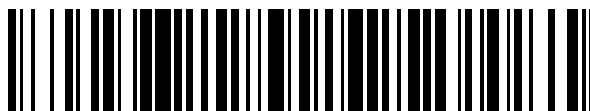


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 244**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/10** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/472** (2006.01)  
**A61K 31/4725** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**C07D 419/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2014 PCT/IB2014/067027**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15092713**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2014 E 14827868 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 3083614**

54 Título: **Reguladores de Nrf2**

30 Prioridad:

**18.12.2013 US 201361917466 P**  
**16.04.2014 US 201461980091 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.09.2020**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (50.0%)**  
**980 Great West Road, Brentford**  
**Middlesex TW8 9GS, GB y**  
**ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BOEHM, JEFFREY CHARLES;**  
**DAVIES, THOMAS GLANMOR;**  
**WOOLFORD, ALISON JO-ANNE;**  
**GRIFFITHS-JONES, CHARLOTTE MARY;**  
**WILLEMS, HENDRIKA MARIA GERARDA;**  
**NORTON, DAVID;**  
**SAXTY, GORDON;**  
**HEIGHTMAN, THOMAS DANIEL;**  
**LI, TINDY;**  
**KERNS, JEFFREY K.;**  
**DAVIS, RODERICK S. y**  
**YAN, HONGXING**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 784 244 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

Reguladores de Nrf2

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a análogos de bis-arilo, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como reguladores de Nrf2.

**Antecedentes de la invención**

El Nrf2 (factor 2 relacionado con NF-E2) es un miembro de la familia de factores de transcripción cap-n-collar (CNC) que contiene un motivo característico de cremallera de leucina básica. En condiciones basales, los niveles de Nrf2 están estrechamente controlados por el represor citosólico unido a actina, KEAP1 (proteína 1 asociada a ECH de tipo Kelch), que se une a Nrf2 y lo dirige a la ubiquitilación y degradación proteasómica a través del complejo E3-ubiquitina ligasa basado en Cul3. En condiciones de estrés oxidativo, DJ1 (PARK7) se activa y estabiliza la proteína Nrf2 al evitar que Nrf2 interactúe con KEAP1. Asimismo, la modificación de las cisteínas reactivas en KEAP1 puede causar un cambio conformacional en KEAP1 que altera la unión de Nrf2 y promueve la estabilización de Nrf2. Por tanto, los niveles de Nrf2 en el citosol son bajos en condiciones normales, pero el sistema está diseñado para responder de inmediato al estrés ambiental aumentando la actividad de Nrf2.

La actividad inadecuadamente baja de Nrf2 frente al estrés oxidativo continuo parece ser un mecanismo patológico subyacente a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Esto puede ser el resultado de un equilibrio alterado entre los reguladores Nrf2 con una falta inadecuada de reguladores positivos como DJ1, y un exceso de reguladores negativos como Keap1 y Bach1. Por lo tanto, la restauración de la actividad de Nrf2 en los pulmones de los pacientes con EPOC debería dar como resultado la reparación del desequilibrio y la mitigación de procedimientos deletéreos como la apoptosis de las células estructurales (incluidas las células alveolares epiteliales y endoteliales) y la inflamación. Los resultados de estos efectos serían una citoprotección mejorada, preservación de la estructura pulmonar y reparación estructural en la EPOC pulmonar, ralentizando así la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los moduladores de Nrf2 pueden tratar la EPOC (Boutten, A., y col. 2011. Trends Mol. Med. 17:363-371) y otras enfermedades respiratorias, incluyendo asma y fibrosis pulmonar (Cho, H. Y., y Kleeberger, S. R. 2010. Toxicol. Appl. Pharmacol. 244:43-56).

Un ejemplo de actividad inapropiadamente baja de Nrf2 se encuentra en los macrófagos pulmonares de pacientes con EPOC. Estas células tienen una fagocitosis bacteriana deteriorada en comparación con células similares de pacientes de control, y este efecto se revierte mediante la adición de activadores de Nrf2 *in vitro*. Por lo tanto, además de los efectos mencionados anteriormente, la restauración de la actividad apropiada de Nrf2 también podría rescatar las exacerbaciones de la EPOC al reducir las infecciones pulmonares. Esto lo demuestra el activador Nrf2, sulforafano, que aumenta la expresión del receptor de macrófagos con estructura colagenosa (MARCO) por macrófagos y macrófagos alveolares de EPOC de ratones expuestos a humo de cigarrillo, mejorando así en estas células la fagocitosis bacteriana (*Pseudomonas aeruginosa*, no tipificable *Haemophilus influenzae*) y la eliminación bacteriana tanto *ex vivo* como *in vivo*. (Harvey, C. J., y col. 2011. Sci. Transl. Med. 3:78ra32).

