinación se puede usar en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales.

Los compuestos descritos en este documento se pueden usar para tratar enfermedades cardiovasculares, metabólicas y renales en combinación con agentes que son

- 20
- terapias cardíacas,
  - antihipertensivos,
  - diuréticos,
  - vasodilatadores periféricos,
  - agentes modificadores de lípidos,

25

  - antidiabéticos,
  - antiinflamatorios,
  - o anticoagulantes.

30 Los ejemplos anteriores incluyen, pero no se limitan a, glucósidos digitales, antiarrítmicos, antagonistas de los canales de calcio, inhibidores de la ACE, bloqueadores del receptor de angiotensina, bloqueadores del receptor de la endotelina,  $\beta$ -bloqueadores, diuréticos tiazídicos, diuréticos de asa, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como estatinas (por ejemplo, Rosuvastatin), inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la proteína de transferencia de colesterilester (CETP), fármacos antidiabéticos tales como la insulina y análogos, análogos de GLP-1, sulfonamidas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, tiazolidindionas, inhibidores de SGLT-2 y fármacos antiinflamatorios tales como los NSAID y los antagonistas de CCR2, los anticoagulantes tales como las heparinas,

35 los inhibidores de la trombina y los inhibidores del factor Xa, los inhibidores de la agregación plaquetaria y los antagonistas de P2X7.

40 Cuando se usa en una terapia de combinación, se contempla que los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los otros ingredientes activos se pueden administrar en una composición única, composiciones completamente separadas o una combinación de las mismas. También se contempla que los ingredientes activos se pueden administrar de forma concurrente, simultánea, secuencial o por separado. La (s) composición (es) particular (es) y la (s) frecuencia (s) de dosificación de la terapia de combinación dependerán de una variedad de factores, que incluyen, por ejemplo, la vía de administración, la afección que se trata, la especie del paciente, cualquier posible interacción entre ingredientes activos cuando se combinan en una

45 sola composición, cualquier interacción entre los ingredientes activos cuando se administran al paciente animal y diversos otros factores conocidos por los médicos (en el contexto de pacientes humanos), veterinarios (en el contexto de pacientes no humanos), y otros expertos en el arte.

Composiciones farmacéuticas

50 En este documento se describe un método de tratamiento de una afección en la que se requiere la modulación de MR, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a una persona que padece o es susceptible de tal afección.

5 Los compuestos de fórmula (I) se administrarán normalmente por vía oral, tópica, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o de otras formas inyectables, bucal, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o por inhalación, en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y del paciente que se va a tratar y de la vía de administración, las composiciones se pueden administrar a dosis variables. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas apropiadas se describen en, por ejemplo, *Pharmaceuticals – The Science of Dosage Form Designs*, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 2nd Ed. 2002.

10 Las dosis diarias apropiadas de los compuestos de fórmula (I) en el tratamiento terapéutico de seres humanos son de aproximadamente 0.0001-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0.01-10 mg/kg de peso corporal.

Se prefieren las formulaciones orales, particularmente comprimidos o cápsulas que se pueden formular por métodos conocidos para los expertos en el arte para proporcionar dosis del compuesto activo en el intervalo de 0.007 mg a 700 mg, por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 250 mg.

15 La dosis óptima y la frecuencia de administración dependerán de la afección particular que se esté tratando y de su gravedad; la especie del paciente; la edad, el sexo, el tamaño y el peso, la dieta y el estado físico general del paciente en particular; proporción cerebro/peso corporal; otro medicamento que el paciente pueda estar tomando; la vía de administración; la formulación y diversos otros factores conocidos por los médicos y otros expertos en el arte.

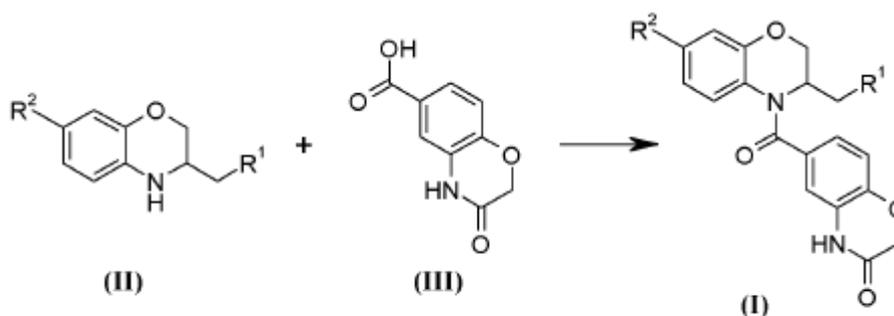
20 Según un aspecto adicional, se proporciona de este modo una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en mezcla con un adyuvante, diluyente y/o portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes en la formulación farmacéutica en una concentración desde 0.1 a 99.5%, tal como desde 0.5 a 95%, en peso de la formulación total.

Preparación de los compuestos

25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales se pueden preparar según uno cualquiera de los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos o cualquier procedimiento conocido como aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Los expertos en el arte entenderán fácilmente que se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

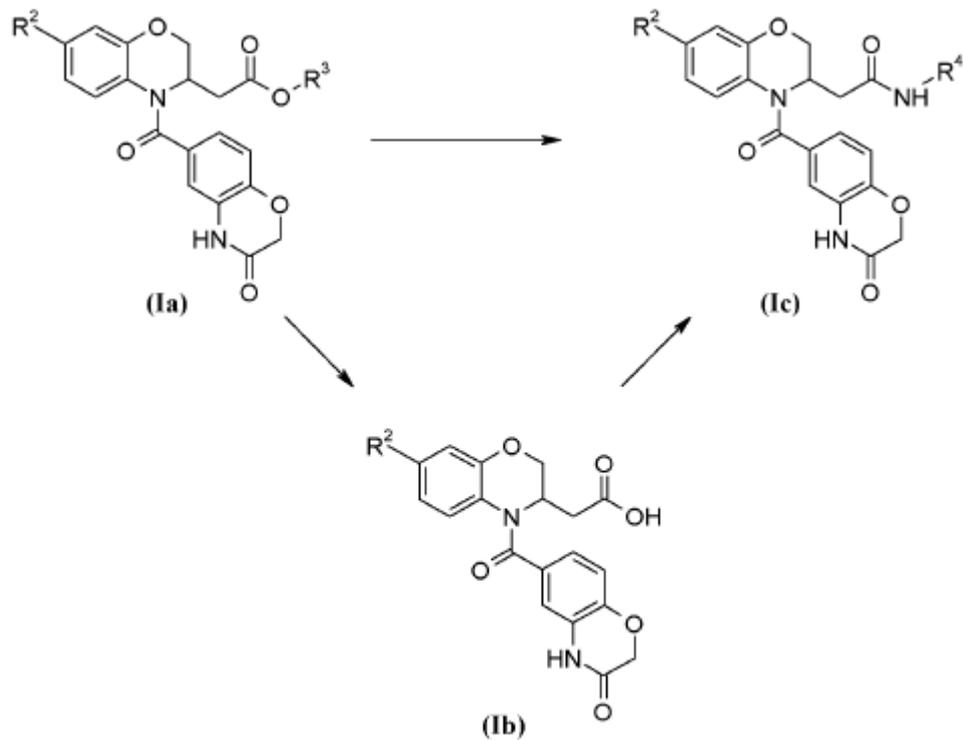
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante los siguientes procedimientos.



Esquema 1

30 Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente se puede preparar mediante un acoplamiento de amida según el Esquema 1. Un experto en el arte entiende que existe una multitud de métodos apropiados para este tipo de reacción. La reacción puede por ejemplo, ser promovida por T3P o PCl<sub>3</sub>. Se puede realizar en presencia de una base, por ejemplo TEA o DIPEA y se realiza a temperaturas elevadas en un solvente orgánico, tal como EtOAc, BuOAc, tolueno o DMA. Los grupos protectores se pueden usar para grupos funcionales sensibles, tales como TBDPS para grupos hidroxilo o MPM para sulfonamidas.

35 Un experto en el arte entiende que existe una multitud de métodos apropiados para la transformación de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> de fórmula (I). Algunos de estos métodos se dan a continuación.

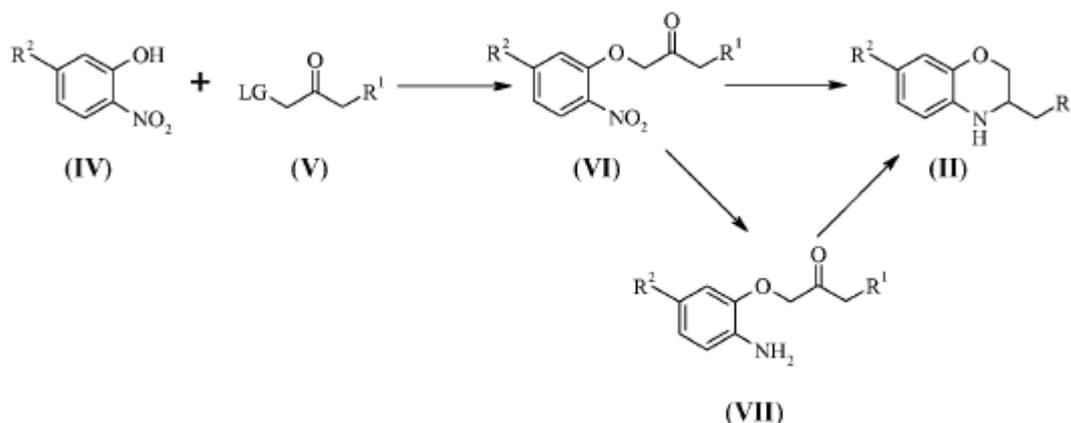


Esquema 2

Un compuesto de fórmula (Ib) se puede preparar por hidrólisis de un éster de fórmula (Ia) en el que R<sup>1</sup> se define como para la fórmula (I) y R<sup>3</sup> es un grupo alquilo. La reacción se puede realizar usando una base tal como LiOH o NaOH en un solvente como THF, MeOH y H<sub>2</sub>O o una mezcla de tales solventes a temperatura ambiente o elevada.

- 5 Los ácidos carboxílicos de fórmula (Ib) se pueden transformar en amidas de fórmula (Ic), donde R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>, haciéndolos reaccionar con las sales de amina o amina adecuadas usando un reactivo de acoplamiento apropiado. Un experto en el arte entiende que existe una multitud de métodos apropiados para este tipo de conversiones usando agentes de acoplamiento. La reacción puede promoverse, por ejemplo, por PyBOP, T3P, TBTU, formadores de haluro del ácido o reactivos de formación de anhídrido. La reacción se puede realizar en presencia de una base apropiada, por ejemplo TEA o NMM, y se puede realizar convenientemente a temperatura ambiente en un solvente orgánico, tal como EtOAc, THF, DMF o DCM o mezclas de tales solventes.
- 10 Alternativamente, se puede preparar una amida de fórmula (Ic) a partir de un éster de fórmula (Ia) mediante una reacción con la amina apropiada en un solvente tal como MeOH, EtOH o mezclas de tales solventes.

Un compuesto de fórmula (II) se podría preparar mediante los procedimientos descritos a continuación.



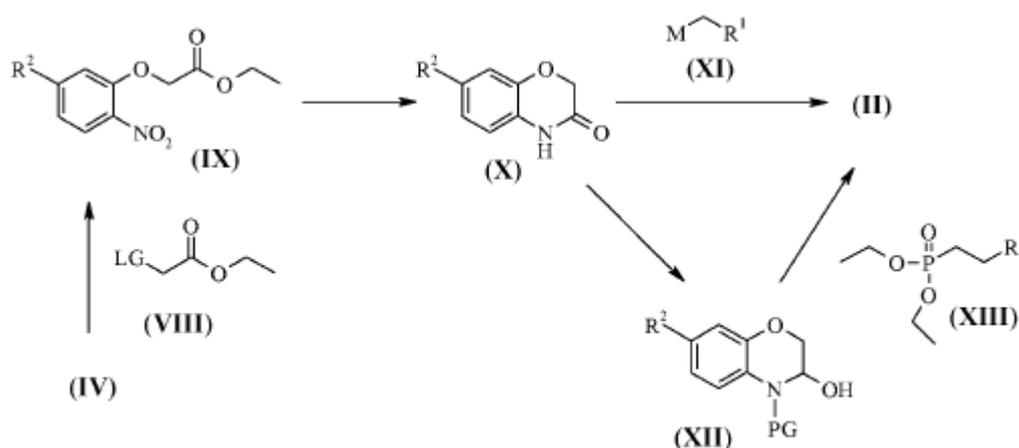
Esquema 3

5 Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar por reducción y ciclación de un compuesto de fórmula (VI) en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen en la fórmula (I). Un experto en el arte entiende que existe una multitud de métodos apropiados para este tipo de reacción. La reducción de un grupo nitro se puede realizar, por ejemplo, mediante hidrogenación a 1-10 bar usando un catalizador tal como paladio sobre carbono en un solvente tal como THF, MeOH o EtOH o mezclas de tales solventes. Se puede usar un ácido tal como AcOH.

La ciclación de un compuesto de fórmula (VII) se puede promover, por ejemplo, mediante aminación reductora usando un agente reductor tal como NaBH(OAc)<sub>3</sub>. Esto se puede hacer en un solvente tal como el 1,2-dicloroetano y el AcOH a temperatura ambiente.

10 Un experto en el arte entiende que existe una multitud de métodos apropiados para la preparación de un compuesto de fórmula (VI). Se puede preparar, por ejemplo, mediante alquilación de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) en el que LG es un grupo saliente apropiado tal como Br o Cl. La alquilación se puede hacer usando una gama de bases, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un solvente tal como DMF o NMP a temperatura ambiente o elevada.

15 Como se muestra en el Esquema 4, un compuesto de fórmula (II) se puede formar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X), en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como en la fórmula (I), con un compuesto organometálico de fórmula (XI), en el que R<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (I), seguido por la reducción del hemiaminal intermedio.



Esquema 4

20 El compuesto organometálico puede ser un reactivo de Grignard y la reacción se puede hacer en un solvente tal como THF a una temperatura de baja a elevada. El hemiaminal intermedio se puede reducir usando un agente reductor apropiado, tal como el NaBH<sub>4</sub>.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (II) se podría preparar mediante un tipo de reacción de Horner-Wadsworth-Emmons como se muestra en el Esquema 4, usando un hemiaminal de fórmula (XII), en el que PG es un grupo protector apropiado tal como Boc, y un compuesto de fórmula (XIII) en el que, R<sup>2</sup> es como se define en la

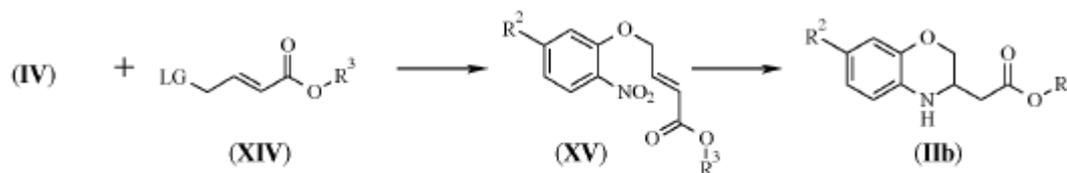
fórmula (I) y R<sup>1</sup> se selecciona de, CON(PG)<sub>2</sub>, CON(PG)alquilo C<sub>1-4</sub>, o C(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que PG es un grupo protector apropiado tal como MPM. Se puede usar una base tal como LiHMDS, y la reacción se puede hacer en un solvente tal como THF a temperatura baja a ambiente. El grupo o grupos protectores se eliminan usando un método apropiado para obtener un compuesto de fórmula (II).

- 5 Un compuesto de fórmula (XII) se podría preparar protegiendo y reduciendo un compuesto de fórmula (X). Un grupo protector apropiado, tal como Boc, se puede unir usando métodos conocidos en la literatura. La siguiente reducción se puede realizar por un agente reductor tal como LiEt<sub>3</sub>BH en un solvente tal como THF a baja temperatura.

- 10 Un compuesto de fórmula (X) se puede formar por reducción y ciclación de un compuesto de fórmula (IX). Un experto en el arte entiende que existe una multitud de métodos apropiados para este tipo de reacción. La reducción se puede realizar, por ejemplo, con un agente reductor tal como hierro en un solvente tal como AcOH a temperatura elevada.

- 15 Un experto en el arte entiende que existe una multitud de métodos apropiados para la preparación de un compuesto de fórmula (IX). Se puede preparar, por ejemplo, como se muestra en el Esquema 4 mediante alquilación de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (VIII) en el que LG es un grupo saliente apropiado tal como Br o Cl. La alquilación se puede hacer usando una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un solvente tal como DMF o NMP a temperatura ambiente o elevada.

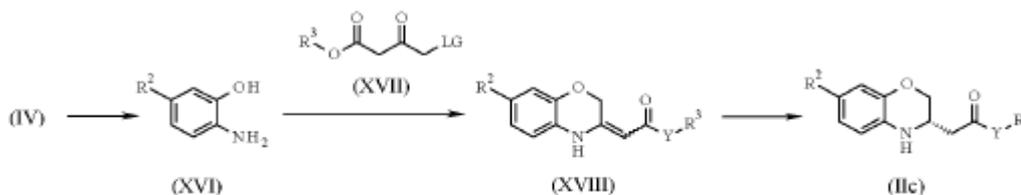
Como se muestra en el Esquema 5, un compuesto de fórmula (IIb) se puede preparar por reducción y ciclación de un compuesto de fórmula (XV) en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen en la fórmula (I) y R<sup>3</sup> como en la fórmula (Ia).



Esquema 5

- 20 Un experto en el arte entiende que existe una multitud de métodos apropiados para este tipo de reacción. La reducción se puede realizar, por ejemplo, con un agente reductor tal como hierro en un solvente tal como AcOH a temperatura elevada.

- 25 Un experto en el arte entiende que existe una multitud de métodos apropiados para la preparación de un compuesto de fórmula (XV). Se puede preparar, por ejemplo, por alquilación de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (XIV) en el que R<sup>3</sup> se define como en la fórmula (Ia) y LG es un grupo saliente apropiado tal como Br o Cl. La alquilación se puede realizar usando una base orgánica o inorgánica tal como *i*-PrEt<sub>2</sub>N, TEA, DBU o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un solvente tal como THF, DMF o NMP a temperatura ambiente o elevada.



Esquema 6

- 30 Un compuesto de fórmula (IIc) se puede formar por reducción asimétrica de un compuesto de fórmula (XVIII) en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen en la fórmula (I) y R<sup>3</sup> se define como en la fórmula (Ia) e Y = NH u O. La reducción se puede lograr por hidrogenación a 5 - 50 bar a temperatura elevada usando catalizadores quirales de rutenio, rodio o iridio, tales como, pero no se limitan a, [(R)-Binap RuCl(p-cym)]Cl, (S,S)[Ph-BPE Rh COD]BF<sub>4</sub>, [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>/(R)-Taniaphos (Ph), [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>/(R)-PPhos, [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>/(R)-XylPPhos, Rh(COD)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>/(1*R*,1'*R*,2*S*,2'*S*) Duanphos en presencia de aditivos (ácidos de Lewis o Bronsted, o bases orgánicas o yodo) como se ejemplifica por el catalizador quiral (S,S)[Ph-BPE Rh COD]BF<sub>4</sub> y Zn(OTf)<sub>2</sub> en un solvente tal como EtOH.