El potencial terapéutico de direccionar a Nrf2 en el pulmón no se limita a la EPOC. En su lugar, el direccionamiento de la vía Nrf2 podría proporcionar tratamientos para otras enfermedades pulmonares y respiratorias humanas que presenten componentes de estrés oxidativo tales como asma crónica y aguda, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales que incluyen, entre otras, ozono, escape gasóleo y exposiciones ocupacionales, fibrosis, infección pulmonar aguda (por ejemplo, vírica (Noah, T.L. y col. 2014. PLoS ONE 9(6): e98671), bacteriana o fúngica), infección pulmonar crónica, déficit de  $\alpha 1$  antitripsina y fibrosis quística (FQ, Chen, J. y col. 2008. PLoS One. 2008;3(10):e3367).

Una terapia que se dirige a la vía Nrf2 también tiene muchos posibles usos fuera del pulmón y del sistema respiratorio. Muchas de las enfermedades para las cuales un activador de Nrf2 puede ser útil son enfermedades autoinmunes (psoriasis, EII, EM), lo que sugiere que un activador de Nrf2 puede ser útil en enfermedades autoinmunes en general.

En la clínica, un fármaco dirigido a la vía de Nrf2 (bardoxolona metilo) ha demostrado eficacia en pacientes diabéticos con nefropatía diabética/enfermedad renal crónica (ERC) (Aleksunes, L.M., y col. 2010. J. Pharmacol. Exp. Ther. 335:2-12), aunque los ensayos de fase III con este medicamento en pacientes con la etapa más severa de ERC se terminaron. También, hay evidencia para sospechar que tal terapia sería eficaz en la lesión renal aguda inducida por sepsis, otra lesión renal aguda (LRA) (Shelton, L.M., y col. 2013. Kidney International. 84(6), 1090-1095), y enfermedad renal o la disfunción vista durante el trasplante de riñón.

En el área cardíaca, La bardoxolona metilo se encuentra actualmente bajo investigación en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y, por lo tanto, un fármaco dirigido a Nrf2 por otros mecanismos también puede ser útil en esta enfermedad. Asimismo, puede ser útil en una variedad de enfermedades cardiovasculares que incluyen, entre otras, la aterosclerosis, hipertensión e insuficiencia cardíaca (Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volumen 2013 (2013), ID del artículo 104308, 10 páginas).

Un fármaco que active la vía Nrf2 también podría ser útil para el tratamiento de varias enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer (EA), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Brain Res. 29 de Marzo de 2012; 1446:109-18. 2011.12.064. Epub 12 de enero de 2012), autismo (Singh, K., y col. 2014. Proc Natl Acad Sci USA 111(43):15550-15555.), y esclerosis múltiple (EM). Múltiples modelos *in vivo* han demostrado que los ratones Nrf2 KO (del inglés *knockout*, ratones con genes Nrf2 inactivados) son más sensibles a las agresiones neurotóxicas que sus homólogos de tipo silvestre. Tratamiento de ratas con el activador de Nrf2 *tert*-butilhidroquinona (tBHQ) redujo el daño cortical en ratas en un modelo de isquemia cerebral-reperusión, y los niveles de glutatión cortical aumentaron en ratones Nrf2 de tipo salvaje pero no en los KO después de la administración de tBHQ (Shih, A.Y., y col. 2005. J. Neurosci. 25: 10321-10335). Tecfidera™ (dimetilfumarato), que activa el Nrf2 entre otras dianas, está aprobado en los EE.UU. para tratar la esclerosis múltiple (EM) recurrente-remite. La activación de Nrf2 también puede ayudar a tratar casos de ataxia de Friedreich, en los que se ha documentado una mayor sensibilidad al estrés oxidativo y una activación de Nrf2 alterada (Paupe V., y col, 2009. PLoS One; 4(1):e4253.

Hay evidencia preclínica del papel protector específico de la vía Nrf2 en modelos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y/o cáncer de colon (Khor, T.O., y col 2008. Cancer Prev. Res. (Phila) 1:187-191).

La degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) es una causa común de pérdida de visión en personas mayores de 50 años. Fumar cigarrillos es un factor de riesgo importante para el desarrollo de DMAE no neovascular (seca) y quizás también de la DMAE neovascular (húmeda). Los hallazgos *in vitro* y en especies preclínicas apoyan la noción de que la vía de Nrf2 está involucrada en la respuesta antioxidante de las células epiteliales de la retina y en la modulación de la inflamación en modelos preclínicos de lesión ocular (Schimel, y col. 2011. Am. J. Pathol. 178:2032-2043). La distrofia corneal endotelial de Fuchs (DCEF) es una enfermedad progresiva, una enfermedad cegadora caracterizada por apoptosis de células endoteliales corneales. Es una enfermedad de envejecimiento y aumento del estrés oxidativo relacionado con bajos niveles de expresión y/o de función de Nrf2 (Bitar, M.S., y col. 2012. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 24 de agosto de 2012 vol. 53 n.º 9 5806-5813). Además, un activador de Nrf2 puede ser útil en la uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos.

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una enfermedad de depósito de grasa, inflamación y daño en el hígado que ocurre en pacientes que beben poco o nada de alcohol. En modelos preclínicos, el desarrollo de EHNA se acelera enormemente en ratones KO que carecen de Nrf2 cuando se exponen a una dieta deficiente en metionina y colina (Chowdhry S., y col. 2010. Free Rad. Biol. & Med. 48:357-371). La administración de los activadores de Nrf2 oltipraz y NK-252 en ratas con una dieta definida por L-aminoácidos con deficiencia de colina atenuó significativamente la progresión de las anomalías histológicas, especialmente la fibrosis hepática (Shimozono R. y col. 2012.

Molecular Pharmacology. 84:62-70). Otras enfermedades hepáticas que pueden ser susceptibles de modulación de Nrf2 son la enfermedad hepática inducida por toxinas (por ejemplo, la enfermedad hepática inducida por acetaminofeno), hepatitis vírica y cirrosis (Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volumen 2013 (2013), ID del artículo 763257, 9 páginas).

Estudios recientes también han comenzado a dilucidar el papel de las ROS en enfermedades de la piel como la psoriasis. Un estudio en pacientes con psoriasis mostró un aumento en los productos finales de malondialdehído y óxido nítrico en suero y una disminución en la actividad de la superóxido dismutasa en eritrocitos, de la actividad de catalasa y del estado antioxidante total que se correlacionó en cada caso con el índice de gravedad de la enfermedad (Dipali P.K., y col. Indian J Clin Biochem. Octubre de 2010; 25(4): 388-392). Asimismo, un modulador de Nrf2 puede ser útil para tratar la dermatitis/efectos tópicos de la radiación (Schafer, M. y col. 2010. Genes & Devl.24:1045-1058), y la inmunosupresión debido a la exposición a la radiación (Kim JH y col., J. Clin. Invest. 3 de febrero de 2014;124(2):730-41).

También hay datos que sugieren que un activador de Nrf2 puede ser beneficioso en la preeclampsia, una enfermedad que ocurre en el 2-5 % de los embarazos e implica hipertensión y proteinuria (Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger Volumen 196, Número 5, septiembre de 2014, páginas 268-277).

Los datos preclínicos han demostrado que los compuestos con actividad activadora de Nrf2 son mejores para revertir el daño inducido por la altitud que los compuestos sin actividad de Nrf2, utilizando modelos animales y celulares de mal de montaña agudo (Lisk C. y col., 2013, Free Radic Biol Med. Oct de 2013; 63: 264-273.)

Los documentos WO2012/067036 y WO2013/122028 desvelan análogos de bis-arilo como moduladores de NRF2 y agonistas de GPR40, respectivamente.

### **Sumario de la invención**

En un aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (Ia), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (Ia) como reguladores de Nrf2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) para tratar y prevenir afecciones asociadas con el desequilibrio de Nrf2.

5 En un aspecto adicional, la presente invención desvela un procedimiento para tratar trastornos respiratorios y no respiratorios, incluyendo EPOC, asma, fibrosis, asma crónica y aguda, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, deficiencia de  $\alpha 1$  antitripsina, fibrosis quística, enfermedades autoinmunitarias, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda (LRA), enfermedad renal o disfunción vista durante el trasplante de riñón, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson (EP),  
 10 enfermedad de Alzheimer (EA), autismo, ataxia de Friedreich (AF), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer de colon, DMAE neovascular (seca) y DMAE neovascular (húmeda), lesión ocular, distrofia corneal endotelial de Fuchs (DCEF), uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad hepática inducida por toxinas (por ejemplo, enfermedad hepática inducida por acetaminofén), hepatitis vírica, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, preeclampsia y mal de las alturas, que comprende administrar  
 15 a un ser humano que lo necesite, un compuesto de fórmula (Ia).

En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (Ia) para el tratamiento de trastornos respiratorios y no respiratorios, incluyendo EPOC, asma, fibrosis, asma crónica y aguda, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, deficiencia de  $\alpha 1$  antitripsina, fibrosis quística, enfermedades autoinmunitarias, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica,  
 20 lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda (LRA), enfermedad renal o disfunción vista durante el trasplante de riñón, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer (EA), autismo, ataxia de Friedreich (AF), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer de colon, DMAE neovascular (seca) y DMAE neovascular (húmeda), lesión ocular, distrofia corneal endotelial de Fuchs (DCEF), uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad hepática inducida por toxinas (por ejemplo, enfermedad hepática inducida por acetaminofén), hepatitis vírica, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, preeclampsia y mal de las alturas.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos respiratorios y no respiratorios, incluyendo EPOC, asma, fibrosis, asma crónica y aguda, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, deficiencia de  $\alpha 1$  antitripsina, fibrosis quística, enfermedades autoinmunitarias, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda (LRA), enfermedad renal o disfunción vista durante el trasplante de riñón, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer (EA), autismo, ataxia de Friedreich (AF), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer de colon, DMAE neovascular (seca) y DMAE neovascular (húmeda), lesión ocular, distrofia corneal endotelial de Fuchs (DCEF), uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad hepática inducida por toxinas (por ejemplo, enfermedad hepática inducida por acetaminofén), hepatitis vírica, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, preeclampsia y mal de las alturas.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios y no respiratorios, incluyendo EPOC,  
 45 asma, fibrosis, asma crónica y aguda, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, deficiencia de  $\alpha 1$  antitripsina, fibrosis quística, enfermedades autoinmunitarias, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda (LRA), enfermedad renal o disfunción vista durante el trasplante de riñón, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer (EA),  
 50 autismo, ataxia de Friedreich (AF), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer de colon, DMAE neovascular (seca) y DMAE neovascular (húmeda), lesión ocular, distrofia corneal endotelial de Fuchs (DCEF), uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad hepática inducida por toxinas (por ejemplo, enfermedad hepática inducida por acetaminofén), hepatitis vírica, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, preeclampsia y mal de las alturas.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la EPOC.