- 35 Un compuesto de fórmula (XVIII) se puede preparar por alquilación y ciclación de un compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (XVII), en el que LG es un grupo saliente tal como cloro. Esto se puede hacer usando

una base tal como  $K_2CO_3$  en un solvente como NMP a temperatura elevada o una base tal como DIPEA, DBU o TEA en un solvente tal como THF o EtOH a temperatura elevada.

5 Un compuesto de fórmula (XVI) se puede preparar por reducción de un compuesto de fórmula (IV). Un experto en el arte entiende que existe una multitud de métodos apropiados para este tipo de reacción, por ejemplo, usando  $Na_2S_2O_4$  y una base tal como  $K_2CO_3$  en agua.

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

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

10 Una sal de un compuesto de fórmula (I) puede ser ventajosa debido a una o más de sus propiedades químicas o físicas, tal como la estabilidad en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en  $H_2O$ , aceite u otro solvente. En algunos casos, se puede usar una sal para ayudar en el aislamiento o la purificación del compuesto. En algunas realizaciones (particularmente cuando la sal está destinada a la administración a un animal, por ejemplo, un ser humano, o es un reactivo para usar en la fabricación de un compuesto o sal destinada a la administración a un animal), la sal es farmacéuticamente aceptable.

15 El término "farmacéuticamente aceptable" se usa para caracterizar una unidad estructural (por ejemplo, una sal, forma de dosificación o excipiente) como apropiado para su uso según un buen criterio médico. En general, una unidad estructural farmacéuticamente aceptable tiene uno o más beneficios que superan cualquier efecto perjudicial que pueda tener la unidad estructural. Los efectos perjudiciales pueden incluir, por ejemplo, toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y otros problemas y complicaciones.

20 Cuando el compuesto es suficientemente ácido, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, una sal de metal alcalino, por ejemplo Na o K, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo Ca o Mg, o una sal de amina orgánica. Cuando el compuesto es suficientemente básico, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de los ácidos inorgánicos u orgánicos.

25 Puede haber más de un catión o anión dependiendo del número de funciones cargadas y la valencia de los cationes o aniones.

Para revisiones sobre sales apropiadas, véase Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19 o *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection and use*, P.H. Stahl, P.G. Vermuth, IUPAC, Wiley-VCH, 2002.

30 Cuando un coformador del ácido o base es un sólido a rt y no hay o solo una transferencia parcial de protones entre el compuesto de fórmula (I) y dicho coformador del ácido o base, un cocrystal del coformador y el compuesto de fórmula (I) pueden resultar en lugar de una sal. Todas estas formas de cocrystal del compuesto de fórmula (I) se abarcan en este documento.

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

35 En una realización adicional, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Ciertos compuestos de fórmula (I) también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono, enlaces carbono-nitrógeno tales como enlaces amida) en los que la rotación de enlaces está restringida alrededor de ese enlace en particular, por ejemplo, restricción resultante de la presencia de un enlace anular o doble enlace. Los estereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada, o los estereoisómeros se pueden hacer por síntesis estereoselectiva.

40 En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) abarcan cualquier derivado marcado isotópicamente (o "marcado radioactivamente") de un compuesto de fórmula (I). Dicho derivado es un derivado de un compuesto de fórmula (I) en el que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que se encuentra por lo general en la naturaleza. Los ejemplos de radionúclidos que se pueden incorporar incluyen  $^2H$  (también escrito como "D" para el deuterio).

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

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

En la técnica se conocen otras diversas formas de profármacos. Para obtener ejemplos de derivados de profármacos, véase: Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255 y las referencias citadas en el mismo.

#### Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos son ejemplos no limitativos. Los intermedios y los ejemplos nombrados a continuación se nombraron usando ACD/Labs 2012. En los ejemplos, los datos espectrales HRMS se obtuvieron usando TOF-MS en un sistema XEVO, LCTp, de Waters, Agilent q-TOF 6530 o Bruker micrOTOF-Q.

Los espectros de masas se registraron en un sistema LC-MS que consiste en un waters zq, w3100 o electroaspersión sqd, usando sistemas LC-agilent 1100, acquity hss o acquity beh LC.

10 Las mediciones de  $^1\text{H}$  RMN se realizaron en espectrómetros Jeol EX270 Eclipse, Bruker 400, 500 y 600, operando a frecuencias  $^1\text{H}$  de 270, 400, 500 y 600 MHz respectivamente, a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con el solvente como estándar interno. Las separaciones por cromatografía instantánea se realizaron usando el cartucho de gel de sílice KP-Sil de Biotage o el gel de sílice Merck 60 (0.063-0.200 mm). La cromatografía instantánea se realizó usando columnas de vidrio o plástico estándar o en un sistema Biotage SP1 o SP4.

15 Las reacciones realizadas en un reactor de microondas se llevaron a cabo en un iniciador Biotage. Las reacciones realizadas en un H-Cube® se realizaron en un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube® de ThalesNano, usando un cartucho de catalizador empaquetado (CatCart®). Los separadores de fase usados en el experimento son las columnas de separador de fase ISOLUTE disponibles de Biotage.

20 Las separaciones de HPLC se realizaron en cualquiera de los sistemas de HPLC Gilson con gradiente Trilution LC v.1.4 Software y detector UV/VIS 155, usando una columna XBridge C18 (10  $\mu\text{m}$  250 x 19 ID mm o 10  $\mu\text{m}$  250 x 50 ID mm) y un gradiente de ACN en solución reguladora  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{NH}_3$  95/5/0.2 o columna Kromasil C8 (10  $\mu\text{m}$  250 x 20 ID mm o 10  $\mu\text{m}$  250 x 50 ID mm) y un gradiente de ACN en solución reguladora  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{FA}$  95 /5/0.2. El flujo para las columnas más pequeñas fue de 19 mL/min y para las columnas más grandes de 100 mL/min. Alternativamente, se usó el sistema de purificación Waters Fraction Lynx con recolección de fracción activada por MS, usando la columna Sunfire Prep C18 (5  $\mu\text{m}$  OBD, 19 x 150 mm) y un gradiente de ACN en FA 0.1 mM (pH = 3) o una columna Xbridge C18 (5  $\mu\text{m}$  OBD, 19 x 150 mm) y un gradiente de ACN en  $\text{NH}_3$  al 0.2% (pH = 10). Los espectros de masas se registraron en ya sea un cuadrópolo simple Waters ZQ o en un cuadrópolo simple Waters 3100, ambos equipados con una interfaz de electroaspersión asistida neumáticamente. Alternativamente, se usó el sistema de purificación dirigida Waters 100 SFC MS con recolección de la fracción activada por MS, usando ya sea una columna Phenomenex Luna Hilic (5  $\mu\text{m}$  250 x 30 ID mm) o una columna Waters Viridis 2-EP (5  $\mu\text{m}$  250 x 30 ID mm), ya sea isocrática o usando un gradiente de  $\text{MeOH}/\text{DEA}$  100/0.5 en  $\text{CO}_2$ , 120 bar a 40 °C. Los espectros de masas se registraron ya sea en un cuadrópolo simple Waters ZQ o en un cuadrópolo simple Waters 3100, ambos equipados con una interfaz de electroaspersión asistida neumáticamente.

35 El análisis de difracción de rayos X se realizó según los métodos estándar, que se pueden encontrar, por ejemplo, en A.I. Kitaigorodsky (1973), Molecular Crystals and Molecules, Academic Press, New York; C.W. Bunn (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; o H.P. Klug and L.E. Alexander (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley & Sons, Inc., New York. Los datos de difracción de rayos X en polvo se midieron con el corindón como referencia interna. El patrón de difracción de rayos X en polvo (denominado en este documento como XRPD) se determinó montando una muestra en un soporte de fondo cero, un solo cristal de silicio, y extendiendo la muestra en una capa delgada. La difracción de rayos X en polvo se registró con un Theta-Theta PANalytical X'Pert PRO (longitud de onda de rayos X de 1.5418 Å radiación de Cu filtrada con níquel, voltaje 45 kV, emisión de filamentos 40 mA). Se usaron divergencia variable automática y cortes de antidispersión y las muestras se rotaron durante la medición. Las muestras se escanearon de 2 - 50° 2Theta usando un ancho de paso de 0.013° y un tiempo de recuento de 44.37 s, junto con un detector PIXCEL (longitud activa 3.35° 2Theta). El patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo en la geometría Bragg-Brentano. Se sabe que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición, tal como el equipo o la máquina usada (Jenkins, R & Snyder, R.L. Introduction to X-Ray Powder Diffractionometry John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures). Los expertos en el arte de la difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada, por ejemplo, por granos de tamaño superior a 30 micras y proporciones de aspecto no unitarias que pueden afectar el análisis de las muestras. Adicionalmente, se debe entender que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra (por ejemplo, la orientación preferida). Las siguientes definiciones se han usado para la intensidad relativa (%): 25 - 100%, vs (muy fuerte); 10 - 25%, s (fuerte); 3 - 10%, m (medio); 1 - 3%, w (débil). El experto en el arte también se dará cuenta de que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa a la que se encuentra la muestra en el difractor y la calibración a cero del difractor. La planaridad de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por consiguiente, los datos del patrón de difracción presentados no deben tomarse como valores absolutos. Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo puede ser

aproximadamente más o menos  $0.2^\circ$  2-theta, y dicho grado de un error de medición debe tenerse en cuenta al considerar los datos de difracción de rayos X en polvo. La rotación óptica se determinó usando un Perkin Elmer 341.

La rotación óptica específica se reporta como  $[\alpha]_D^{20}$  (solvente, c = 1) en el que c = 1 significa 10 mg/mL y  $[\alpha]_D^{20}$  significa que la rotación óptica se determinó a  $20^\circ\text{C}$ , usando la línea de Na.

- 5 Se usan comúnmente varios métodos para determinar la configuración absoluta de centros quirales en pequeños compuestos orgánicos, incluida la difracción de rayos X de cristal único, la RMN combinada con la derivación quiral, la prueba estructural basada en transformaciones sintéticas, la rotación óptica y la ECD. Un método más reciente es el VCD que se puede aplicar a la mayoría de los productos farmacéuticos con un tamaño y flexibilidad razonables. Se basa en la comparación de un espectro experimental y computacional, donde este último es un promedio de espectros individuales de todos los conformadores de baja energía de la molécula según la distribución de Boltzmann. El método puede ser muy rápido ya que los espectros se adquieren en solución. En los casos en que un cristal único es difícil y consume mucho tiempo, es particularmente valioso. Se han publicado muchos ejemplos, también aplicados a compuestos como fármacos (Appl. Spectrosc. 2011, 65, 699, Org. Biomol. Chem., 2012, 10, 4208, Bioorg. Med. Chem.Lett. 2013, 14, 4019, J. Med. Chem. 2014, 57, 477).

## 15 Abreviaturas

Se usan las siguientes abreviaturas.

ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
aq.	acuso
Boc	tert-butiloxicarbonilo
br	ancho
BuOAc	acetato de butilo
BuLi	butil litio
C	Celsius
Calcu	calculado
CV	volumen de columna
d	doblete
dd	doble de dobletes
dba	1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina
DCM	diclorometano
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	N, N-diisopropiletilamina
DIPHOS	bis(difenilfosfino)etano
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMHA HCl	clorhidrato de N, O-dimetilhidroxilamina
ECD	dicroísmo circular electrónico
ee	exceso enantiomérico

Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FA	ácido fórmico
Fe(acac) <sub>3</sub>	tris((Z)-4-oxopent-2-en-2-iloxi)hierro
g	gramo
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
Hz	Hertz
J	constante de acoplamiento
LC	cromatografía líquida
LBD	dominio de unión a ligando
LiHMDS	bis (trimetilsilil) amida de litio
m	multiplete
MCPBA	ácido 3-clorobenzoperoxoico
MeOH	metanol
MEA	metil amina
mg	miligramo
MHz	megahertz
min	minutos
mL	mililitro
mmol	milimol
MS	espectros de masas
MPM	4-metoxibencilo
MTBE	metil tert-butil éter
NMM	N-metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
OAc	acetato
PE	Éter de petróleo
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0)
PyBOP	hexafluorofosfato de (1H-benzo [d] [1,2,3] triazol-1-iloxi) tripirrolidin-1-ilfosfonio (V)
q	cuarteto
rt	temperatura ambiente

s	singlete
sat.	saturado
T3P	anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetra-n-butil amonio
TBDPS	t-butildifenilsililo
TBPTA	ácido t-butilfenilfosfotioico
TBTU	O-(Benzotriazol-1-il) -N, N, N', N' -tetrametiluronio tetrafluoroborato
t-BuOH	alcohol tert butílico
TFA	ácido trifluoroacético
Tf	trifluorometanosulfonato
THF	tetrahidrofurano
UV	ultravioleta
VCD	dicroísmo vibracional circular
Xant Phos	9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno

## Preparación de los intermedios

## Intermedio 1

*(2E)*-4-(2-nitrofenoxi)but-2-enoato de metilo

5 Se añadió gota a gota metil-*(2E)*-4-bromobut-2-enoato (28.2 g, 0.158 mol) a 2-nitrofenol (20 g, 0.144 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29.8 g, 21.6 mol) en N,N-dimetilformamida (240 mL) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt, durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (2.0 L) y se lavó con agua (1.0 L), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. acuoso (1.0 L) y salmuera (1.0 L). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a vacío para proporcionar el producto deseado (27.4 g, 80%) como un sólido.

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.69 (3H, s), 5.00 (2H, dd), 6.16 (1H, td), 7.04 (1H, td), 7.16 (1H, t), 7.36 (1H, d), 7.67 (1H, ddd), 7.93 (1H, dd).

MS m/z 238 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 2

3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ilacetato de metilo

15 Se añadió polvo de hierro (28.7 g, 0.51 mol) al Intermedio 1 (20.3 g, 0.086 mol) en ácido acético (304 mL) y agua (30.4 mL) a rt. La solución de suspensión resultante se agitó a 80 °C, durante 2.5 h. Los solventes se eliminaron por evaporación al vacío y se añadieron 500 mL de EtOAc. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con EtOAc. La solución resultante se lavó con agua (500 mL). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. acuoso (500 mL) y salmuera (500 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria a vacío para proporcionar el compuesto base (17,0 g, 96%) como un aceite de color amarillo.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.47-2.59 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.69-3.74 (1H, m), 3.87 (1H, dd), 4.12 (1H, dd), 5.80 (1H, s), 6.49 (1H, ddd), 6.62 (1H, dd), 6.67-6.70 (2H, m).

MS m/z 208 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 3

25 {14-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de metilo

Se añadió T3P (solución al 50% en EtOAc, 61.5 g, 96.6 mmol) a ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-,4-benzoxazina-6-carboxílico (10.3 g, 53.1 mmol), 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ilacetato de metilo (intermedio 2, 10.0 g, 48.3 mmol) y TEA (26.8 mL, 193.2 mmol) en EtOAc (125 mL) a rt. La mezcla resultante se agitó a 75 °C, durante 16 h. La

## ES 2 707 726 T3

solución resultante se diluyó con 350 mL de EtOAc y se lavó con una solución sat. acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (160 mL), solución de HCl 0.5 M (160 mL) y salmuera (160 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por recristalización en MeOH para proporcionar el compuesto base (10.1 g, 55%) como un sólido de color blanco.

5 MS *m/z* 383 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 4

{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo

10 Se añadió T3P (solución al 50% en EtOAc, 132.4 g, 0.208 mol) al ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (22.1 g, 0.114 mol), etil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)acetato (23.0 g, 0.104 mol) y TEA (57.9 mL, 0.416 mol) en EtOAc (139 mL) a rt. La mezcla resultante se agitó a 75 °C, durante 16 h. La solución resultante se diluyó con 800 mL de EtOAc y se lavó con solución acuosa solución sat. acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (300 mL), solución de HCl 0.5 M (300 mL) y salmuera (300 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por recristalización en MeOH para proporcionar el compuesto base (14.5 g, 35%) como un sólido de color blanco.

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.17 (3H, t), 2.54 (2H, d), 4.01-4.12 (2H, m), 4.35 (2H, d), 4.65 (2H, s), 4.87 (1H, t), 6.71 (1H, dt), 6.92 (2H, d), 7.01 (2H, dt), 7.09 (1H, d), 10.81 (1H, brs).

MS *m/z* 397 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 5

ácido {4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acético

20 Se añadió NaOH (2 M, 0.39 mL, 0.78 mmol) a una lechada de {4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo (intermedio 4, 154 mg, 0.39 mmol) en una mezcla de THF (2 mL)/agua (2 mL)/EtOH (4 mL) dando una solución clara. La mezcla de reacción se agitó a rt, durante la noche y luego se añadió HCl 1 M (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron pasando a través de un separador de fase y se concentraron a sequedad al vacío, dando el compuesto base (146 mg, 102%) como un sólido de color blanco que contenía 3% de EtOAc en peso.

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.41 - 2.48 (m, 2H), 4.23 - 4.4 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.73 - 4.84 (m, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.89 - 6.96 (m, 3H), 6.96 - 7.07 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.45 (br s, 1H).

HRMS *m/z* calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + H<sup>+</sup>]: 369.1086, encontrado 369.1083.

Intermedio 6

30 7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 7-fluoro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (7.0 g, 41.9 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (10.6 mL, 46.1 mmol) en THF (130 mL). Se añadió DMAP (0.512 g, 4.19 mmol). La mezcla se agitó a rt, durante la noche. Se añadió EtOAc (200 mL) y la mezcla se lavó con HCl (0.5 M, 50 mL), NaHCO<sub>3</sub> sat. acuoso (100 mL) y salmuera. La mezcla se secó a través de un separador de fase y se evaporó para dar el compuesto base (11.6 g, 104%) como un aceite en bruto.

35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62 (s, 9H), 4.57 (s, 2H), 6.73 - 6.82 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 1H).

Intermedio 7

7-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de *tert*-butilo

40 Se disolvió 7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 6, 2.22 g, 8.31 mmol) en THF (20 mL) y se enfrió a -78 °C. Se añadió DIBAL-H (1 M en tolueno, 10.8 mL, 10.8 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura de reacción por debajo de -70 °C, y después la reacción se agitó a -78 °C, durante 50 min. Se eliminó el enfriamiento y la reacción se detuvo con NH<sub>4</sub>Cl (sat. aq. 10 mL). Se dejó que la mezcla alcanzara la rt. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y sal de Rochelle (30% aq, 100 mL) y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de un separador de fase y se concentraron para dar el compuesto base (2.23 g, 100%) como un sólido de color blanco.

45 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58 (s, 10H), 4.09 (dd, 1H), 4.29 (dd, 1H), 5.87 - 5.99 (m, 1H), 6.62 - 6.75 (m, 2H), 7.91 (s, 1H).