Los compuestos de fórmula (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar en combinación con uno o más agentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedad  
 60 inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo; inmunoterapia antigénica, antihistamínicos, corticoesteroides,

- (por ejemplo, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, ciclesonida, furoato de mometasona, triamcinolona, flunisolida), AINE, moduladores de leucotrienos (por ejemplo, montelukast, zafirlukast, pranlukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa, Inhibidores de IKK2, Inhibidores de p38, inhibidores de Syk, inhibidores de proteasa tales como inhibidores de elastasa, antagonistas de integrinas (por ejemplo, antagonistas de integrinas beta-2), agonistas de adenosina A2a, inhibidores de la liberación de mediadores como el cromoglicato de sodio, inhibidores de la 5-lipoxigenasa (zyflo), antagonistas de DP1, antagonistas de DP2, inhibidores delta PI3K, inhibidores de ITK, Inhibidores de LP (lisofosfatídico) o inhibidores de FLAP (proteína activadora de 5-lipoxigenasa) (por ejemplo, sodio 3-(3-(*terc*-butilito)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)encil)-5-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato), broncodilatadores (por ejemplo, antagonistas muscarínicos, agonistas beta-2), metotrexato y agentes similares; terapia con anticuerpos monoclonales como anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 y agentes similares; terapias con receptores de citocinas, por ejemplo, etanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas de antígenos (por ejemplo, interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores del receptor de quimiocinas como antagonistas de CCR3, CCR4 o CXCR2, otros agonistas o antagonistas de citocinas/quimiocinas, agonistas de TLR y agentes similares).
- 15 Los compuestos también se pueden usar en combinación con agentes para ayudar al trasplante, incluidas las ciclosporinas, tacrolimus, micofenolato de mofetilo, prednisona, azatioprina, sirolimus, daclizumab, basiliximab u OKT3.

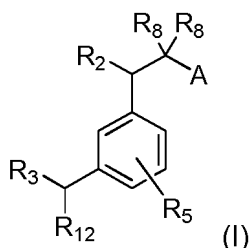
También se pueden usar en combinación con agentes para la diabetes: metformina (biguanidas), meglitinidas, sulfonilureas, inhibidores de DPP-4, tiazolidinedionas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, miméticos de amilina, miméticos de incretina, insulina.

Los compuestos pueden usarse en combinación con antihipertensivos tales como diuréticos, inhibidores de ACE, ARBS, bloqueadores de los canales de calcio y betabloqueantes.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen adicionalmente en la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la misma.

## 25 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención desvela compuestos de Fórmula (I):



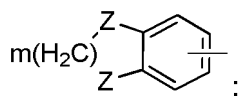
en la que:

- A es -C(O)OR<sub>1</sub> o tetrazolilo;
- 30 R<sub>1</sub> es hidrógeno, -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-(4-metil-1,3-dioxol-2-ona), -alquil C<sub>2-3</sub>-OH, alquilo C<sub>1-3</sub>, -alquil C<sub>2-5</sub>-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-morfolinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-furiilo, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-alquilo C<sub>1-5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pirrolidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperidilo o 2-oxotetrahidrofurano-3-ilo; en la que el morfolinilo y piperidilo pueden estar sustituidos por uno o dos alquilo C<sub>1-3</sub>; y el pirrolidinilo, imidazolilo y furiilo pueden estar sustituidos por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, halo y -O-alquilo C<sub>1-3</sub>;
- 35 R<sub>2</sub> es:
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre -CN, -F, -Cl, -C(O)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)CH<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -S-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, -alquil C<sub>1-3</sub>-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> y -OCF<sub>3</sub>;
  - 40 benzotriazolilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> y -alquil C<sub>2-3</sub>-NH-C(O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, o pueden sustituirse por R<sub>13</sub> y opcionalmente por uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>;
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-triazolilo, el cual puede sustituirse por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub> y -CH<sub>2</sub>-fenilo;
  - 45 -cicloalquil C<sub>3-6</sub>-triazolilo, el cual puede sustituirse por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub> y -CH<sub>2</sub>-fenilo;
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolilo, el cual puede sustituirse por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub> y -CH<sub>2</sub>-fenilo;
  - 50 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pirazolilo, el cual puede sustituirse por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub> y -CH<sub>2</sub>-fenilo;

dihidroindenilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -OCH<sub>3</sub> y =O;  
 isoindolinilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -OCH<sub>3</sub> y =O;  
 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piridilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -OCH<sub>3</sub> y =O;  
 triazolopiridilo, el cual puede estar sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -F y alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 tetrazolopiridilo, el cual puede estar sustituido por -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -F o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 10 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, el cual puede estar sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -alquil C<sub>1-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-3</sub> o -alquil C<sub>1-3</sub>-C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>;

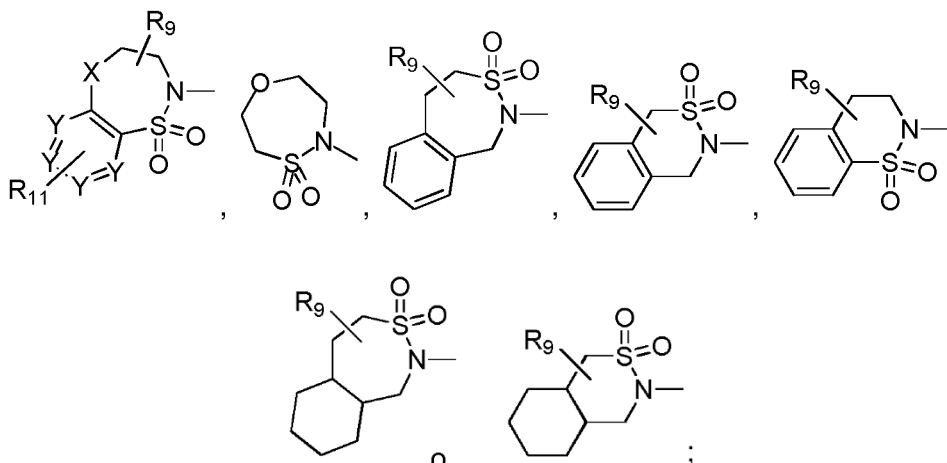
R<sub>3</sub> es R<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-N(R<sub>6</sub>)-;

R<sub>4</sub> es fenilo, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piperidilo, tetrahydro-2H-pirano, alquilo C<sub>1-3</sub> o



cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -C(O)-CH<sub>3</sub>, =O y OH; o

R<sub>3</sub> es



X es CH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub> u O;

cada Y es independientemente N o CH; con la condición de que no más de un Y sea N;

cada Z es independientemente O, CH<sub>2</sub> o NR<sub>10</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, -F, -Cl, alquilo C<sub>1-3</sub> o -CF<sub>3</sub>;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o -alquil C<sub>2-3</sub>-OH; cada R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

cada R<sub>8</sub> es independientemente hidrógeno, -NH<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que al menos un R<sub>8</sub> sea hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

cada R<sub>9</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

o R<sub>9</sub> y R<sub>13</sub> tomados juntos representan -CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;

R<sub>10</sub> es -C(O)-CH<sub>3</sub>;

R<sub>11</sub> es hidrógeno, halo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -alquil C<sub>1-3</sub>-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub> o -alquil C<sub>1-3</sub>-NH-C(O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>12</sub> es hidrógeno;

o R<sub>5</sub> y R<sub>12</sub> tomados juntos representan -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

cada R<sub>14</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o -CH<sub>2</sub>-fenilo;

cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3; y

m es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo, saturado monovalente que tiene el número especificado de átomos de miembros de carbono. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono miembros. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramificaciones. Los alquilo incluyen pero sin limitación metilo, etilo, propilo (*n*-propilo e isopropilo) y butilo (*n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo y *t*-butilo).

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monovalente saturado o insaturado que tiene el número especificado de átomos de miembros de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos miembros de carbono. Los grupos cicloalquilo insaturados tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono dentro del anillo. Los grupos cicloalquilo no son aromáticos. Cicloalquilo incluye pero sin limitación ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

Cuando se usan en el presente documento, los términos 'halógeno' y 'halo' incluyen flúor, cloro, bromo y yodo, y flúor, cloro, bromo y yodo, respectivamente.

"Sustituido" en referencia a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo miembro dentro del grupo se reemplaza con un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes definidos. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la disposición implícita de que dicha sustitución se realice de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no sufra una transformación espontánea como por reordenamiento, ciclación o eliminación y eso es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción). Cuando se afirma que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más átomos miembros (según corresponda) dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un solo átomo miembro dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen en el presente documento para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

El término "independientemente" significa que cuando se selecciona más de un sustituyente de un número de sustituyentes posibles, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Es decir, cada sustituyente se selecciona por separado del grupo completo de posibles sustituyentes indicados.