Intermedio 8

3-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-fluoro-23-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de tert-butilo

Etapa 1. A -78 °C, se le añadió gota a gota trietilhidroborato de litio (1 M en THF, 52.1 mL, 52.1 mmol) a una solución enfriada (hielo seco/acetona) de 7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de tert-butilo (intermedio 6, 11.6 g, 43.4 mmol) en THF (180 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C, durante 1.5 h. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. saturado (55 mL) y la mezcla se calentó a ca -20 °C. Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% en agua, 55 mL) mientras se mantenía a baja temperatura. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C, durante 30 min. La mezcla se filtró a través de celite, lavando el tapón con THF. Se concentró en evaporador rotatorio hasta ~150 mL. Se añadió EtOAc (200 mL). La mezcla se lavó con salmuera, se secó a través de un separador de fase y se evaporó al vacío. El hemiaminal en bruto (intermedio 7) se obtuvo como un sólido de color amarillo y se usó sin purificación.

Etapa 2. A 0 °C, se le añadió lentamente LiHMDS (1 M en THF, 87 mL, 87 mmol) (temperatura <5 °C) al 2-(dietoxifosforil) acetato de etilo (17.4 mL, 87 mmol) en THF (60 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. El hemiaminal en bruto (intermedio 7) anterior se disolvió en THF (90 mL) y se añadió gota a gota a la solución enfriada. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, durante 1 h. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a rt, durante 5 h. Se añadió LiHMDS adicional (1 M en THF, 21.7 mL, 21.7 mmol) y la reacción se agitó a rt, durante la noche. El reactivo adicional de Horner-Wadsworth-Emmons se preparó mezclando 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (4.34 mL, 21.7 mmol) y LiHMDS (1 M en THF, 21.7 mL, 21.7 mmol) en THF (20 mL) mientras se enfría en hielo. Se agitó sobre hielo durante 30 min. La solución se añadió cuidadosamente a la mezcla de reacción y se continuó agitando a rt, durante 4 h. Se añadió EtOAc (300 mL), se lavó con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. acuoso (250 mL), NaHCO<sub>3</sub> sat. acuoso (100 mL), HCl (0.5 M, 100 mL) y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó después de la filtración. El residuo se purificó por cromatografía instantánea automatizada en una columna Biotage® KP-SIL de 340 g. Se usó un gradiente de 5% a 25% de EtOAc en heptano sobre 5 CV como fase móvil. El compuesto base (6.69 g, rendimiento 45.4%) se recogió usando una longitud de onda de 250/285 nm para la detección.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (t, 3H), 1.54 (s, 9H), 2.47 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 4.08 - 4.21 (m, 3H), 4.37 (d, 1H), 5.01 (s, 1H), 6.56 - 6.69 (m, 2H), 7.79 (s, 1H).

MS m/z 340.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 9

## (2E)-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)but-2-enoato de etilo

Una mezcla de 3-fluoro-6-nitrofenol (200 g, 1.27 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (202 g, 1.46 mol) y NMP (1.2 L) en atmósfera de nitrógeno se agitó a 25 °C, durante 30 min. Se añadió 4-bromocrotonato de etilo (80% tech., 252 mL, 1464 mmol) durante 2-3 minutos a la suspensión de color rojo obtenida y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión amarillenta se vertió luego en agua helada (8.0 L) con agitación. Después de agitar durante 1 h, los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con agua (5 x 1.0 L), heptano (4 x 0.50 L) y luego se secaron durante la noche a 50 °C a vacío, proporcionando el compuesto base (332 g, 1.20 mmol, 98% p/p, 95% de rendimiento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (t, 3H), 4.23 (q, 2H), 4.82 (dd, 2H), 6.31 (dt, 1H), 6.71 - 6.82 (m, 2H), 7.04 (dt, 1H), 8.00 (dd, 1H).

## Intermedio 10

(7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)acetato de etilo

Se añadió gota a gota (2E)-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)but-2-enoato de etilo (intermedio 9, 310 g, 1.09 mol) disuelto en AcOH (1.4 L) durante una hora a una lechada de polvo de hierro (malla 325, 305 g, 5.47 mol) en AcOH (0.90 L) a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. La temperatura se mantuvo a 60 - 75 °C, durante la adición. Una vez completada la adición, la mezcla resultante se agitó a 70 °C, durante 30 minutos antes de enfriarse a rt. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con AcOH (2.5 L). El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc (2.0 L). La solución se lavó con ácido cítrico (aq, 10% p/p, 2 x 1.0 L), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10% p/p, 500 mL) y agua (1.5 L). La solución se concentró luego a sequedad y el residuo obtenido se disolvió en i-PrOAc (500 mL). La concentración a sequedad produjo una vez más un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando heptano/EtOAc (4: 1) como eluyente. Se obtuvo el compuesto base (236 g, 0.986 mol, 98% p/p, rendimiento del 88%) como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, 3H), 2.52 (d, 2H), 3.80 (qd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.20 (dt, 3H), 4.33 (s, 1H), 6.47 - 6.59 (m, 3H).

## Intermedio 10a y 10b, Método A

[(3*S* o 3*R*)-7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo

Los dos enantiómeros de (7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)acetato de etilo (433 g, 1.76 mol) se separaron en un SFC NovaSep equipado con una columna ChiralPak AD (250 x 110 mm, tamaño de partícula de 20 µm) y EtOH/TEA 100/0.1 como eluyente.

Intermedio 10a, Método A

5 [(3*S*)-7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo

El primer compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el isómero 1 del compuesto base [(201 g, 0.848 mol, 99.6% ee por HPLC quiral (Chiralpak AD 250 x 110 mm 20 µm, eluyendo con EtOH/TEA 100/0.1 a rt, detección a 270 nm) y > 99.5% ee por F RMN con reactivo de cambio quiral ((R) -TBPPTA), 48.3% de rendimiento,  $[\alpha]_D^{20} = -40.4^\circ$  (c 1.0, ACN)].

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, 3H), 2.52 (d, 2H), 3.81 (qd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.13 - 4.25 (m, 3H), 4.33 (s, 1H), 6.46 - 6.59 (m, 3H).

Intermedio 10b, Método A

[(3*R*)-7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo

15 El segundo compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el isómero 2 del compuesto base [(192 g, 0.802 mol, 96.6% ee por HPLC quiral (Chiralpak AD 250 x 110 mm 20 µm, eluyendo con EtOH/TEA 100/0.1 a rt, detección a 270 nm) y, 96.3% ee por F RMN con reactivo de cambio quiral ((R) -TBPPTA), rendimiento de 45.7%,  $[\alpha]_D^{20} = +44.5^\circ$  (c 1.0, ACN)].

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, 3H), 2.52 (d, 2H), 3.81 (qd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.14 - 4.25 (m, 3H), 4.33 (s, 1H), 6.46 - 6.59 (m, 3H).

20 Intermedio 10a, Método B

[(3*S*)-7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo

25 Se cargó (S,S) [Ph-BPE Rh COD]BF<sub>4</sub> (0.10 % en moles, 1.7 g) en el hidrogenador seguido de Zn(OTf)<sub>2</sub> (4.0% en moles, 30.6 g) y etanol (70 mL). El hidrogenador se purgó entonces con nitrógeno (3 veces). Se disolvió (2*Z*)-(7-fluoro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ilideno)acetato de etilo (intermedio 11, 500 g) en etanol (3930 mL) a 45 °C. La solución resultante se desgasificó (3 x vacío seguido de nitrógeno) y se cargó en el hidrogenador (transferencia de N<sub>2</sub>) usando etanol desgasificado (1000 mL) como un enjuague en línea. El hidrogenador se purgó con 5 bares de nitrógeno (3 veces) luego 10 bares de hidrógeno (3 veces). La reacción se calentó luego a 50 °C/10 bar de hidrógeno durante 18 h (agitador 1000 rpm), después de lo cual la HPLC indicó que la reacción se había completado. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se combinó con el producto en bruto de tres reacciones previas a escala de 500 g. El residuo combinado se disolvió en EtOAc (400 mL). Se añadió heptano (1600 mL) y la solución se cargó en una almohadilla de sílice (2 Kg) y se eluyó con 10% - 30% de EtOAc. Las fracciones del producto se separaron para dar el producto deseado como un aceite de color marrón (2052 g, cuant.). La <sup>1</sup>H RMN confirmó la identidad del producto y la HPLC quiral indicó un ee de 99.03%.

35 <sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (t, 3H), 2.49 (d, 2H), 3.78 (qd, 1H), 3.91 (dd, 1H), 4.11 - 4.22 (m, 3H), 4.32 (br s, 1H), 6.43 - 6.56 (m, 3H).

Catalizador de detección para la conversión de (2*Z*)-(7-fluoro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ilideno)acetato de etilo (intermedio 11) en [(3*S*)-7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo (intermedio 10a).

(a) Catalizadores de Rodio:

Procedimiento generalizado en placa de 48 pocillos:

40 Se cargó una solución del ligando (0.00044 mmol) en DCM (100 µL) en un pocillo de 2 mL, seguido de la fuente de metal (0.0004 mmol) en DCM (100 µL). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se evaporó. Una solución de acetato de (2*Z*)-(7-fluoro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ilideno)acetato de etilo (intermedio 11, 0.02 mmol) y triflato de zinc (0.0008 mmol) en etanol (667 µL) luego se añadió al pocillo y la mezcla resultante se hidrogenó a una presión de 155 psi y 50 °C, durante 16 h, luego se analizó mediante HPLC para su conversión a [(3*S*)-7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo (intermedio 10a) y pureza enantiomérica del producto.

45

Fuente de metal	ligando	Conversión (%)	e.e. (%)*
[Rh(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub>	(R)-BINAP	95.49	94.97

[Rh(cod)2]BF4	(R)-Tolyl-BINAP	100	96.43
[Rh(cod)2]BF4	S-BINAPINE	100	-96.35
[Rh(cod)2]BF4	S,S,R,T-Tangphos	100	97.90
[Rh(cod)2]BF4	(R,R)-BenzP*	100	97.56
[Rh(cod)2]OTf	(R)-Tolyl-BINAP	100	95.03
[Rh(cod)2]OTf	S,S,R,T-Tangphos	100	98.36
[Rh(cod)2]OTf	S-BINAPINE	100	-96.17
[Rh(cod)2]OTf	R,R,S,S-Duanphos	100	96.62
[Rh(cod)2]OTf	R,R-QuinoxP*	100	95.56
[Rh(cod)2]OTf	(R,R)-BenzP*	100	97.87

\* un valor negativo para e.e. indica que el (R) -enantiómero del producto fue el componente principal

(R,R)-BenzP\* = (R,R)-(+)-1,2-Bis(*t*-butilmetilfosfino)benzeno CAS 919778-41-9

R,R-QuinoxP\* = (*R,R*)-2,3-Bis(*tert*-butilmetilfosfino)quinoxalina CAS 866081-62-1

S-BINAPINE = (3*S*,3'*S*,4*S*,4'*S*,11*bS*,11'*bS*)-(+)-4,4'-Di-*t*-butil-4,4',5,5'-tetrahidro-3,3'-bi-3H-dinafto[2,1-*c*:1',2'-*e*] fosfepina CAS 528854-26-4

#### (b) Catalizadores de Rutenio

Procedimiento generalizado en placa de 48 pocillos usando una fuente de metal y un ligando separados:

- 5 Se cargó una solución del ligando (0.00044 mmol) en DMF (100  $\mu$ L) en un pocillo de 2 mL, seguido de la fuente de metal (0.0002 mmol) en DMF (100  $\mu$ L). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 100 °C, luego se evaporó. Una solución de (2*Z*)-(7- fluoro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ilideno)acetato de etilo (intermedio 11, 0.02 mmol) y luego se añadió ácido fosfórico acuoso al 85% p/p (0.02 mmol) en etanol (667 mL) al pocillo y la mezcla resultante se hidrogenó a una presión de 95-99 psi y 80-85 °C, durante 16 h, luego se analizó mediante HPLC para su conversión
- 10 [(3*S*)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo (intermedio 10a) y pureza enantiomérica del producto.

Fuente de metal	ligando	Conversión (%)	e.e. (%)*
dímero (benzeno)RuCl <sub>2</sub>	R-Xyl-BINAP	95.31	94.82
dímero (benzeno)RuCl <sub>2</sub>	(R)-(+)-DM-SEGPHOS	100	94.55
dímero (benzeno)RuCl <sub>2</sub>	R-Xyl-P-Phos	100	-94.93
dímero (p-cimeno)RuCl <sub>2</sub>	R-Xyl-BINAP	94.52	94.67

Procedimiento generalizado en placa de 48 pocillos usando un catalizador preformado y una cantidad variable de aditivo:

- 15 El catalizador preformado (0.00044 mmol) en DMF (200  $\mu$ L) se cargó en un pocillo de 2 mL. La mezcla se agitó para disolverse, luego se evaporó. Una solución de (2*Z*)-(7-fluoro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ilideno)acetato de etilo (intermedio 11, 0.02 mmol) y luego se añadió ácido fosfórico acuoso al 85% p/p (cantidades variables) en etanol (667  $\mu$ L) al pocillo y la mezcla resultante se hidrogenó a una presión de 95-99 psi y 80-85 °C, durante 16 h, luego se

analizó mediante HPLC para la conversión a [(3S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo (intermedio 10a) y la pureza enantiomérica del producto.

Catalizador preformado	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (e.q.)	Conversión (%)	e.e. (%)*
[RuCl(p-cimeno)((R)-binap)]Cl	2	93.92	95.23
[RuCl(p-cimeno)((R)-binap)]Cl	5	98.03	96.01
[RuCl(p-cimeno)((R)-xylbinap)]Cl	1	95.16	95.08
[RuCl(p-cimeno)((R)-xylbinap)]Cl	2	96.85	96.35

(c) Catalizadores de Iridio:

5 Procedimiento generalizado en placa de 48 pocillos:

Se cargó una solución del ligando (0.00044 mmol) en DCM (100 µL) en un pocillo de 2 mL, seguido de la fuente de metal (0.0004 mmol para [Ir(COD)2]BF<sub>4</sub>; 0.0002 mmol para [Ir(COD)Cl]2) en DCM (100 µL). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se evaporó. Una solución de (2Z)-(7-fluoro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ilideno)acetato de etilo (intermedio 11, 0.02 mmol) y yodo (0.01 mmol) en tolueno (667 µL) luego se añadió al pocillo y la mezcla resultante se hidrogenó a una presión de 10 bar y 30 °C, durante 16 h, luego se analizó mediante HPLC, para la conversión a [(3S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo (intermedio 10a) y la pureza enantiomérica del producto.

Fuente de metal	ligando	Conversión (%)	e.e. (%)*
[Ir(COD)Cl]2	(R)-Cl-MeO-BIPHEP	100	-95.40
[Ir(COD)Cl]2	R-C3-Tunephos	100	96.08
[Ir(COD)2]BF <sub>4</sub>	(R)-Cl-MeO-BIPHEP	100	-94.55
[Ir(COD)2]BF <sub>4</sub>	R-C3-Tunephos	100	95.74

Intermedio 10c

15 Sal de 2-naftalenosulfonato de [(3S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-1n-3-il]acetato de etilo

Se cargó (2Z)-(7-fluoro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ilideno)acetato de etilo (intermedio 11, 20.0 g, 84 mmol) en un autoclave de vidrio de 250 mL. El autoclave se presurizó 5 veces a 3.5 bar con nitrógeno y luego se añadieron 160 mL de etanol absoluto (desoxigenado mediante 10 minutos de burbujeo de nitrógeno) a través de una jeringa contra un flujo de nitrógeno. Tj se ajustó a 45 °C y la velocidad del agitador a 800 rpm y el reactor se presurizó a 3.5 bar con nitrógeno 3 veces.

Una solución de Rh(S)-Ph-BPE(cod)BF<sub>4</sub> (64 mg, 0.0796 mmol, 0.0009 eq) y Zn(OTf)<sub>2</sub> (1.25 g, 3.4 mmol, 0.040 eq) en 20 mL de etanol desgasificado se cargó mediante jeringa contra un flujo de nitrógeno. El autoclave se presurizó 3 veces a 3.5 bar con nitrógeno y luego dos a 3 bar con hidrógeno antes de presurizar a 9.5 bar con hidrógeno. Tj se ajustó a 50 °C. La captación de gas cesó después de 5 h y una muestra tomada después de 14 h indicó una conversión del 100% y un 99.5% de ee. La solución de reacción se transfirió a un matraz y se pesó (141.5 g).

Se retiraron 20.56 g de la mezcla de reacción (que corresponde a 2.92 g, 12.2 mmol del producto) y se añadió ácido 2-naftalensulfónico (monohidrato) (2.85 g, 12.6 mmol). Se formó un precipitado compacto y la mezcla se calentó a 80 °C para dar una solución transparente de color marrón oscuro. Al enfriar a 20 °C, filtrar y enjuagar con 5 mL de etanol, se obtuvo, después de secar al vacío, a 40 °C, 2-[(3S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo, 2-naftalensulfonato como un sólido de color blanco (4.21 g, 77% de rendimiento - ensayo corregido). <sup>1</sup>H RMN (espectro registrado en DMSO-d<sub>6</sub> en un espectrómetro Bruker Avance que funciona a 500 MHz) δ (ppm): 8.70 (bs, 2H), 8.16 (bs, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.87 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.72 (dd, 1H, J=8.6 Hz J=1.7 Hz), 7.55-7.50 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H, J=8.7 Hz J=5.9 Hz), 6.64-6.55 (m, 2H), 4.18 (dd, 1H, J=10.8 Hz J=2.9 Hz), 4.1 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.90 (dd, 1H, J=10.8 Hz J=6.4 Hz), 3.71 (ddd, 1H, J=6.7 Hz J=6.7 Hz J=2.8 Hz), 2.56 (dd, 1H, J=16.2 Hz J=6.4 Hz), 2.49 (dd, 1H, J=16.2 Hz J=6.9 Hz), 1.19 (t, 3H, J=7.1 Hz).

## Intermedio 11, Método A

## (2Z)-(7-fluoro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ilideno)acetato de etilo

Se añadió 4-cloroacetoacetato de etilo (1 eq., 521.6 mL) a una solución de 2-amino-5-fluorofenol (488.2 g) en THF (4883 mL). La reacción se calentó a 50 °C y se añadió gota a gota DIPEA (1 eq., 664.6 mL) durante 1 h a 50-60 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 50 °C, durante 6 h. El análisis de <sup>1</sup>H RMN confirmó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a rt y se sometió a partición con MTBE (4883 mL)/agua (4883 mL). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con MTBE (2 x 1220 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 20% en peso de salmuera (3 x 1220 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se separaron para producir el producto en bruto como un sólido de color marrón oscuro. El material en bruto se combinó con el producto en bruto de dos reacciones adicionales (ambas a escala de 488.3 g) y se purificó a través de una almohadilla de sílice; el material se recogió en DCM (600 mL) y MTBE (2810 mL). Se añadió sílice (3 kg) seguido de EtOAc (141 mL) y heptano (2669 mL). La lechada resultante se vertió sobre una almohadilla de sílice (9 kg) y se eluyó con EtOAc al 5% en heptano (fracciones de 11 x 10 L). Las fracciones del producto se separaron para dar un sólido de color naranja (2291 g). El producto se combinó con el producto en bruto de otra reacción (120 g de entrada) y se volvió a purificar a través de una almohadilla de sílice, se disolvió en DCM (2.2 L) y se cargó en sílice (12 kg). Eluido con 5% de EtOAc en heptano (17 x 10 L). Las fracciones del producto se separaron para dar un sólido de color amarillo (2290 g). Este sólido se recogió en heptano (6870 mL) y se calentó para disolverlo (60 °C). La solución se enfrió a 40 °C y se sembró con producto en bruto de una reacción a escala intermedia, luego se enfrió a -5 °C y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con heptano frío (2 x 1 L) y los solventes se eliminaron al vacío. El secado adicional en un horno de vacío a 40 °C produjo el compuesto base deseado como un sólido de color amarillo crema (2140 g, calculado 72% de rendimiento de la entrada combinada de 2-amino-5-fluoro-fenol).

<sup>1</sup>H RMN (Jeol EX270 Eclipse, 270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.27 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.54 (s, 2 H), 4.64 (s, 1H), 6.58-6.67 (m, 2 H), 6.70-6.78 (m, 1H), 10.10 (br. s, 1H).

## Intermedio 11, Método B

## 25 (2Z)-(7-fluoro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ilideno)acetato de etilo

Se cargó 5-fluoro-2-nitrofenol (250 g, 1.591 mol) en un autoclave de acero inoxidable de 5 L. Se cargaron 7.5 g de Pd/C al 10% (Escat 1931) seguido de 1.50 L de metanol. La temperatura se ajustó a 20 °C y el reactor se presurizó 4 veces a 2 bar con nitrógeno y luego se aplicaron 2 bar de presión de hidrógeno y la velocidad del agitador se ajustó a 600 rpm. La reacción se dejó durante 15 horas (la captación de gas había cesado después de 200 minutos), después de lo cual se liberó la presión de hidrógeno y el autoclave se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro K200 y el catalizador recogido en el filtro se enjuagó con metanol (250 mL).

La mezcla de reacción se transfirió a un reactor y se añadió etil-4-cloroacetoacetato (385 g, 2.368 mol, 1.5 eq) seguido de la adición de metanol (250 mL) para enjuagar la línea y Tj se ajustó a 40 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, momento en el que el Ti era de 35 °C. Se cargó DIPEA (205.6 g, 1.594 mol, 1.002 equivalentes) durante 45 min. La reacción se agitó durante 10 minutos adicionales, momento en el que el análisis por <sup>19</sup>F RMN mostró un 90% de producto. Tj se ajustó a 30 °C y después de 10 min, Ti fue de 32 °C. Se añadió semilla de (2Z)-(7-fluoro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ilideno)acetato de etilo (20 mg, preparado según el ejemplo 11, Método A) y la mezcla se agitó durante 45 minutos más. El agua (500 mL) se cargó durante 1 h y luego la T del baño se ajustó a 20 °C. Después de 1.5 horas adicionales, la mezcla se filtró. La torta se lavó con metanol acuoso al 75% (750 mL) y se secó al vacío a 40 °C para dar el producto base (261 g; 68% de rendimiento corregido en el ensayo).

## Intermedio 12

## (2Z)-2-(7-Fluoro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ilideno)-N-metilacetamida

Una mezcla de (2Z)-(7-fluoro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ilideno)acetato de etilo (intermedio 11, 2.0 g; 8.4 mmol), MeOH (6.0 mL) y metilamina. (7.3 mL de una solución acuosa al 40% en peso, 84.3 mmol) se calentó en una placa metálica a 35 °C (temperatura del bloque) y se agitó durante 16 h. Se obtuvo una solución turbia de color marrón oscuro. El análisis LCMS indicó el consumo de material de partida y la formación del producto. La mezcla se sometió a partición entre DCM (80 mL) y agua (80 mL). La fase orgánica se separó, luego se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en un cartucho de sílice Silicycle de 40 g, eluyendo con 0-10% de EtOAc:DCM, para obtener el compuesto base (1.10 g, 58.9%) de un sólido cristalino de color naranja que se oscureció en reposo.

<sup>1</sup>H RMN (Bruker Avance III 500, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.62 (d, 3H) 4.58 (s, 2H) 4.67 (s, 1H) 6.71-6.75 (m, 1H) 6.77-6.80 (dd, 1H) 7.04-7.06 (dd, 1H), 7.61-7.62 (m, 1H). MS m/z 223 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 13, Método A

## 2-[(3S)-7-Fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]-N-metil-acetamida

Se disolvió [(3S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il] acetato de etilo (intermedio 10a, 50.0 g, 204.2 mmol) en MeOH (150 mL) en un recipiente con camisa de 500 mL a 20 °C. Se añadió metilamina (127 mL de una solución al 33% p/p en EtOH, 96 g, 1.02 mol) en una porción y la mezcla se agitó a 20 °C, durante la noche. Se tomó una muestra de la solución y se encontró que no se había completado con el análisis de HPLC. La reacción se dejó en agitación durante 2 h más, luego se añadió metilamina adicional en EtOH (25.0 mL de una solución al 33% p/p en EtOH; 18.9 g; 200.8 mmol) y la solución se agitó durante la noche a 20 °C. La solución se evaporó al vacío hasta obtener un aceite de color naranja, luego se añadió MeOH (300 mL) y la mezcla se volvió a evaporar para obtener un sólido de color beige, que se trituró con un mortero y luego se secó en un horno de vacío a 40 °C para 3 h para producir el compuesto base (46.3 g, 99.2% de rendimiento, ensayo de RMN 98.1% p/p, 99.7% e.p. por % HPLC quiral).

<sup>1</sup>H RMN (Bruker Avance III 400, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.26 (d, 2 H) 2.59 (d, 3 H) 3.55 - 3.71 (m, 1 H) 3.81 (dd, 1 H) 4.12 (dq, 1 H) 5.59 (s, 1 H), 6.41 - 6.57 (m, 2 H), 6.57 - 6.68 (m, 1 H), 7.87 (d, 1 H).

HRMS (Bruker micrOTOF-Q) calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>]: 247.085875 ; encontrado: 247.084779.

Intermedio 13, Método B

15 2-[(3S)-7-Fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]-N-metil-acetamida

A un vial de reacción de 2 mL, se le añadieron 100 µL de una solución de 1,2-bis[(2S,5S)-2,5-difenilfosfolano]etano(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) tetrafluoroborato (0.004 M en DCM, 0.0004 mmol) y el solvente se eliminó aplicando vacío. A esto se le añadieron 670 µL de una solución madre de (2Z o 2E)-2-(7-fluoro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ilideno)-N-metilacetamida (intermedio 12), 0.03 M, 0.02 mmol) que contiene 4% en moles de Zn(OTf)<sub>2</sub> en MeOH. El recipiente se presurizó con hidrógeno, y la reacción se realizó a 331 psi de hidrógeno a 50 °C, durante 16 h para dar la conversión completa al enantiómero (S) deseado en > 99% ee.

HRMS *m/z* calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 225.1034; encontrado: 225.1045.

Intermedio 14

{7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo

25 Se disolvieron (7-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)acetato de etilo (intermedio 10, 1.91 g, 8.0 mmol), ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (1.70 g, 8.80 mmol) y TEA (3.33 mL, 24.0 mmol) en EtOAc (10 mL). Se añadió T3P (50% en peso en EtOAc, 9.52 mL, 16.0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. acuoso (2 x 100 mL), HCl 0.5 M (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó pasando a través de un separador de fase y se concentró dando el compuesto base (2.68 g, rendimiento 81%) como un sólido de color blanco crema que se usó sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (t, 3H), 2.61 (qd, 2H), 4.15 - 4.22 (m, 2H), 4.30 (dd, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 5.02 - 5.25 (m, 1H), 6.38 - 6.48 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 7.11 (m, 1H), 8.30 (s, 1H).

35 MS *m/z* 415.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 14a

{(3S)-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo

40 Una mezcla del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (151 g, 0.779 mol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (370 mL, 2.12 mol) y [(3S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo (intermedio 10a, 169 g, 0.708 mol) en acetato de butilo (800 mL) se agitó al ambiente, durante 10 min. Se añadió T3P (50% en peso en EtOAc, 844 mL, 1.42 mol) durante 10 min. Una vez completada la adición, la mezcla resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente antes de aumentar la temperatura a 105 °C, durante 85 min (1 °C/min). Después de agitar a 105 °C, durante 40 h, la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se añadió cuidadosamente agua (800 mL). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el pH se ajustó a aprox. 10 con NaOH (aq, 2.5 M, aprox. 1.5 L). Cuando el pH ya no cambió las fases se separaron. Se añadió agua (1.2 L) a la fase orgánica y se añadió HCl (aq, 2 M, aprox. 0.6 L) con agitación hasta que el pH de la fase aq. fue de aprox. 4. La fase aq. se descartó mientras que la fase orgánica se lavó con agua (2 x 2 L), se filtró a través de Celite (filtro Seitz, K200) y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (400 mL) y la solución se concentró a sequedad para producir el compuesto base en bruto (278 g, 0.671 mol, 88% p/p, 83% de rendimiento) como una espuma de color pardusco.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.17 (t, 3H), 2.53 (dd, 2H), 4.06 (qdd, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.86 (t, 1H), 6.62 (td, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

MS  $m/z$  415.5 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 15

Ácido {7-Fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acético

5 Se añadió LiOH (0.208 g, 8.69 mmol) disuelto en agua (7.50 mL) a una solución de {7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo (intermedio 14, 1.2 g, 2.90 mmol) en THF (15 mL). La mezcla se agitó a rt, durante 1.5 h. Se añadió EtOAc (40 mL) seguido de cloruro de hidrógeno (1 M, 11.6 mL, 11.6 mmol) y agua (20 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El compuesto base (1.19 g, 106%) se obtuvo como un sólido y se usó sin purificación adicional.

10 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.44 (dd, 1H), 2.51 - 2.53 (m, 1H), 4.26 - 4.4 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 6.64 (td, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.98 - 7.16 (m, 3H), 10.84 (s, 1H). El ácido CO<sub>2</sub>H protón no fue detectado.

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + H<sup>+</sup>]: 387.0992, encontrado 387.0995.

Intermedio 16

7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de tert-butilo

15 Se añadió DMAP (0.158 g, 1.30 mmol) a una mezcla de 7-cloro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (2.38 g, 13.0 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (3.58 mL, 15.6 mmol) en THF (70 mL). La mezcla se agitó a rt, durante 2.5 h. Se añadió EtOAc (100 mL). La mezcla se lavó con HCl (0.25 M, 50 mL), NaHCO<sub>3</sub> sat. acuoso (50 mL) y salmuera, se secó a través de un separador de fase y se evaporó. El compuesto base (3.89 g, 106%) se obtuvo como un aceite en bruto y se usó sin purificación adicional.

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83 (s, 9H), 4.78 (s, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.39 (d, 1H).

Intermedio 17

7-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de tert-butilo

25 Se añadió gota a gota una solución 1 M de trietilhidroborato de litio (13.75 mL, 13.75 mmol) en THF a una solución de 7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de tert-butilo (intermedio 16, 3.25 g, 11.5 mmol) en THF anhidro (60 mL) a -78 °C bajo N<sub>2</sub> (g). Después de agitar a -78 °C, durante 45 min, la mezcla se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (acuoso, sat., 25 mL); luego se añadió lentamente H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35% en aq, 25 mL) a -15 °C. La mezcla se agitó a rt, durante la noche, luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó pasando a través de un separador de fase y se concentró a presión reducida dando el compuesto base (3.29 g, 101%) como un sólido de color blanco crema que se usó sin purificación adicional.

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57 (s, 9H), 3.31 (br s, 1H), 4.06 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 5.91 (t, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.88 (d, 1H).

Intermedio 18

7-cloro-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de tert-butilo

35 Se añadió gota a gota una solución 1 M de LiHMDS (23.0 mL, 23.0 mmol) en THF a una solución de 2-(dietoxifosforil) acetato de etilo (4.57 mL, 23.0 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C bajo nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, donde después el 7-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de tert-butilo (intermedio 17, 3.29 g, 11.5 mmol) disuelto en THF (30 mL) se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a rt, durante 1 h, donde después se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron pasando a través de un separador de fase y se concentraron dando el compuesto base en bruto (4.36 g, 106%) como un aceite de color marrón.

40 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (t, 3H), 1.52 (s, 9H), 2.46 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 4.03 - 4.2 (m, 3H), 4.34 (dd, 1H), 4.98 (t, 1H), 6.78 - 6.93 (m, 2H), 7.80 (br s, 1H).

45 MS  $m/z$  356 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 19

(2*E* o 2*Z*)-(7-cloro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ilideno)acetato de etilo

5 Se añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (60.1 g, 0.36 mol) a una solución bien agitada de 5-cloro-2-aminofenol (43.4 g, 0.30 mol) en THF (434 mL) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, luego se añadió TEA (36.8 g, 0.36 mol) gota a gota a 50 °C. La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 16 h. El solvente orgánico se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc en PE desde 0% a 1.6%. El producto se purificó adicionalmente por recristalización en ciclohexano. Esto dio como resultado el compuesto base (53.8 g, 70%) como un sólido de color amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20 (3H, t), 4.11 (2H, q), 4.68 (2H, s), 4.78 (1H, s), 6.97 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 7.31 (1H, d), 10.18 (1H, s).

MS m/z 254 (M+H) $^+$ .

10 Intermedio 20

(7-cloro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)acetato de etilo

15 Una solución de 7-cloro-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de tert-butilo (intermedio 18, 1.98 g, 5.56 mmol) en DCM (10 mL)/TFA (5 mL, 67.3 mmol) se agitó a rt, durante 2.5 h. La mezcla se concentró, se disolvió en DCM (50 mL), y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. acuoso (2 x 50 mL), luego se seca pasando a través de un separador de fase y se concentra dando 1.52 g de un aceite. El compuesto se purificó por HPLC preparativa (columna XBridge C18 (10  $\mu\text{m}$  250 x 50 ID mm), usando un gradiente de 15-55% de ACN en solución reguladora H<sub>2</sub>O/ACN/NH<sub>3</sub> 95/5/0.2, durante 20 minutos con un flujo de 100 mL/min, detección UV a 240 nm). La eliminación de los solventes dio el compuesto base (0.67 g, 47%) como un aceite.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.29 (t, 3H), 2.53 (d, 2H), 3.83 (qd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.15 - 4.23 (m, 3H), 6.52 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H). Los espectros también muestran dos singletes amplios en  $\delta$  1.61 y 4.40 asignados como H<sub>2</sub>O y NH respectivamente.

MS m/z 256 (M+H) $^+$ .

Intermedio 20a y 20b, Método A

[(3*R* y 3*S*)-7-cloro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo

25 Los enantiómeros de (7-cloro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)acetato de etilo (intermedio 20, 13.7 g, 53.7 mmol) se separaron por separación quiral, usando una columna ChiralPak AD (20  $\mu\text{m}$ , 250 x 50 mm) con una fase móvil de EtOH/TEA 100/0.1 a 20 °C, con un flujo de 120 mL/min y detección a 270 nm.

Intermedio 20a, Método A

[(3*S*)-7-cloro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo

El primer compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el compuesto base (6.64 g, 48.4%, 99.2% ee).

30  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.29 (t, 3H), 2.53 (d, 2H), 3.78 - 3.87 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.16 - 4.24 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H).

Rotación óptica  $[\alpha]_D^{20} = -53.5^\circ$  (ACN, c = 1).

Intermedio 20b, Método A

[(3*R*)-7-cloro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo

35 El segundo compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el compuesto base (6.47 g, 47.1%, 98.9% ee).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.29 (t, 3H), 2.53 (d, 2H), 3.78 - 3.88 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.15 - 4.25 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H).

Rotación óptica  $[\alpha]_D^{20} = +55.5^\circ$  (ACN, c = 1).

40 La configuración absoluta se determinó usando VCD disolviendo primero 15 mg del material sólido en 140-150  $\mu\text{L}$  de CDCl<sub>3</sub> para cada muestra. Las soluciones se transfirieron luego a células BaF<sub>2</sub> de 0.100 mm y los espectros VCD se adquirieron durante seis horas cada uno en un instrumento BioTools ChiralIR equipado con una fuente dual y un modulador fotoelástico dual. La resolución fue de 4  $\text{cm}^{-1}$ . Se realizó una búsqueda en la mecánica molecular de Monte Carlo de geometrías de baja energía para estructuras ligeramente truncadas (se usó éster metílico en lugar de éster etílico) de los dos enantiómeros, *R* y *S*. Se usó *MacroModel* dentro de la interfaz gráfica Maestro (Schrödinger Inc.) para generar coordenadas de partida para conformadores. Todos los conformadores dentro de 5 kcal/mol del conformador de energía más baja se usaron como puntos de partida para las minimizaciones de la

5 teoría funcional de la densidad (DFT) dentro de Gaussian09. Se determinaron las estructuras optimizadas, las frecuencias/intensidades de vibración armónica, las fuerzas de rotación de VCD y las energías libres en STP (incluidas las energías de punto cero) para cada conformador. En estos cálculos, se usaron el B3LYP funcional y el conjunto de bases 6-31G \*. Las simulaciones de los espectros de infrarrojos y VCD para cada conformación se generaron usando un programa construido internamente para ajustar las formas de las líneas de Lorentzian (12 cm<sup>-1</sup> ancho de línea) a los espectros computados, lo que permite comparaciones directas entre los espectros simulados y experimentales.

10 Los espectros experimentales de VCD del Intermedio 20a y el Intermedio 20b obtenidos en CDCl<sub>3</sub> se compararon con los espectros simulados de los dos enantiómeros. La comparación demuestra que el Intermedio 20a es el enantiómero S y que el Intermedio 20b tiene la configuración R. La mayoría de las bandas importantes confirman esta interpretación.

Intermedio 20a, Método B

[(3S)-7-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo

15 Se añadió trifluorometanosulfonato de zinc (2.87 g, 7.91 mmol) a una solución bien agitada de (2E o Z)-(7-cloro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ilideno)acetato (intermedio 19, 20 g, 79.1 mmol) en EtOH (150 mL, grado HPLC) a 20 °C. La mezcla resultante fue evacuada y purgada con N<sub>2</sub> varias veces, luego se añadió (+)-1,2-bis(2s, 5s)-2,5-difenilfosfolanol etano(1,5-ciclooctadieno) rodio(I)tetrafluoroborato (0.51 g, 0.63 mmol) a 20 °C. La solución resultante se evacuó y se purgó con N<sub>2</sub> varias veces de nuevo. Luego, la reacción se agitó a 60 °C, durante 16 h bajo H<sub>2</sub> (presión de 15 bar). La mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc en PE desde 0 a 20%. La fracción de producto en bruto se concentró. Esto dio como resultado el compuesto base (18.9 g, 93.6%) como un aceite de color naranja.

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (3H, t), 2.52 (2H, d), 3.78-3.85 (1H, m), 3.93 (1H, dd), 4.15-4.22 (3H, m), 4.44 (1H, brs), 6.50 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 6.78 (1H, d).