La invención también incluye varios isómeros de los compuestos de Fórmula (I) y mezclas de los mismos. "Isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en propiedades físicas y/o químicas. La diferencia estructural puede estar en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad de rotar el plano de luz polarizada (estereoisómeros). Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) contienen uno o más centros asimétricos, también denominados centros quirales, y pueden, por lo tanto, existir como enantiómeros, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas individuales, o como mezclas de los mismos. Todas estas formas isoméricas están incluidas dentro de la presente invención, que incluyen mezclas de los mismos.

Los centros quirales también pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en la Fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica, la estructura está destinada a abarcar cualquier estereoisómero y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden usarse como mezclas racémicas, mezclas enriquecidas enantioméricamente o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) los cuales contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, tal resolución puede realizarse (1) mediante la formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo estereoisómero específico, por ejemplo por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía gas-líquida o líquida en un ambiente quiral, por ejemplo, en un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la materia apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere un paso adicional para liberar la forma deseada. Como alternativa, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que, dentro del ámbito de un buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

El experto en la materia apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o tratando por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido y, por lo tanto, son capaces de formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con una base adecuada. Los ejemplos de tales bases incluyen a) hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y zinc; y b) aminas primarias, secundarias y terciarias, que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas e hidroxialquilaminas, tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y, por lo tanto, son capaces de formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos farmacéuticamente aceptables representativos incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido maleico, ácido acrílico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido fórmico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido metilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oleico, ácido laurico y similares.

Como se usa en el presente documento, la expresión "un compuesto de Fórmula (I)" o "el compuesto de Fórmula (I)" se refiere a uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). El compuesto de Fórmula (I) puede existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, puede existir en forma cristalina o no cristalina o como una mezcla de los mismos. El experto en la materia apreciará que los solvatos farmacéuticamente aceptables pueden formarse a partir de compuestos cristalinos en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden involucrar disolventes no acuosos tales como, entre otros, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina o acetato de etilo, o pueden involucrar agua como solvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente incorporado en la red cristalina se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye tales todos solvatos.

El experto en la materia apreciará además que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluidos los diversos solvatos de los mismos, pueden exhibir polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como "polimorfos". La invención incluye tales todos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetado, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas como la forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos exhiben típicamente diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que pueden usarse para identificación. El experto en la materia apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o reactivos, usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, la presión o el disolvente pueden dar lugar a polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo bajo ciertas condiciones.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados en la fórmula (I) y siguientes, pero por el hecho de 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 número de masa que generalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ .

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del ámbito de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los tritidos, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones), y los isótopos  $^{125}\text{I}$  son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único), todos útiles en imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) y los siguientes de esta invención generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente.

### Realizaciones representativas

En una realización:

A es  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_1$  o tetrazolilo;  
 $\text{R}_1$  es hidrógeno,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_7)_2$ ,  $-\text{CH}_2$ -(4-metil-1,3-dioxol-2-ona), -alquilo  $\text{C}_{2-3}$ -OH, alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , -alquilo  $\text{C}_{2-5}$ - $\text{N}(\text{R}_7)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_n$ -morfolinilo,  $-(\text{CH}_2)_n$ -furilo,  $-\text{CH}_2\text{-O-C}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-5}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n$ -imidazolilo,  $-(\text{CH}_2)_n$ -pirrolidinilo,  $-(\text{CH}_2)_n$ -piperidilo o 2-oxotetrahidrofurano-3-ilo; en la que el morfolinilo y piperidilo pueden estar sustituidos por uno o dos alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ; y el pirrolidinilo, imidazolilo y furilo pueden estar sustituidos por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , halo y  $-\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;  
 $\text{R}_2$  es:



-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre -CN, -F, -Cl, -C(O)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)CH<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -S-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, -alquil C<sub>1-3</sub>-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> y -OCF<sub>3</sub>;

5 benzotriazolilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> y -alquil C<sub>2-3</sub>-NH-C(O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, o pueden sustituirse por R<sub>13</sub> y opcionalmente por uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-triazolilo, el cual puede sustituirse por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub> y -CH<sub>2</sub>-fenilo;

10 -cicloalquil C<sub>3-6</sub>-triazolilo, el cual puede sustituirse por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub> y -CH<sub>2</sub>-fenilo;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolilo, el cual puede sustituirse por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub> y -CH<sub>2</sub>-fenilo;

15 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pirazolilo, el cual puede sustituirse por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub> y -CH<sub>2</sub>-fenilo;

dihidroindenilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -OCH<sub>3</sub> y =O;

isoindolinilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -OCH<sub>3</sub> y =O;

20 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piridilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -OCH<sub>3</sub> y =O;

triazolopiridilo, el cual puede estar sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -F y alquilo C<sub>1-3</sub>;

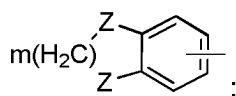
tetrazolopiridilo, el cual puede estar sustituido por -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -F o alquilo C<sub>1-3</sub>;

25 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, el cual puede estar sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>;

alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -alquil C<sub>1-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-3</sub> o -alquil C<sub>1-3</sub>-C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>;