MS m/z 256 (M+H)<sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{20} = -56.45^\circ$  (c=0.1 g/100 mL, CH<sub>3</sub>CN, T=17 °C).

25 Intermedio 21

{7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo

30 El (7-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)acetato de etilo (intermedio 20, 0.67 g, 2.62 mmol), ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (0.607 g, 3.14 mmol), y TEA (1.090 mL, 7.86 mmol) se disolvieron en EtOAc (15 mL). Luego se añadió T3P (50% en peso en EtOAc, 3.12 mL, 5.24 mmol) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 2 horas a 160 °C. Se añadió EtOAc (100 mL) y la mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. acuoso (100 mL), HCl 1 M (100 mL) y salmuera (100 mL). La mezcla se secó pasando a través de un separador de fase. La concentración a presión reducida proporcionó 1.14 g de un aceite que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de 12% a 100% de EtOAc en heptano como eluyente. La concentración a sequedad dio el compuesto base (0.530 g, 46.9%).

35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (t, 3H), 2.61 (qd, 2H), 4.13 - 4.2 (m, 2H), 4.30 (dd, 1H), 4.48 - 4.55 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.95 - 5.24 (m, 1H), 6.62 - 6.71 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 21a

40 {(3S)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo

45 Se añadió DIPEA (12.38 mL, 71.08 mmol) y T3P (50% en acetato de butilo, 30.2 g, 47.4 mmol) a una suspensión de [(3S)-7-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo (intermedio 20a, 6.06 g, 23.7 mmol) y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (5.418 g, 28.05 mmol) en acetato de butilo (60 mL). La mezcla de reacción se calentó en un bloque de alúmina a 117 °C, durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a rt. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. acuoso (100 + 30 mL), ácido cítrico (1 M, 50 mL), HCl (1 M, 50 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto como un aceite espumoso de color rojo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea automatizada en una columna Biotage® KP-SIL 340 g. Se usó un gradiente de 30% a 75% de EtOAc en heptano sobre 7 CV como fase móvil. El producto se recogió usando detección a una longitud de onda de 254/280 nm. El compuesto base (7.62 g, 74.6%) se obtuvo como un sólido espumoso.

50

## ES 2 707 726 T3

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 - 1.18 (m, 3H), 2.51 - 2.55 (m, 2H), 4.03 - 4.1 (m, 2H), 4.34 - 4.41 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.86 (t, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

MS m/z 431.1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 21a, Método B

5    {(3*S*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo

10    Se añadió T3P (solución al 50% en EtOAc, 146 g, 230 mmol) a una solución de [(3*S*)-7-cloro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo (intermedio 20a, 29.4 g, 115 mmol) en n-BuOAc (100 mL), ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (22.7 g, 118 mmol) y DIPEA (44.5 g, 345 mmol) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 140 °C, durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (500 mL). La mezcla resultante se lavó con 200 mL de bicarbonato de sodio saturado, 200 mL del ácido cítrico 1 M y 200 mL de HCl 1 M. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc/PE (1/10 a 1/1). La fracción pura se concentró al vacío para proporcionar el compuesto base (41 g, 83%) como un sólido de color amarillo.

15    <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.17 (3H, t), 2.50-2.58 (2H, m), 3.99-4.12 (2H, m), 4.38 (2H, s), 4.65 (2H, s), 4.87 (1H, t), 6.78-6.99 (3H, m), 7.00-7.09 (3H, m), 10.81 (1H, s).

MS m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 21b

20    {(3*R*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo

25    Una mezcla del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazina-6-carboxílico (1.68 g, 8.6 mmol), DIPEA (4.1 mL, 23.5 mmol) y [(3*R*)-7-cloro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo (intermedio 20b, 2.0 g, 7.8 mmol) en acetato de butilo (9 mL) se agitó a temperatura ambiente, durante 15 min. Se añadió T3P (50% p/p en BuOAc, 9.3 mL, 15.6 mmol) durante 2 min. Una vez completada la adición, la mezcla resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente antes de aumentar la temperatura a 120 °C, durante 50 min (2 °C/min). Después de agitar a 120 °C, durante 40 h, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se añadió cuidadosamente agua (20 mL), seguido de la adición de EtOAc (20 mL). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, el pH se ajustó a aprox. 10 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 6% (aq, aprox. 20 mL). Cuando el pH ya no cambió las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico (10% aq, 2 x 20 mL), NaHCO<sub>3</sub> (8% aq, 20 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de un tapón de sílice y la solución se concentró a sequedad para producir el compuesto base en bruto (3.25 g, 0.622 mmol, 95% p/p, 80% de rendimiento) como una espuma de color pardusco.

30    <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (t, 3H), 2.54 - 2.71 (m, 2H), 4.17 (qd, 2H), 4.31 (dd, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.66 (s, 2H), 5.12 (t, 1H), 6.66 (dd, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 8.59 (s, 1H).

35    MS m/z 431.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 22

ácido {7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acético

40    Una mezcla de {7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo (intermedio 21, 42 mg, 0.10 mmol) y LiOH (1 M, 0.146 mL, 0.15 mmol) en THF (2 mL) se agitó a rt, durante 2 h. Se añadió LiOH adicional (1 M, 0.070 mL, 0.07 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió HCl (1M, 5 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron pasando a través de un separador de fases y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto base (38.0 mg, 97%) como un sólido de color blanco.

MS m/z 403.1 (M+H)<sup>+</sup>.

45    Intermedio 22a

ácido {(3*S*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acético

50    Se disolvió LiOH (1.40 g, 58.3 mmol) en agua (50 mL) y se añadió a (S)-{7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo (intermedio 21a, 5.71 g, 11.7 mmol) en THF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt, durante 75 min. Se añadió EtOAc (150 mL). Se lavó con HCl (1 M, 100 + 50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y, después de la filtración, los solventes

## ES 2 707 726 T3

se evaporaron al vacío para producir el compuesto base en bruto (82 mg, 107%) que se usó más en la síntesis del ejemplo 5a.

5 Se obtuvo  $^1\text{H}$  RMN en material en bruto recuperado de la síntesis del ejemplo 5a:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.4 - 2.48 (m, 1H), 2.51 - 2.56 (m, 1H), 4.29 - 4.4 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.71 - 4.87 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.93 - 7.03 (m, 2H), 7.03 - 7.1 (m, 3H), 10.84 (s, 1H), 12.53 (s, 1H).

MS m/z 403.1 (M+H) $^+$ .

Intermedio 23

7-bromo-3-oxo-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de tert-butilo

10 Se añadieron dicarbonato de di-tert-butilo (919 mg, 4.21 mmol) y DMAP (42.9 mg, 0.35 mmol) a una solución de 7-bromo-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (800 mg, 3.51 mmol) en THF (20 mL). Se agitó a rt, durante 2.5 h. Se añadió EtOAc (100 mL) y la mezcla se lavó con HCl (30 mL, 0.25 M), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. acuoso (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron a través de un separador de fase y los solventes se evaporaron para dar el compuesto base en bruto que se usó directamente en la síntesis del Intermedio 24 (1.16 g, 100%).

Intermedio 24

15 7-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de tert-butilo

20 Etapa 1. Se añadió gota a gota trietilhidroborato de litio (1M en THF, 4.23 mL, 4.23 mmol) a una solución de 7-bromo-3-oxo-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de tert-butilo (intermedio 23, 1.16 g, 3.52 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C, durante 1 h, después de lo cual se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (acuoso, sat. 4 mL) y la mezcla se calentó a aproximadamente -20 °C. Se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 4 mL) gota a gota mientras se mantenía a baja temperatura. La mezcla se agitó a aproximadamente -10 °C, durante 20 min. La mezcla se filtró a través de celite y el tapón se lavó con THF. Se añadió EtOAc (50 mL) y la mezcla se lavó con salmuera (20 mL), se secó a través de un separador de fase y se evaporó a presión reducida. El hemiaminal en bruto se obtuvo como un aceite de color amarillo y se usó sin purificación.

25 Etapa 2. En otro matraz, se añadió lentamente LiHMDS (7.75 mL, 7.75 mmol) a una solución de 2-(dietoxifosforilo) acetato de etilo (1.55 mL, 7.75 mmol) en THF (8 mL) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se agitó a rt, durante 30 min y luego se enfrió a 0 °C. El hemiaminal en bruto de la etapa 1 anterior se disolvió en THF (10 mL) y se añadió gota a gota a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a rt, durante 2 h. Se añadió EtOAc (70 mL) y la mezcla se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. acuoso (2 x 30 mL), HCl (0.25 M, 20 mL) y salmuera, se secó a través de un separador de fase y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea automatizada en una columna de 50 g de Biotage® KP-SIL. Se usó un gradiente de 5% a 25% de EtOAc en heptano sobre 6CV como fase móvil. El producto se recolectó usando detección en la longitud de onda 250/285 nm. El compuesto base (0.556 g, 39.4%) se obtuvo como un aceite después de la eliminación de los solventes.

30  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.26 (t, 3H), 1.54 (s, 9H), 2.48 (dd, 1H), 2.58 (dd, 1H), 4.08 - 4.20 (m, 3H), 4.35 (dd, 1H), 4.99 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.75 (s, 1H).

35 Intermedio 25

(2*E* o 2*Z*)-(7-bromo-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ilideno)acetato de etilo

40 Se añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (45 mL, 333 mmol) a una solución de 2-amino-5-bromofenol (55.7 g, 296 mmol) en THF (400 mL) a rt. La mezcla se calentó a 50 °C y se añadió lentamente TEA (57 mL, 326 mmol) durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró por evaporación.

El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice usando un gradiente de solvente de 1.25% a 2% de EtOAc en PE. La fracción pura se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto base (47 g, 56%) como un sólido de color amarillo claro.

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.29 (3H, t), 4.18 (2H, q), 4.56 (2H, s), 4.70 (1H, s), 6.70 (1H, d), 7.02-7.06 (2H, m), 10.14 (1H, brs).

MS m/z 298 (M+H) $^+$ .

Intermedio 26

(2*E*)-4-(5-bromo-2-nitrofenoxi)but-2-enoato de etilo

## ES 2 707 726 T3

- 5 Se suspendieron 5-bromo-2-nitrofenol (10 g, 45.9 mmol) y  $K_2CO_3$  (8.24 g, 59.6 mmol) en NMP (81 mL) (una suspensión de color rojo brillante) y se añadió gota a gota 4-bromocrotonato de etilo (10.26 mL, 59.63 mmol a rt. La reacción se agitó a rt, durante una noche (20 h). La mezcla se vertió en hielo/agua (500 mL) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 200 mL), se secó al aire durante 10 minutos y luego se lavó con heptano (200 mL). Se añadió heptano (200 mL) al sólido y se agitó durante 1 h. El sólido se retiró por filtración, se lavó con heptano (2 x 50 mL) y se secó a vacío para proporcionar un sólido de color beige. Se obtuvo el compuesto base (15.0 g, 99%) y se usó sin purificación adicional.
- $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.32 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 4.84 (dd, 2H), 6.31 (dt, 1H), 7.04 (dt, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 2H), 7.80 (d, 1H).
- 10 MS m/z 298 (M-H)<sup>-</sup>.
- Intermedio 27, Método A
- (7-bromo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)acetato de etilo
- 15 Se disolvió el 7-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de tert-butilo (intermedio 24, 556 mg, 1.39 mmol) en cloruro de hidrógeno en dioxano (5.0 mL, 162.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a rt. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con  $Na_2CO_3$  sat. acuoso (30 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó después de la filtración para dar el compuesto base (399 mg, 96%) como un aceite.
- MS m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>.
- Intermedio 27, Método B
- 20 (7-bromo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)acetato de etilo
- 25 Se añadió gota a gota una solución de (2E)-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)but-2-enoato de etilo (intermedio 26, 15.0 g, 45.4 mmol) en ácido acético (125 mL) a una lechada de polvo de hierro (10.13 g, 181.5 mmol) y ácido acético (50 mL, 873.6 mmol) a 60 °C (temperatura interna, baño seco de 70 °C) bajo atmósfera de nitrógeno y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 70 °C, durante la adición. El reactivo residual se lavó con ácido acético (25 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C, durante 1.5 h. La temperatura se aumentó a 70 °C (baño seco, 80 °C interno) y se agitó durante 1.5 h adicionales. La mezcla de reacción se dejó enfriar a rt, durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL), se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (2 x 100 mL) y se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en EtOAc (200 mL) y se lavó con una solución acuosa del ácido cítrico 1 M (2 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con  $Na_2CO_3$  sat. acuoso (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó adicionalmente con ácido cítrico acuoso (50 mL, 0.5 M),  $Na_2CO_3$  sat. acuoso (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se filtró a través de un separador de fase y se trató con sílice (10 g) durante 10 min. La mezcla se filtró y la sílice se lavó con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se evaporó para dar un aceite de color marrón oscuro (11 g). El residuo se purificó por cromatografía instantánea automatizada en una columna Biotage® KP-SIL de 340 g. Se usó un gradiente de 5% a 40% de EtOAc en heptano sobre 5 CV como fase móvil. El producto se recogió usando la longitud de onda 254/280 nm. El compuesto base (10.4 g, 76%) se obtuvo como un aceite de color amarillo claro.
- 30  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.29 (t, 3H), 2.53 (d, 2H), 3.78 - 3.87 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 3H), 4.47 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H).
- 35 MS m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>.
- Intermedio 27a y 27b
- 40 [(3R y 3S)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo
- Los enantiómeros de 2-(7-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)acetato de etilo (intermedio 27, 13.73 g, 45.75 mmol) se separaron por separación quiral, usando una columna ChiralPak AD (20  $\mu$ m, 250 x 50 mm) con una fase móvil de EtOH/TEA 100/0.1 a 20 °C, con un flujo de 120 mL/min y detección a 280 nm.
- Intermedio 27a, Método A
- 45 [(3S)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo
- El primer compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el compuesto base (4.2 g, 30.6%, 99.9% ee).
- $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.29 (t, 3H), 2.53 (d, 2H), 3.78 - 3.86 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 3H), 4.47 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H).

Rotación óptica  $[\alpha]_D^{20} = -56.5^\circ$  (ACN, c=1).

Intermedio 27b, Método A

[(3R)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo

El segundo compuesto eluido se recogió y se evaporó para dar el compuesto base (6.6g, 33.5%, 99.4% ee).

- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (t, 3H), 2.53 (d, 2H), 3.78 - 3.86 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 3H), 4.47 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H).

Rotación óptica  $[\alpha]_D^{20} = +56.6^\circ$  (ACN, c=1).

- 10 Las configuraciones absolutas del Intermedio 27a y 27b se determinaron registrando y comparando VCD para los dos enantiómeros con los calculados para los ésteres metílicos correspondientes (para reducir el número de conformaciones computacionales). El intermedio 27a (16.9 mg) se disolvió en 170  $\mu\text{L}$  de  $\text{CDCl}_3$ . El intermedio 27b (14.9 mg) se disolvió en 150  $\mu\text{L}$  de  $\text{CDCl}_3$ . Las soluciones se transfirieron a células BaF2 de 0.100 mm y los espectros de VCD se adquirieron durante siete horas cada uno en un instrumento BioTools ChiralIR equipado con una fuente dual y un modulador fotoelástico dual. La resolución fue de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

- 15 Se realizó una búsqueda mecánica de Monte Carlo de geometrías de baja energía para estructuras ligeramente truncadas (se usó éster metílico en lugar de éster etílico) de los dos enantiómeros, R y S. Las estructuras usadas para las simulaciones se muestran en la figura 3. Se usó MacroModel dentro de la interfaz gráfica Maestro (Schrödinger Inc.) para generar las coordenadas de inicio para los conformadores. Todos los conformadores dentro de 5 kcal/mol del conformador de energía más baja se usaron como puntos de partida para las minimizaciones de la teoría funcional de la densidad (DFT) dentro de Gaussian09. Se determinaron las estructuras optimizadas, las frecuencias/intensidades de vibración armónica, las fuerzas de rotación de VCD y las energías libres en STP (incluidas las energías de punto cero) para cada conformador. En estos cálculos, se usaron el B3LYP funcional y el conjunto de bases 6-31G\*. Las simulaciones de los espectros de infrarrojos y VCD para cada conformación se generaron usando un programa construido internamente para ajustar las formas de las líneas de Lorentzian (ancho de línea 12  $\text{cm}^{-1}$ ) a los espectros computados, lo que permite comparaciones directas entre los espectros simulados y experimentales. Los espectros experimentales de las dos muestras se compararon con los espectros simulados de los dos enantiómeros de éster metílico. La concordancia entre los espectros experimental y simulado fue buena y el Intermedio 27a se puede asignar sin ambigüedad como el enantiómero S y el Intermedio 27b como el isómero R.

Intermedio 27a, Método A

[(3S)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo

- 30 Los enantiómeros del ejemplo 27 (1.6 g, 5.3 mmol) se separaron por separación quiral, usando un Chiralpak ADH (5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm) con una fase móvil de MeOH al 40% en  $\text{CO}_2$ , a 85 bar a 35 bar.  $^\circ\text{C}$ , con un flujo de 47 mL/min (40 g/mL) y detección a 254 nm.

El segundo compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el isómero 2 del compuesto base (277 mg, 17.3%, 99.3% ee).

- 35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.27 (3H, t), 2.47-2.61 (2H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 3.93 (1H, dd), 4.14-4.21 (3H, m), 6.53 (1H, d), 6.79-6.83 (2H, m).

MS m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 27a, Método B

[(3S)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo

- 40 Se añadió  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (2.4 g, 6.63mmol) a (2E o 2Z)-(7-bromo-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ilideno)acetato de etilo (intermedio 25, 47.5 g, 160 mmol) en EtOH (grado de HPLC, 500 mL) a rt en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se evacuó y se rellenó con nitrógeno varias veces antes de que se añada (S,S)[Ph-BPE Rh COD]BF<sub>4</sub> (900 mg, 0.112 mmol). La mezcla resultante se evacuó y se rellenó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó a 60  $^\circ\text{C}$ , durante 16 h en hidrógeno (15 bar). Después de enfriar a temperatura ambiente, se liberó la presión. El solvente orgánico se eliminó por evaporación. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea (material C18) con un gradiente de eluyente del 10% al 60% de MeCN en agua (que contiene 0.1% de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ). La fracción pura se agrupó y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto base (44 g, 92% de rendimiento, ee 100% (análisis SFC usando Chiralpak IC-3 (0.46 x 10 cm, 3 mm); eluyente, MeOH (0.15 DEA)/ $\text{CO}_2$  40/60)) como un sólido.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.27 (3H, t), 2.47-2.61 (2H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 3.93 (1H, dd), 4.14-4.21 (3H, m), 6.53 (1H, d), 6.79-6.83 (2H, m).

MS m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 28

5 {7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo

Se añadieron TEA (0.737 mL, 5.32 mmol) y T3P (50% en peso en EtOAc, 2.372 mL, 3.99 mmol) a una solución de (7-bromo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)acetato de etilo (intermedio 27, 399 mg, 1.33 mmol) y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (308 mg, 1.60 mmol) en EtOAc (7 mL). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C, durante 2 h. Se añadió T3P adicional (50% en peso en EtOAc, 1.2 mL, 2.02 mmol) y TEA (0.3 mL, 2.16 mmol) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150 °C, durante otras 2 h. Se añadió EtOAc (50 mL) y la mezcla se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. acuoso (2 x 30 mL), HCl (30 mL, 0,5 M) y salmuera, se secó a través de un separador de fase y se evaporó. El compuesto se purificó por HPLC preparativa (columna Kromasil C8 (10  $\mu\text{m}$  250 x 50 ID mm) usando un gradiente de 35-75% de ACN en solución reguladora  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{FA}$  95/5/0.2 durante 20 minutos con un flujo de 100 mL/min, detección UV a 254/280 nm). El compuesto base (366 mg, 58%) se obtuvo después de la eliminación de los solventes a vacío.

MS m/z 475 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 28a, Método A

2-[(3S)-7-bromo-4-(3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-6-carbonil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo

En un matraz de 3 bocas de 250 mL, se suspendieron [(3S)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo (intermedio 27a, 4.2 g, 14.0 mmol) y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-carboxílico (2.73 g, 14.1 mmol) en acetato de butilo (40 mL). Se añadió DIPEA (7.31 mL, 42.0 mmol) seguido de T3P (50% en BuOAc) (17.8 g, 28.0 mmol). La reacción se calentó en un bloque de alúmina durante 7 horas a 117 °C (temperatura de reacción interna, el bloque de calentamiento se ajustó a 135 °C). La reacción se dejó enfriar a rt, durante la noche. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. acuoso (100 + 30 mL), ácido cítrico 1 M aq (50 mL), HCl 1 M (50 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto como un aceite de color rojo y espumoso. El residuo se purificó por cromatografía instantánea automatizada en una columna Biotage® KP-SIL de 340 g. Se usó un gradiente de 30% a 75% de EtOAc en heptano sobre 5 CV como fase móvil. El producto se recogió usando las longitudes de onda 254/280 nm. El compuesto base (4.23 g, 63.6%) se obtuvo como un sólido espumoso.

30  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (t, 3H), 2.54 - 2.7 (m, 2H), 4.14 - 4.22 (m, 2H), 4.31 (dd, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.66 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.08 - 7.14 (m, 2H), 8.51 (s, 1H).

MS m/z 475 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 28a, Método B

35 2-[(3S)-7-bromo-4-(3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-6-carbonil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo

Se añadió DIPEA (46.4 g, 360 mmol) a [(3S)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo (intermedio 27a, 36 g, 120 mmol), ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-carboxílico (28 g, 144 mmol) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano 2,4,6-trioxido (solución al 50% en EtOAc) (152.6 g, 240 mmol) en acetato de butilo (100 mL) a rt. La suspensión resultante se agitó a 140 °C, durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (700 mL) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (500 mL), HCl 1 M (500 mL) y salmuera (500 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice, con un gradiente de eluyente del 5% al 20% de EtOAc en PE. La fracción pura se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto base (33 g, 58%) como un sólido de color blanco crema.

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, t), 2.56-2.64 (2H, m), 4.16 (2H, q), 4.30 (1H, dd), 4.52 (1H, d), 4.66 (2H, s), 5.11 (1H, t), 6.61 (1H, d), 6.79 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 7.03 (1H, dd), 7.11 (2H, dd), 8.90 (1H, brs).

MS m/z 475 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 29

ácido {7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il} acético

- 5 Se añadió LiOH (55.3 mg, 2.31 mmol) disuelto en agua (3 mL) a una solución de {7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo (intermedio 28, 366 mg, 0.77 mmol) en THF (6.0 mL). La mezcla se agitó a rt, durante 1.5 h. Se añadió EtOAc (40 mL) seguido de HCl 1 M (3.1 mL, 3.1 mmol) y agua (20 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar el compuesto base en bruto (372 mg, 108%) como un sólido.

MS m/z 447 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 29a

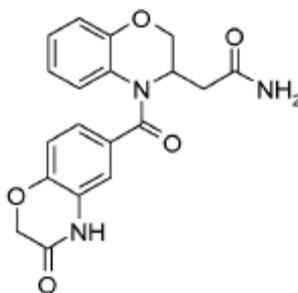
ácido { (3, S)-7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il} acético

- 10 El 2-[(3S)-7-bromo-4-(3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-6-carbonil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo (intermedio 28a, 173 mg, 0.37 mmol) se disolvió en THF (1.5 mL). Se añadió hidróxido de litio (52.5 mg, 2.19 mmol) disuelto en agua (1.50 mL). La reacción se agitó a rt, durante 2 h antes de la adición de EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con HCl (1 M, 30 mL) y salmuera (30 mL). Se seca a través de un separador de fase y se evapora bajo presión reducida. El compuesto base (160 mg, 98%) se obtuvo en bruto y se usó sin purificación adicional.
- 15 MS m/z 447.0 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

2-{4-[(3-Oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida

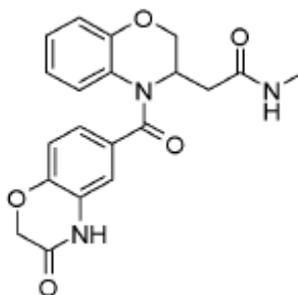


- 20 Se añadió cloroformiato de etilo (0.038 mL, 0.39 mmol) a rt a una solución del ácido {4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il} acético (intermedio 5, 132 mg, 0.36 mmol) y TEA (0.150 mL, 1.08 mmol) en THF seco (8 mL). Después de unos pocos segundos, se formó un precipitado turbio. Después de 30 minutos, se añadió solución de hidróxido de amonio (1 mL, 26% de NH<sub>3</sub>) y se continuó la agitación durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en DCM (15 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat.
- 25 acuoso (10 mL) usando un separador de fase. Cuando las fases se separaron, el producto precipitó de la fase orgánica. La fase orgánica se concentró dando el compuesto base (112 mg, 85%) como un sólido de color blanco. Una pequeña parte del producto (30 mg) se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna Sunfire C18 (5 μm 150 x 19 ID mm) usando un gradiente de 5 a 95% de ACN en 0.1 M FA a pH 3) para obtener el compuesto base (16 mg, 53.3% basado en la muestra retirada de 30 mg).
- 30 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.34 - 2.47 (m, 2H), 4.2 - 4.36 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.71 - 4.84 (m, 1H), 6.72 - 6.78 (m, 1H), 6.92 - 7.14 (m, 7H), 7.42 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

HRMS calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>]: 368.1246; encontrado: 368.12438 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2, Método A

N-Metil-2-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida



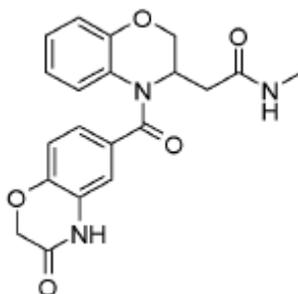
5 Una solución del ácido {4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il} acético (intermedio 5, 50 mg, 0.14 mmol), metanamina (0.339 mL, 0.68 mmol, solución 2 M en THF), y TEA (0.056 mL, 0.41 mmol) en DMF (1 mL) se trató con un T3P (50% en peso en EtOAc, 0.161 mL, 0.27 mmol) a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt, durante la noche y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Xbridge C18 (5  $\mu$ m 150 x 19 ID mm), un gradiente de 5-95% de ACN en una solución reguladora H<sub>2</sub>O/ACN/NH<sub>3</sub> 95/5/0.2) para dar el compuesto base (40.0 mg, 77%).

10 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.36 - 2.39 (m, 2H), 2.55 (d, 3H), 4.12 - 4.31 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.68 - 4.87 (m, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.89 - 6.95 (m, 2H), 6.97 - 7.02 (m, 2H), 7.02 - 7.06 (m, 1H), 7.07 - 7.1 (m, 1H), 7.79 - 7.94 (m, 1H), 10.81 (s, 1H).

HRMS calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>]: 382.1403; encontrado: 382.1413.

### Ejemplo 2, Método B

N-Metil-2-[4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetamida



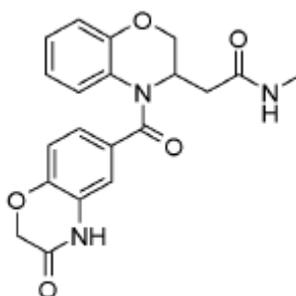
15 Se añadió metilamina (375 mL) lentamente en una solución de metil-2-[4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato (intermedio 3, 12.5 g, 32.7 mmol) en MeOH (750 mL) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt, durante 16 h. El solvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó por recristalización en MeOH para proporcionar el compuesto base (12.0 g, 96%) como un sólido de color blanco. Este material se combinó con tres lotes preparados como antes para producir 5.0 g, 10.3 g y 12.0 g del compuesto base a partir de 5.28 g, 10.68 g y 12.5 g del Intermedio 3. El lote combinado se suspendió en 40 mL de MeOH y se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío para producir 35.7 g del compuesto base.

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.39 (2H, d), 2.56 (3H, d), 4.25 (2H, s), 4.65 (2H, s), 4.77 (1H, t), 6.75 (1H, ddd), 6.91-7.10 (6H, m), 7.89 (1H, q), 10.78 (1H, s).

25 MS m/z 382 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 2, Método C

N-Metil-2-[4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetamida



- 5 Se añadió lentamente metilamina (370 mL) a una solución de {4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonyl]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo (intermedio 4, 10.7 g, 26.9 mmol) en MeOH (640 mL) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt, durante 16 h. El solvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó por recristalización en MeOH para proporcionar el compuesto base (10.3 g, 100%) como un polvo de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.39 (2H, d), 2.56 (3H, d), 4.25 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.77 (1H, t), 6.75 (1H, ddd), 6.91-7.10 (6H, m), 7.89 (1H, q), 10.83 (1H, s).

MS m/z 382 (M+H) $^+$ .

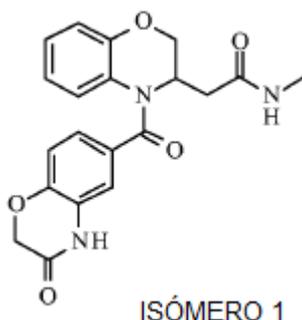
#### 10 Ejemplo 2a y 2b, Método D

*N*-Metil-2-{3*S* y 3*R*}-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonyl]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida

- 15 Los enantiómeros del ejemplo 2 (23 mg, 0.06 mmol) se separaron mediante separación quiral, usando una columna ReproSil (8  $\mu\text{m}$ , 250 x 30 mm) con una fase móvil de 30% de EtOH en CO $_2$ , a 150 bar a 40  $^\circ\text{C}$ , con un flujo de 80 mL/min y detección a 250 nm.

#### Ejemplo 2a, Método D

- 20 *N*-Metil-2-{3*S* o 3*R*}-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonyl]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida



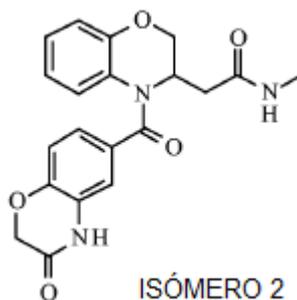
El primer compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el isómero 1 del compuesto base (11 mg, 43.5%, 99.4% ee).

- 25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  2.35 - 2.59 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.03 (t, 1H), 6.68 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.87 - 6.96 (m, 2H), 6.97 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 7.08 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H).

HRMS calculado para [C $_{20}$ H $_{19}$ N $_3$ O $_5$  + H $^+$ ]: 382.1403; encontrado: 382.1406.

#### Ejemplo 2b, Método D

- 30 *N*-Metil-2-{3*S* o 3*R*}-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonyl]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida



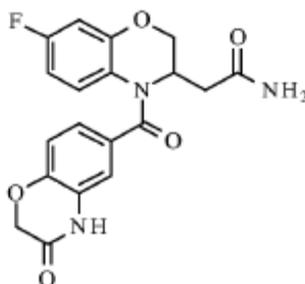
El segundo compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el isómero 2 del compuesto base (10 mg, 47.8%, 99.7% ee).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.42 - 2.59 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.03 (t, 1H), 6.63 - 6.71 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.88 - 6.97 (m, 2H), 6.97 - 7.03 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H).

HRMS calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>]: 382.1403; encontrado: 382.1387.

### Ejemplo 3

2-{7-Fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida



10 Se suspendió el ácido {7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il} acético (intermedio 15, 293 mg, 0.76 mmol) en DCM (10 mL). Se añadió TEA (0.631 mL, 4.55 mmol) y PyBOP (520 mg, 1.00 mmol). Se añadió clorhidrato de amoníaco (0.162 mL, 4.55 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La suspensión se diluyó con DCM, agua y HCl 3.8 M (aq). La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae una vez con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con NaHCO<sub>3</sub> sat. acuoso y salmuera, se filtra a través de un separador de fase y se concentra. El aceite restante se purificó por HPLC preparativa (columna Kromasil C8 (10 μm 250 x 50 ID mm), usando un gradiente de 10-50% de ACN en solución reguladora H<sub>2</sub>O/ACN/FA 95/5/0.2 durante 20 minutos con un flujo de 100 mL/min, detección UV a 227/254 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío y finalmente se liofilizaron para dar el compuesto base (165 mg, 56.5%) como un sólido de color blanco.

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.37 - 2.41 (m, 2H), 4.24 - 4.31 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.72 - 4.78 (m, 1H), 6.65 (td, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.93 - 6.99 (m, 2H), 7.05 - 7.14 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

MS m/z 386.5 (M+H)<sup>+</sup>.

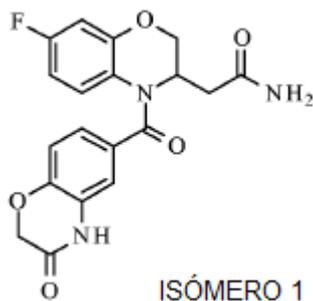
### Ejemplo 3a y 3b

25 2 - {(3S y 3R) -7-Fluoro-4 - [(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il) carbonil] -3,4-dihidro-2H 1,4-benzoxazin-3-il} acetamida

Los enantiómeros del ejemplo 3 (165 mg, 0.43 mmol) se separaron mediante separación quiral, usando una columna ChiralPak OJ (5 μm, 250 x 30 mm) con una fase móvil de 30% de EtOH en CO<sub>2</sub>, 175 bar a 40 °C, con un flujo de 80 mL/min y detección a 290 nm.

### Ejemplo 3a

30 2-{{(3S o 3R)-7-Fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida



El primer compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el isómero 1 del compuesto base (74 mg, 44.8%, 99.9% ee).

Rotación óptica  $[\alpha]_D^{20} = -103.4^\circ$  (ACN, c = 1).

- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.57 (d, 2H), 4.23 - 4.32 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.38 - 6.54 (m, 2H), 6.61 - 6.89 (m, 4H), 6.96 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 9.73 (s, 1H).

HRMS calculado para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_5 + \text{H}^+]$ : 386.1152; encontrado: 386.1158 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3b

- 10 2-((3*S* o 3*R*)-7-Fluoro-4-[(3-oxo-3A-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonyl]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)acetamida



El segundo compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el isómero 2 del compuesto base (71 mg, 43.0%, 99.7% ee).

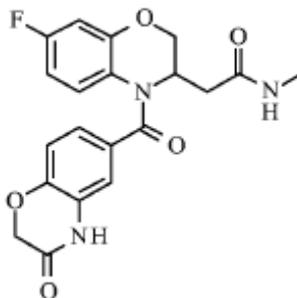
Rotación óptica  $[\alpha]_D^{20} = +108.3^\circ$  (ACN, c=1).

- 15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.57 (d, 2H), 4.25 - 4.32 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.04 - 5.13 (m, 1H), 6.37 - 6.49 (m, 2H), 6.61 - 6.88 (m, 4H), 6.97 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 9.68 (s, 1H).

HRMS calculado para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_5 + \text{H}^+]$ : 386.1152; encontrado: 386.1157.

#### Ejemplo 4

- 20 2-(7-Fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonyl]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)-*N*-metilacetamida



5 Se añadió metanamina (solución 2 M en THF, 259  $\mu$ L, 0.52 mmol) a una suspensión agitada del ácido {7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il} acético (intermedio 15, 40 mg, 0.10 mmol) y TEA (43  $\mu$ L, 0.31 mmol) en EtOAc (2 mL) a rt. Se formó un precipitado espeso de color blanco. La adición de T3P (50% en peso en EtOAc, 123  $\mu$ L, 0.21 mmol) a la mezcla dio como resultado una solución de reacción clara, de color amarillo pálido. La mezcla se agitó a rt, durante la noche. Se añadió EtOAc (10 mL) y la mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. acuoso (5 mL), HCl (1 M, 5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (usando MeOH al 5% en DCM como eluyente), se disolvió en ACN/agua (aproximadamente 5 mL, 1: 4) y se liofilizó para dar el compuesto base (19 mg, 46%) como un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.38 (d, 2H), 2.56 (d, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.76 (br t, 1H), 6.65 (td, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.03 - 7.16 (m, 3H), 7.87 (q, 1H), 10.82 (s, 1H).

HRMS calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>]: 400.1309; encontrado: 400.1331.

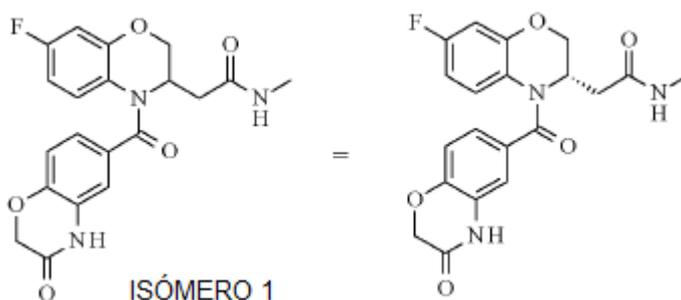
#### 15 Ejemplos 4a y 4b, Método A

2-((3S y 3R)-7-Fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)-N-metilacetamida

20 Los enantiómeros del ejemplo 4 (103 mg, 0.26 mmol) se separaron por separación quiral, usando una columna ReproSil (5  $\mu$ m, 250 x 30 mm) con una fase móvil de 30% de EtOH/DEA 100/0.5 en CO<sub>2</sub> a 175 bar y 40 °C, con un flujo de 80 g/min y detección a 260 nm.

#### Ejemplo 4a, Método A

2-((3S)-7-Fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)-N-metilacetamida



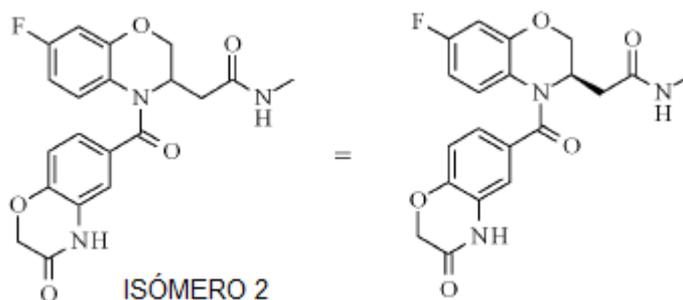
25 El primer compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el isómero 1 del compuesto base (33 mg, 32%, 99.9% de ee).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.38 (d, 2H), 2.56 (d, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.71 - 4.79 (m, 1H), 6.62 - 6.68 (m, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.03 - 7.09 (m, 2H), 7.11 (br m, 1H), 7.87 (q, 1H), 10.81 (s, 1H).