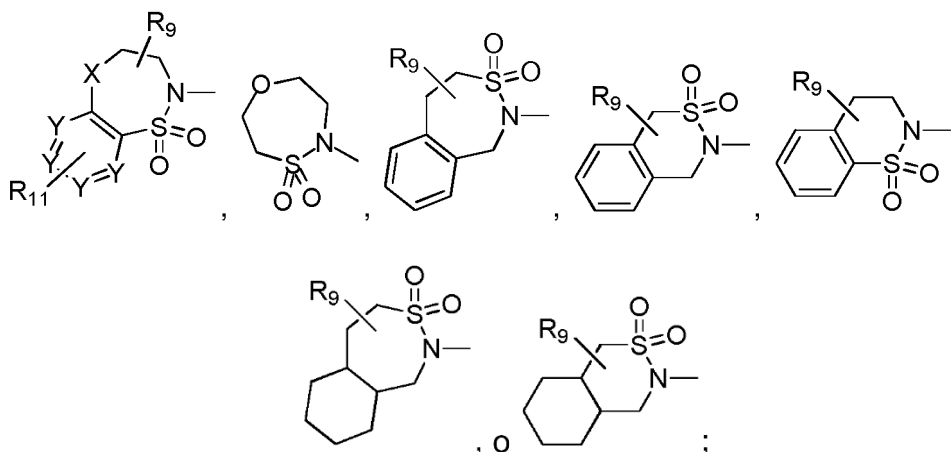
R<sub>3</sub> es R<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> es fenilo, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piperidilo, tetrahydro-2H-pirano, alquilo C<sub>1-3</sub> o



cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -C(O)-CH<sub>3</sub>, =O y OH; o

R<sub>3</sub> es



X es CH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub> u O;

cada Y es independientemente N o CH; con la condición de que no más de un Y sea N;

cada Z es independientemente O, CH<sub>2</sub> o NR<sub>10</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, -F, -Cl, alquilo C<sub>1-3</sub> o -CF<sub>3</sub>;

40 R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o -alquil C<sub>2-3</sub>-OH; cada R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

cada R<sub>8</sub> es independientemente hidrógeno, -NH<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que al menos un R<sub>8</sub> sea hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

cada R<sub>9</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

o R<sub>9</sub> y R<sub>13</sub> tomados juntos representan -CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;

R<sub>10</sub> es -C(O)-CH<sub>3</sub>;

R<sub>11</sub> es hidrógeno, halo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -alquil C<sub>1-3</sub>-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub> o -alquil C<sub>1-3</sub>-NH-C(O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>12</sub> es hidrógeno;

5 o R<sub>5</sub> y R<sub>12</sub> tomados juntos representan -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; cada R<sub>14</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o -CH<sub>2</sub>-fenilo;

cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3; y

m es 1 o 2;

En otra realización A es -C(O)OR<sub>1</sub>.

10 En otra realización R<sub>1</sub> es hidrógeno, -alquil C<sub>1-5</sub>-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-morfolinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperidinilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperidilo. En una realización específica R<sub>1</sub> es hidrógeno.

En otra realización R<sub>2</sub> es:

fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre -CN, -F, -Cl, alquilo C<sub>1-3</sub> y -O-alquilo C<sub>1-3</sub>;

15 benzotriazolilo sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>; o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-triazolilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub> o -CH<sub>2</sub>-fenilo;

En otra realización R<sub>2</sub> es:

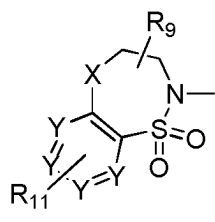
fenilo sustituido con -CN, -F, -Cl, alquilo C<sub>1-3</sub> o -O-alquilo C<sub>1-3</sub>;

20 benzotriazolilo sustituido con -O-alquilo C<sub>1-3</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub>; o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-triazolilo sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub> o -CH<sub>2</sub>-fenilo;

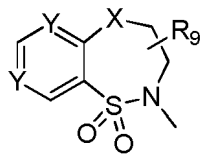
En otra realización R<sub>2</sub> es benzotriazolilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>. En otra realización R<sub>2</sub> es benzotriazolilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>. En otra realización R<sub>2</sub> es benzotriazolilo sustituido por uno o dos grupos que son cada uno independientemente metilo, etilo o metoxi. En otra realización R<sub>2</sub> es benzotriazolilo sustituido por uno o dos grupos que son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-3</sub>. En otra realización R<sub>2</sub> es benzotriazolilo sustituido por uno o dos grupos que son cada uno independientemente metilo o etilo.

25 En otra realización X es CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>) u O. En otra realización X es CH<sub>2</sub> u O. En una realización específica X es CH<sub>2</sub>. En otra realización específica X es N(CH<sub>3</sub>). En otra realización específica X es O.

30 En otra realización R<sub>3</sub> es



en la que X es CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>) u O y cada Y es independientemente N o CH, con la condición de que no más de uno de Y sea N. En otra realización R<sub>3</sub> es



35 en la que X es CH<sub>2</sub> u O y cada Y es independientemente N o CH, con la condición de que uno de Y sea CH.