HRMS calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>]: 400.1309; encontrado: 400.1312.

#### 30 Ejemplo 4b, Método A

2-{{(3*R*)-7-Fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)-*N*-metilacetamida



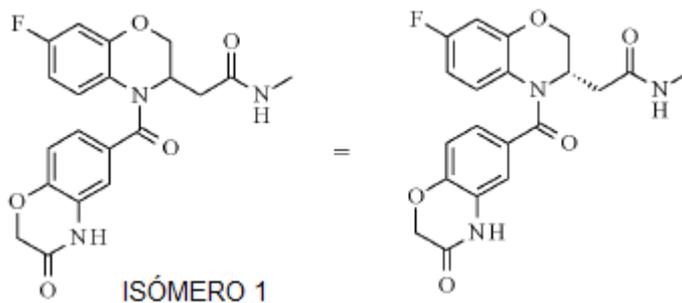
5 El segundo compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el isómero 2 del compuesto base (26 mg, 25%, 99.9% de ee).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.38 (d, 2H), 2.56 (d, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.71 - 4.8 (m, 1H), 6.65 (td, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.87 (q, 1H), 10.82 (br s, 1H).

HRMS calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>]: 400.1309; encontrado: 400.1297.

#### 10 Ejemplo 4a, Método B

2-{{(3*S*)-7-Fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)-*N*-metilacetamida



15 El {(3*S*)-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo (intermedio 14a, 1648g) se recogió en metanol (10 L). Se añadió metilamina en etanol (33% en peso, 20 eq., 7490 mL) a <30 °C. La solución resultante se agitó a rt, durante 18 h. El análisis de LCMS indicó que la reacción no estaba completa. La reacción se agitó durante 4 h más a rt, después de lo cual, la HPLC indicó que quedaba <1% de Intermedio 14a y su correspondiente éster metílico (combinado). El solvente se eliminó a vacío para dar el producto en bruto como un sólido de color canela (1719.2 g). Esto se combinó con 376 g de producto en bruto de otro lote y el producto en bruto combinado (2095 g) se recogió en IPA (20950 mL) y se calentó a reflujo. No se obtuvo una solución. Se tomaron muestras de la suspensión y la muestra se enfrió y se filtró para el análisis de XRPD. Esto indicó que el producto era de la forma deseada (tipo 2). El análisis por HPLC del material filtrado indicó una pureza del 99.2% confirmando que la purificación había sido exitosa. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con IPA (3 x 2 L) y se secó. El secado adicional en un horno de vacío a 60 °C produjo el producto base como un sólido de color blanco crema (1632.5 g). La <sup>1</sup>H RMN indicó una pureza de > 95% (0.18% de IPA residual). Este material se combinó con el producto de otra recristalización a pequeña escala (250 g de producto en bruto de entrada) para obtener un total de 1820.7 g del compuesto base.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.31 - 2.42 (m, 2H), 2.55 (d, 3H), 4.25 (d, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.68 - 4.8 (m, 1H), 6.64 (td, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.04 - 7.07 (m, 2H), 7.09 (br s, 1H), 7.77 - 7.97 (m, 1H), 10.80 (s, 1H).

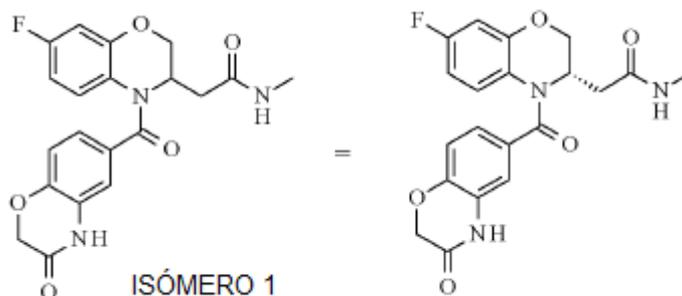
30 HRMS calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>]: 400.1309; encontrado: 400.1294.

Se encontró que el residuo sólido era cristalino por XRPD y en la figura 1 se muestra un difractograma típico. Las posiciones de los picos característicos se enumeran a continuación.

Patrón XRPD 2-Theta (°) 5.6 (s), 7.4 (vs), 9.3 (vs), 13.5 (vs), 14.8 (vs), 15.8 (vs), 16.9 (s), 18.6 (vs), 22.3 (vs), 22.6 (vs).

#### Ejemplo 4a, Método C

5 2-[(3S)-7-Fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]-N-metilacetamida



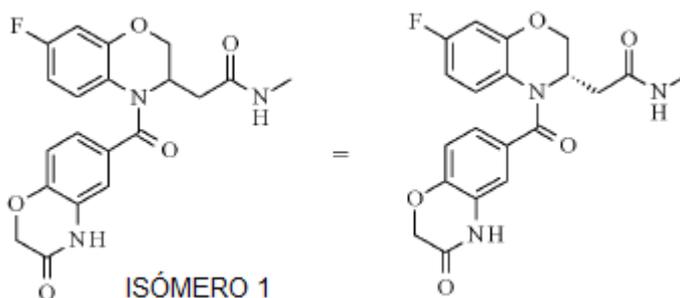
10 El ácido 3-Oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (9.58 g, 48.0 mmol) se suspendió con agitación en acetato de n-butilo (48 mL). Se añadió T3P en acetato de etilo (52.5 mL, 87.5 mmol, 50.0% p/p) seguido de DIPEA (3.82 mL, 21,9 mmol). La suspensión resultante se calentó a 80 °C, durante la noche. Se añadió 2-[(3S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]-N-metilacetamida (intermedio 13, 10.0 g, 43.7 mmol) en porciones aproximadamente 90 min y luego se mantuvo a 80 °C, durante la noche. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se agitó a 40 °C. La fase orgánica se recogió y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (100 mL, 5.25% p/p) a 40 °C. La fase orgánica se enfrió a 10 °C y se agitó durante una noche. Se añadió isopropanol (100 mL) y el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío a 40 °C. El compuesto base se obtuvo como un sólido de color blanco crema (9.29 g, 22.3 mmol, 95.7% p/p, ee 98.4%, rendimiento del 50.9%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.40 (d, 2 H) 2.57 (d, 3 H) 4.27 (s, 2 H) 4.66 (s, 2 H) 4.71 - 4.83 (m, 1 H) 6.66 (dt, 1 H) 6.84 (dd, 1 H) 6.96 (d, 1 H) 7.04 - 7.19 (m, 3 H) 7.90 (d, 1 H) 10.86 (s, 1 H).

LCMS (Agilent LC/MSD SL) calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>]: 400.130; encontrado: 400.200.

#### Ejemplo 4a, Método D

20 2-[(3S)-7-Fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]-N-metilacetamida

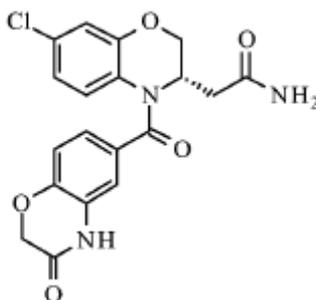


25 Se cargó el ácido 3-Oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (2.219 kg, 11.44 mol; 99.6% en masa) en un recipiente revestido de vidrio de 100 L seguido de tolueno (9 L). Se cargó [(3S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo (intermedio 10a, 2.970 kg, 10.39 mol, 83.7 % en masa) y la mezcla se agitó a 20 °C. Una solución de T3P en 2-MeTHF (11.6 L, 20.8 mol, 55.7% en masa) se cargó luego en el recipiente dentro de 5 minutos. Se cargaron tolueno (3.1 L), piridina (2.5 L) y tolueno (3 L) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C, durante 20 h, luego se enfrió a 20 °C y se mantuvo durante 3 días. La mezcla se calentó a 50 °C y se lavó con agua (15 L). La fase orgánica se retuvo y la fase acuosa separada se extrajo con tolueno (14.8 L). La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (14.8 L, 11.3 mol, 6.00% en masa) y luego agua (15 L) a 39 - 50 °C. La fase orgánica se enfrió a 21 °C, se filtró para eliminar las partículas y se lavó una pequeña cantidad del sólido recogido con tolueno (3 L). El filtrado se concentró luego a 4 volúmenes relativos por destilación a presión reducida para producir una solución de [(3S)-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il]acetato de etilo en tolueno. La fase orgánica se filtró una vez más y

se añadió una solución de metilamina (33% p/p) en etanol (13 L, 104 mol, 33.3% en masa) y la mezcla se agitó a 20 °C, durante 3 días. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida, luego se trató con 2-propanol (5 L) y se volvió a evaporar. El tratamiento con 2-propanol se repitió una vez más; se usaron 10 L para enjuagar el recipiente de 100 L y esto se añadió al producto recolectado en el recipiente del evaporador rotatorio y la mezcla se evaporó a sequedad. El sólido recogido se secó adicionalmente en un horno de vacío a presión reducida (10 mBar). El sólido seco (3.985 kg) se cargó en un recipiente limpio y seco, seguido de 2-propanol (24.5 L), la mezcla se agitó y se calentó a 80 °C, se mantuvo a 80 °C, durante 2 h, luego se enfrió a 10 °C y se mantuvo a 10-11 °C, durante 4 días y luego se filtró. La torta del producto se lavó con 2-propanol (5 L), luego se secó en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar el producto base (3.636 kg; 99.4% p/p de ensayo, 87.1% de rendimiento).

## 10 Ejemplo 5a

2-((3*S*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)acetamida



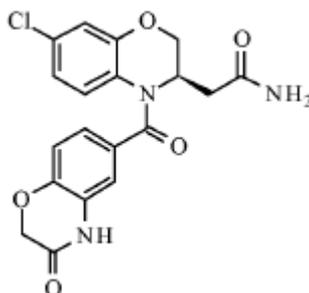
Se añadió PyBOP (127 mg, 0.24 mmol) y TEA (0.141 mL, 1.02 mmol) a una solución del ácido ((3*S*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il) acético (intermedio 22a, 82 mg, 0.20 mmol) en DCM (2 mL). A continuación, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (43.6 mg, 0.81 mmol) y la mezcla se agitó a rt, durante 1.5 h. Se añadió EtOAc (30 mL) y la mezcla se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. acuoso (30 mL), HCl (0.5 M, 20 mL) y salmuera (20 mL). El producto se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna Hilic (5 μm 250 x 30 ID mm) usando un gradiente de 10 a 45% de MeOH/DEA 100/0.5 en CO<sub>2</sub>, 120 bar, durante 6 min a 40 °C) para dar el compuesto base (42.0 mg, 51.3%).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.35 - 2.41 (m, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.93 - 7.01 (m, 2H), 7.01 - 7.12 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

HRMS calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>]: 402.0857; encontrado: 402.0840.

## Ejemplo 5b

2-((3*R*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)acetamida



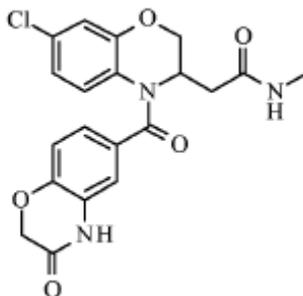
El ((3*R*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)acetato de etilo (intermedio 21b, 2.00 g, 4.64 mmol) disuelto en amoníaco (7 M en MeOH) (49.7 mL, 348.2 mmol) se selló y agitó a rt, durante 45 h. El solvente se evaporó y el residuo (616 mg de aceite de color marrón en bruto) se disolvió en DMSO y MeOH. El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna Kromasil C8 (10 μm 250 x 50 ID mm) usando un gradiente de 10-50% de ACN en solución reguladora H<sub>2</sub>O/ACN/FA 95/5/0.2, durante 20 minutos con un flujo de 100 mL/min. Los compuestos fueron detectados por UV a 253/280 nm. Las fracciones puras se agruparon y la mayor parte del ACN se evaporó. El residuo se sometió a partición entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La adición de DMSO/CAN y agua se observó un precipitado. Los solventes se eliminaron al vacío y se añadió agua al residuo y se agitó a rt, durante la noche y se filtró para dar el compuesto base en bruto según LCMS. Se aislaron 511 mg de sólidos de color blanco, rendimiento del 27.4%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.35 - 2.42 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.77 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.96 (t, 2H), 7.02 - 7.12 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

HRMS (ESI+)  $m/z$  calculado para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_5 + \text{H}^+]$ : 402.0857, encontrado 402.0864.

## 5 Ejemplo 6, Método A

2-{7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}-N-metilacetamida



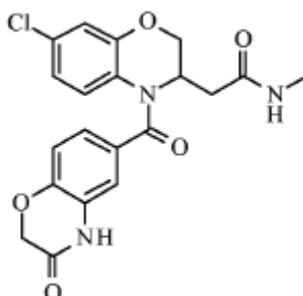
10 Una lechada de {7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo (intermedio 21, 0.39 g, 0.91 mmol) en una mezcla de MeOH (5 mL) y una solución al 33% de metanamina (15 mL, 0.91 mmol) en EtOH se agitó a rt, durante la noche dando la conversión limpia a la amida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando el compuesto base (0.370 g, 98%) como un sólido de color blanco.

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.28 - 2.41 (m, 2H), 2.56 (d, 3H), 4.21 - 4.3 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7 - 7.1 (m, 4H), 7.66 - 7.93 (m, 1H), 10.82 (s, 1H).

MS  $m/z$  416 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 6, Método B

2-{7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}-N-metilacetamida



20 Una mezcla del ácido 2-(7-cloro-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-carbonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il) acético (intermedio 22, 38 mg, 0.09 mmol), metanamina (0.236 mL, 0.47 mmol) (solución 2 M en THF), y TEA (0.039 mL, 0.28 mmol) en EtOAc (2 mL) se trató con T3P (50% en peso en EtOAc, 0.112 mL, 0.19 mmol) a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt, durante la noche y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Kromasil C8 (10  $\mu\text{m}$  250 x 20 ID mm), usando un gradiente de 20-60% de ACN en solución reguladora  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{FA}$  95/5/0.2, durante 20 min con un flujo de 19 mL/min, detección UV a 240 nm). La liofilización dio el compuesto base (24 mg, 61%) como un polvo de color blanco.

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.34 - 2.4 (m, 2H), 2.54 (d, 3H), 4.21 - 4.32 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.01 - 7.1 (m, 4H), 7.78 - 7.97 (m, 1H), 10.82 (s, 1H).

30 HRMS calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_5 + \text{H}^+]$ : 416.1013; encontrado: 416.1007.

## Ejemplo 6a y 6b, Método A

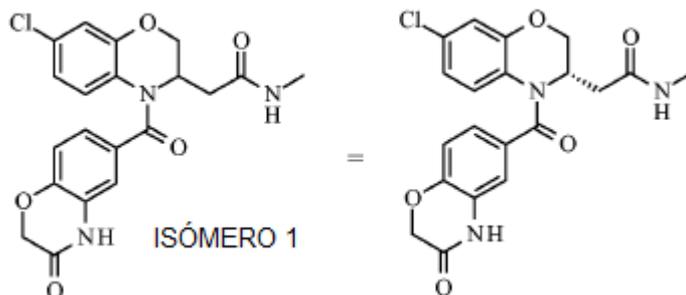
2-((3*S* y 3*R*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)-*N*-metilacetamida

Los enantiómeros del ejemplo 6 (0.45 g, 1.08 mmol) se separaron por separación quiral, usando una columna ChiralPak AD (5  $\mu$ m, 250 x 30 mm) con una fase móvil de 30% de iPrOH en CO<sub>2</sub>, 120 bar a 40 °C, con un flujo de 120 mL/min y detección a 254 nm.

5

#### Ejemplo 6a, Método A

2-((3*S*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)-*N*-metilacetamida



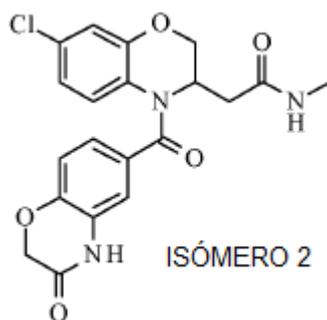
10 El primer compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el isómero 1 del compuesto base (215 mg, 48%, 99.9% de ee).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  2.42 - 2.52 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.01 (t, 1H), 6.65 - 6.76 dd, 1H), 6.81 - 6.92 (m, 1H), 6.92 - 6.98 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H).

HRMS calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>]: 416.1013; encontrado: 416.1026.

#### 15 Ejemplo 6b, Método A

2-((3*R*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)-*N*-metilacetamida



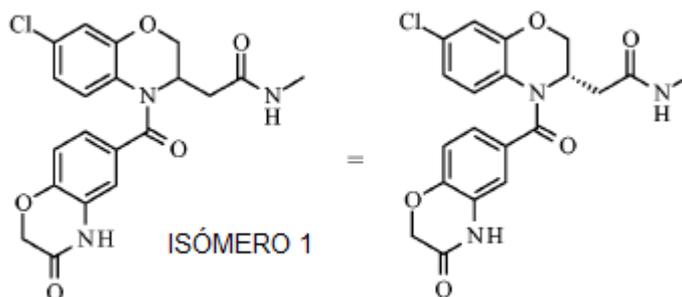
20 El segundo compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el isómero 2 del compuesto base (198 mg, 44%, 97.3% de ee).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  2.30 - 2.57 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 4.32 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 5.02 (t, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.83 - 6.93 (m, 1H), 6.95 - 7.00 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H).

HRMS calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>]: 416.1013; encontrado: 416.1024.

#### Ejemplo 6a, Método B

25 2-((3*S*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)-*N*-metilacetamida



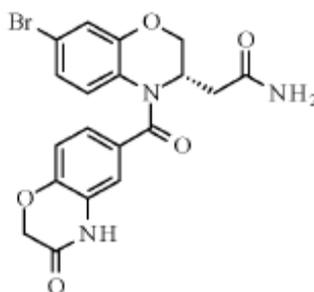
- 5 Se añadió MEA (solución al 30% en EtOH, 175 g, 1,86 mol) a una solución de {(3*S*)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}acetato de etilo (intermedio 21a, 40 g, 92.8 mmol) en MeOH (100 mL). La solución resultante se agitó a rt, durante 24 h. La mezcla resultante se concentró por evaporación. El producto en bruto se purificó por recristalización en ACN (300 mL) para proporcionar el compuesto base (32.7 g, 85% de rendimiento, ee 100%) como un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.38 (2H, d), 2.56 (3H, d), 4.23-4.31 (2H, m), 4.65 (2H, s), 4.77 (1H, t), 6.82 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.03-7.09 (4H, m), 7.86 (1H, q), 10.71 (1H, s).

HRMS  $m/z$  calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_5 + \text{H}^+]$ : 416.1013, encontrado 416.0991.

#### 10 Ejemplo 7

2-[(3*S*)-7-Bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il]acetamida



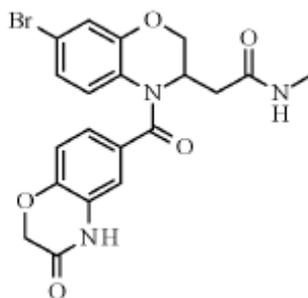
- 15 El ácido {(3*S*)-7-Bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il} acético (intermedio 29a, 160 mg, 0.36 mmol) se disolvió en DCM (3 mL). Se añadieron PyBOP (223 mg, 0.43 mmol) y TEA (0.248 mL, 1.79 mmol) seguido de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (77 mg, 1.43 mmol). La mezcla se agitó a rt, durante el fin de semana. Se añadió EtOAc (40 mL). Se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. acuoso (2 x 30 mL), HCl (0.5 M, 20 mL) y salmuera (20 mL). Se secó a través de un separador de fase y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó usando un sistema SFC2-MS y eluyendo con MeOH en una columna Waters Viridis 2-EP de 5  $\mu$  30 x 250 mm. La combinación de la fracción homogénea y la eliminación de los solventes al vacío dio el compuesto base (46.1 mg, 28.9%).

- 20  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.31 - 2.45 (m, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 6.9 - 7.04 (m, 4H), 7.08 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

HRMS (ESI+)  $m/z$  calculado para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}^+]$ : 446.0352, encontrado 446.0346.

#### Ejemplo 8

- 25 2-{7-Bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-metilacetamida



- 5 Se añadieron TEA (0.461 mL, 3.33 mmol) y T3P (50% en peso en EtOAc, 0.989 mL, 1.66 mmol) a una solución del ácido {7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonyl]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il} acético (intermedio 29, 372 mg, 0.83 mmol) en EtOAc (5 mL). La mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió metanamina en THF (1.248 mL, 2.50 mmol) y la mezcla se agitó a rt, durante 2 h. Se añadió EtOAc (50 mL) y la mezcla se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 mL), HCl (1 M, 30 mL) y salmuera (30 mL), se secó a través de un separador de fase y se evaporó. El compuesto se purificó por HPLC preparativa (columna Kromasil C8 (10 μm 250 x 50 ID mm) usando un gradiente de 15-55% de ACN en solución reguladora H<sub>2</sub>O/ACN/FA 95/5/0.2 durante 20 minutos con un flujo de 100 mL/min, detección UV a 254/280 nm) para dar el compuesto base (215 mg, 56%) como un sólido de color blanco.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.35 - 2.42 (m, 2H), 2.56 (d, 3H), 4.21 - 4.32 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.78 (t, 1H), 6.89 - 7.04 (m, 3H), 7.04 - 7.14 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 10.83 (s, 1H).

HRMS calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> +H<sup>+</sup>]: 460.0508; encontrado: 460.0506.

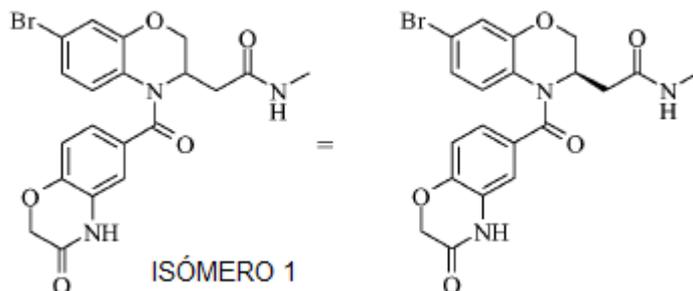
#### Ejemplo 8a y 8b, Método A

- 15 2-((3S y 3R)-7-Bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonyl]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)-N-metilacetamida

Los enantiómeros del ejemplo 8 (132 mg, 0.29 mmol) se separaron mediante separación quiral, usando una columna ChiralPak OJ (5 μm, 250 x 30 mm) con una fase móvil de MeOH al 15% en CO<sub>2</sub>, 150 bar a 40 °C, con un flujo de 80 mL/min y detección a 254 nm. Los productos se liofilizaron de t-BuOH.

#### Ejemplo 8a, Método A

- 20 2-((3R)-7-Bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonyl]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)-N-metilacetamida



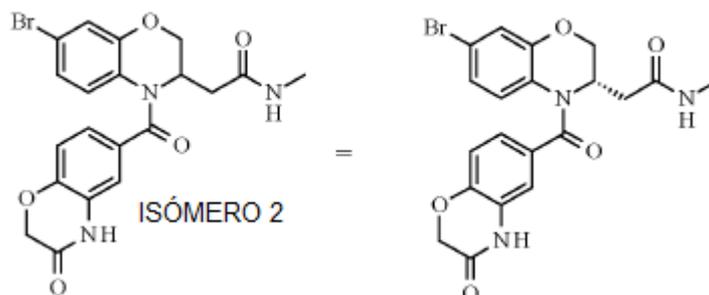
- 25 El primer compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el isómero 1 del compuesto base (53.7 mg, 40.7%, 97.2% ee).

Rotación óptica  $[\alpha]_D^{20} = -87.6^\circ$  (ACN, c=1).

HRMS calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> +H<sup>+</sup>]: 460.0508; encontrado: 460.0522.

#### Ejemplo 8b, Método A

2-((3S)-7-Bromo-4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)-N-metilacetamida



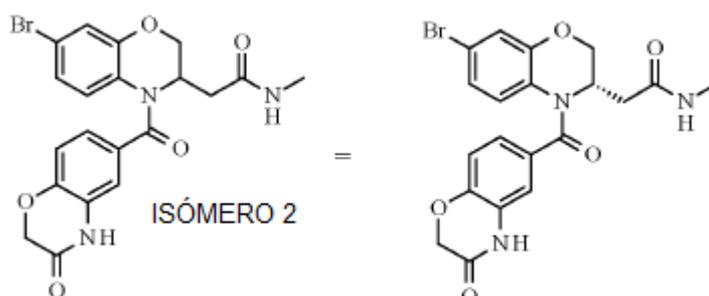
- 5 El segundo compuesto eluido se recogió y se evaporó para producir el isómero 2 del compuesto base (53.1 mg, 40.2%, 98.9% ee).

Rotación óptica  $[\alpha]_D^{20} = +92.5^\circ$  (ACN, c=1).

HRMS calculado para  $[C_{20}H_{18}BrN_3O_5 + H^+]$ : 460.0508; encontrado: 460.0535.

#### Ejemplo 8b, Método B

- 10 2-((3S)-7-Bromo-4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)-N-metilacetamida



- 15 Se añadió MEA (solución al 33% en EtOH) (53.6 g, 570 mmol) a 2-((3S)-7-bromo-4-(3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-6-carbonil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-il)acetato de etilo (intermedio 28a, 18.8 g, 39.6 mmol) en MeOH (94 mL) a rt. La solución resultante se agitó a 25 °C, durante 15 h. El solvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por recristalización en MeCN/MeOH (20: 1) para proporcionar el compuesto base (12.5 g, 69% de rendimiento, ee 100%) como un sólido de color blanco. Este lote se combinó con tres lotes preparados como anteriormente, lo que produjo 4.2 g, 17 g y 11.5 g del compuesto base a partir de 5.0 g, 16.6 g y 17.0 g de material de partida respectivamente. Los compuestos base agrupados se recristalizaron en ACN/MeOH para proporcionar 35.09 g del compuesto base.

- 20  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.38 (2H, d), 2.56 (3H, d), 4.27 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.77 (1H, t), 6.92-7.02 (3H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 7.16 (1H, d), 7.87 (1H, q), 10.83 (1H, s).

HRMS (ESI+)  $m/z$  calculado para  $[C_{20}H_{18}BrN_3O_5 + H^+]$ : 460.0508, encontrado 460.0500.

Actividad farmacológica

Los siguientes procedimientos de prueba pueden ser empleados

- 25 Unión a mineralocorticoides, prueba a

Con el fin de identificar la unión al MR LBD humano, se adaptó un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) al formato de 384 pocillos. El MR-LBD (aminoácidos T729-K985) se expresó como fusión N-terminal con la proteína de unión a la maltosa en células de insecto Hi5 mediante coinfección con baculovirus recombinantes MBP-MR LBD y

P23 y en el ensayo se usó lisado de proteína en bruto. La aldosterona tritiada se usa como ligando para generar la señal de centelleo cuando se lleva a la perla de centelleo (SPA) mediante la unión al MR LBD y la afinidad del compuesto de prueba (en valores de IC<sub>50</sub>) se define como la concentración para disminuir la unión de aldosterona tritiada al MR LBD en un 50%.

- 5 En resumen, en la prueba A1, el ensayo se realizó en formato de 384 pocillos en Tris-HCl 10 mM, pH 7.5, EDTA 0.5 mM NaMoO<sub>4</sub> 20 mM, DTT 0.1 mM y glicerol al 10% a rt. Los compuestos se probaron en una curva de respuesta de concentración de 7 (Prueba A1) o 10 (Prueba A2) que varía de 10 nM a 10 μM (Prueba A1) o de 1 nM a 37 μM (Prueba A2). Los compuestos se mancharon en el fondo de un pocillo de una PE Opti-Plate de 384 pocillos para obtener concentraciones finales de DMSO en el ensayo del 2%. Lisado MBP/MR/P23 prefabricado: mezcla de <sup>3</sup>H-aldosterona (concentración final del ensayo 7 μg/mL de lisado MBP-MR LBD/P23; aldosterona 5 nM) se añadió a la parte superior del compuesto manchado y se preincubó durante 1 hora a RT. Después de 1 h, se añadieron a la mezcla de ensayo un volumen igual de perlas de SPA anticonejo (Prueba A1) o perlas de Imagen (Prueba A2) acopladas con anti-MBP de conejo y se incubaron durante 3 horas (Prueba A1) o > 8 h (Prueba A2) a rt. La inhibición de la señal de centelleo por desplazamiento de la <sup>3</sup>H-aldosterona unida por los compuestos de prueba se mide mediante el conteo de centelleo usando un Microbeta Trilux (Wallac) (Prueba A1) o una detección mediante la cámara CCD usando un LEADseeker (PerkinElmer) (Prueba A2).

Ensayo de genes indicadores celulares de mineralocorticoides, prueba b

- 20 Para probar la potencia y la eficacia de los compuestos, se añadieron 25000 células de un lote recién descongelado de UASMR-bla HEK293 criopreservadas (Invitrogen, K1696) a cada pocillo en una placa de 384 pocillos usando un Multidrop. Las células se cultivaron en 30 μL de DMEM sin rojo fenol (Invitrogen 21063-029) que contenía suero bovino fetal extraído con carbón vegetal al 2% (Invitrogen 12676-029), penicilina/estreptomina, aminoácidos no esenciales y piruvato de sodio según el protocolo de Invitrogens incluido con las células. Tras la siembra, las placas se incubaron a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub>, durante 4 h para permitir que las células se adhieran. A partir de una placa que contiene series de dilución de compuestos en DMSO, que abarcan por lo general 10 concentraciones (concentración final de 10 μM a 0.5 nM), se añadieron 0.6 μL del compuesto por pocillo usando un pipeteador Beckman FX. Las placas se incubaron durante 30 minutos antes de la adición de aldosterona a una concentración final de 0.25 nM (Prueba B1) o 1 nM (Prueba B2). Después de la incubación de 16-20 h, se evaluó la actividad de beta-lactamasa mediante la adición de 8 μL de una solución reguladora de sustrato que contiene CCF4 preparada según el protocolo de Invitrogens incluido con las células. Las placas se dejaron durante 2 h en la oscuridad antes de medir la fluorescencia en un Pherastar FS con lectura de fondo y filtros configurados para excitación a 409 nm y recolección de emisiones a 460 y 530 nm. Después de la sustracción del fondo, se calculó la proporción de 460/530 para cada punto de ensayo y se promedió a partir de tres placas de ensayo paralelas. La inhibición al 0% se definió mediante pocillos que solo contienen aldosterona, la inhibición al 100% se definió mediante pocillos que contenían espironolactona 120 nM.

- 35 La concentración y el porcentaje de activación del compuesto de prueba se ajustan usando un modelo sigmoideo de dosis-respuesta donde la EC<sub>50</sub> se determina como la concentración del compuesto de prueba en el punto medio de la curva de dosis-respuesta. Ecuación: ajuste = (A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))) donde, A = parte inferior de la curva, B = parte superior de la curva, C = EC<sub>50</sub>, D = pendiente (coeficiente de Hill) y x = concentración del compuesto de prueba.

40 Resultados

Los compuestos de los ejemplos se ensayaron en los Pruebas A1 y A2 y B1 y B2 como se describe anteriormente. La siguiente tabla muestra los resultados de los ejemplos:

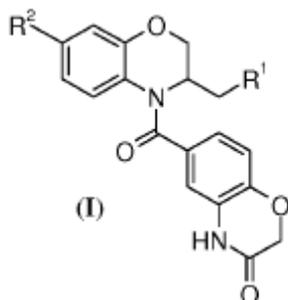
Ejemplo	Prueba A1 IC <sub>50</sub> (nM)	Prueba A2 IC <sub>50</sub> (nM)	Prueba B1 IC <sub>50</sub> (nM)	Prueba B2 IC <sub>50</sub> (nM)
1	1400	2900	2100	620
2		1800		300
2a	230		680	140
2b				5300
3	480		920	240
3a	28% a 37.5 μM			

ES 2 707 726 T3

Ejemplo	Prueba A1 IC <sub>50</sub> (nM)	Prueba A2 IC <sub>50</sub> (nM)	Prueba B1 IC <sub>50</sub> (nM)	Prueba B2 IC <sub>50</sub> (nM)
3b	270		840	140
4	180	740	760	270
4a	130	240	420	84
4b	28% a 37.5 μM		35% a 100 μM	
5a	16		56	
5b	4900		10370	
6	82	58	180	31
6a	13		74	8.4
6b	1900		4100	1100
7	9.5		45	
8	40		110	15
8a	1600		1800	640
8b	10		48	21

REIVINDICACIONES

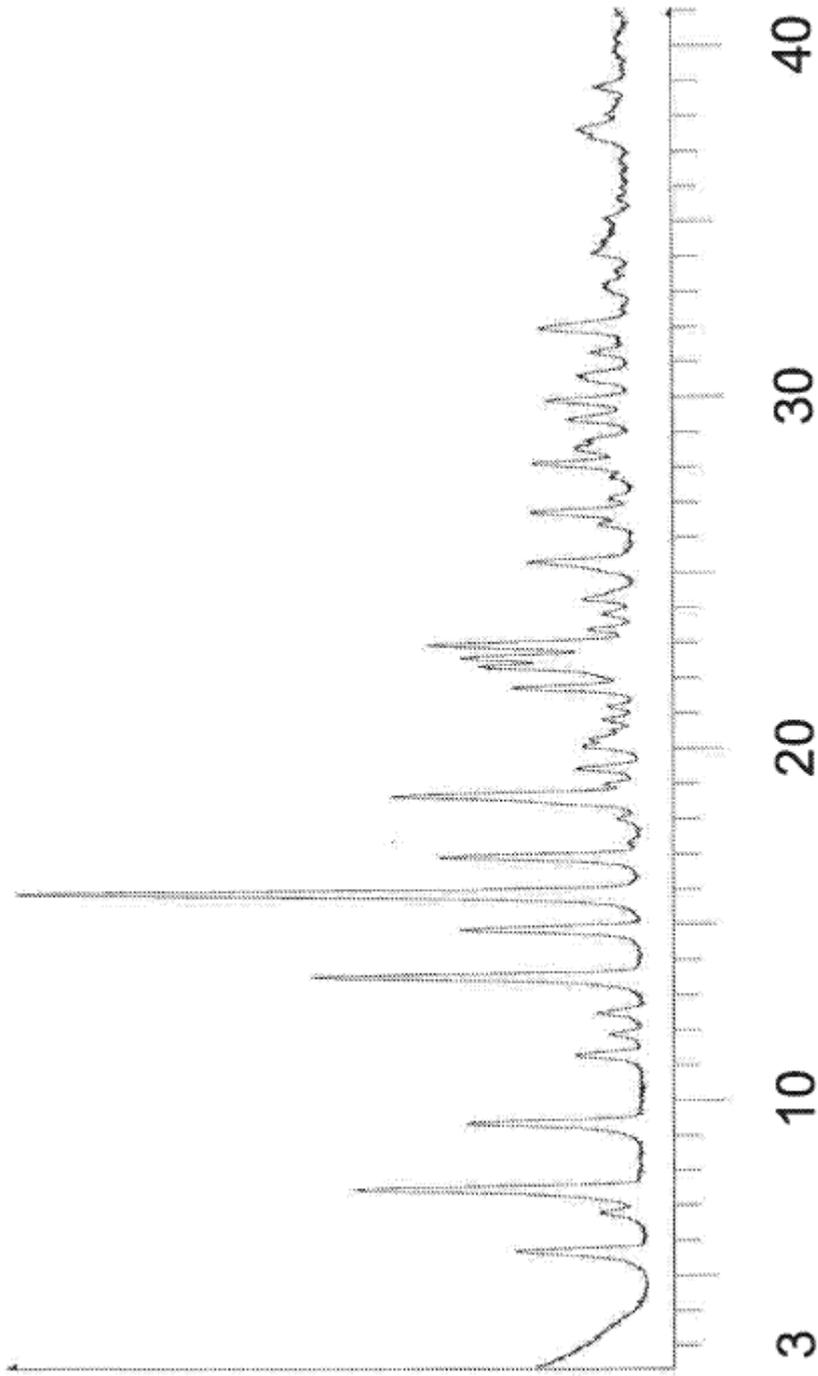
1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5  $R^1$  se selecciona de  $CONH_2$  o  $CONHCH_3$ ; y  
 $R^2$  se selecciona de H, F, Cl o Br;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  
 $R^1$  es  $CONHCH_3$ ; y
- 10  $R^2$  se selecciona de H, F, Cl o Br.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  
 $R^1$  es  $CONHCH_3$ ; y  
 $R^2$  es F.
4. Un compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona de
- 15 2-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il} acetamida;  
*N*-metil-2-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida;  
*N*-metil-2-{(3S)-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida;  
*N*-metil-2-{(3R)-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida;  
 2-{7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida;
- 20 2-{(3S)-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida;  
 2-{(3R)-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida;  
 2-{7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-  
 metilacetamida;
- 25 2-{(3S)-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-  
 metilacetamida;  
 2-{(3R)-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-  
 metilacetamida;
- 2-{7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida;  
 2-{(3S)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida;
- 30 2-{(3R)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida;  
 2-{7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}-*N*-  
 metilacetamida;

- 2-{{(3S)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}-N-metilacetamida;
- 2-{{(3R)-7-cloro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}-N-metilacetamida;
- 5 2-{{7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida;
- 2-{{(3S)-7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida;
- 2-{{(3R)-7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}acetamida;
- 2-{{7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}-N-metilacetamida;
- 10 2-{{(3S)-7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}-N-metilacetamida;
- 2-{{(3R)-7-bromo-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}-N-metilacetamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 5. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 2-{{(3S)-7-fluoro-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}-N-metilacetamida.
6. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 7. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en terapia.
8. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares.
- 25 9. Un compuesto para uso según la reivindicación 8, en el que dicha enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardíaca.
10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad renal crónica.



Escala 2-Theta

FIGURA 1