En una realización específica R<sub>5</sub> es hidrógeno, -F, -Cl, metilo, etilo o -CF<sub>3</sub>. En otra realización R<sub>5</sub> es hidrógeno, -Cl, alquilo C<sub>1-3</sub> o -CF<sub>3</sub>. En una realización específica R<sub>5</sub> es -Cl, metilo o -CF<sub>3</sub>. En otra realización R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>. En una realización específica R<sub>5</sub> es metilo. En otra realización específica R<sub>5</sub> es -CF<sub>3</sub>. En otra realización específica R<sub>5</sub> es -Cl.

40 En otra realización R<sub>6</sub> es alquilo C<sub>1-3</sub>. En una realización específica R<sub>6</sub> es metilo, etilo o n-propilo. En otra realización R<sub>6</sub> es -alquil C<sub>2-3</sub>-OH. En una realización específica R<sub>6</sub> es 2-hidroxietilo.

En otra realización cada R<sub>7</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-3</sub>.

En otra realización cada R<sub>8</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>. En una realización específica cada R<sub>8</sub> es hidrógeno. En otra realización específica cada R<sub>8</sub> es metilo. En otra realización un R<sub>8</sub> es hidrógeno y el otro R<sub>8</sub> es hidrógeno, -NH<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub>. En una realización específica un R<sub>8</sub> es hidrógeno y el otro R<sub>8</sub> es hidrógeno, -NH<sub>2</sub> o metilo. En otra realización específica un R<sub>8</sub> es hidrógeno y el otro R<sub>8</sub> es -NH<sub>2</sub>. En otra realización específica un R<sub>8</sub> es hidrógeno y el otro R<sub>8</sub> es metilo.

En otra realización R<sub>9</sub> es alquilo C<sub>1-3</sub>. En otra realización R<sub>9</sub> es metilo o etilo. En una realización específica R<sub>9</sub> es etilo.

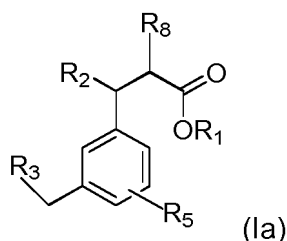
En otra realización R<sub>9</sub> y R<sub>13</sub> tomados juntos representan -CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-.

En otra realización R<sub>12</sub> es hidrógeno.

10 En otra realización R<sub>5</sub> y R<sub>12</sub> tomados juntos representan -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

En otra realización cada n es independientemente 2 o 3. En otra realización cada n es 2. En otra realización cada n es 0.

En otra realización la presente invención proporciona para compuestos de Fórmula (Ia):



15 en la que:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-(4-metil-1,3-dioxol-2-ona), -alquil C<sub>1-3</sub>-OH, alquilo C<sub>1-3</sub>, -alquil C<sub>1-5</sub>-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-morfolinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-furilo, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-alquilo C<sub>1-5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pirrolidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperidilo o 2-oxotetrahydrofurano-3-ilo; en la que el morfolinilo y piperidilo pueden estar sustituidos por uno o dos alquilo C<sub>1-3</sub>; y el pirrolidinilo, imidazolilo y furilo pueden estar sustituidos por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, halo y -O-alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>2</sub> es:

fenilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre -CN, -F, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub> y -OCF<sub>3</sub>;

benzotriazolilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>;

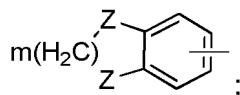
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-triazolilo, el cual puede sustituirse por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub> y -CH<sub>2</sub>-fenilo;

piridilo, el cual puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -OCH<sub>3</sub> y =O;

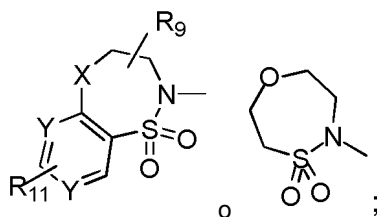
o triazolopiridilo, el cual puede estar sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -F y alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>3</sub> es R<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-N(R<sub>6</sub>)-;

R<sub>4</sub> es fenilo, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, tienilo, imidazolilo, piridilo, piperidilo, tetrahydro-2H-piraniilo, alquilo C<sub>1-3</sub> o

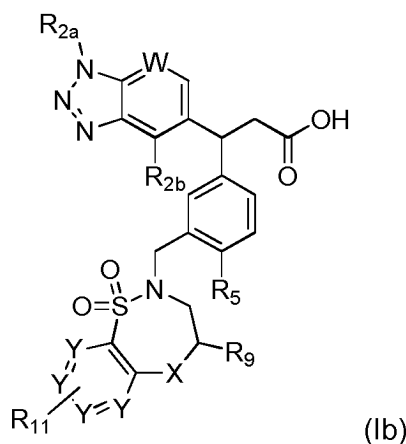


35 cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -C(O)-CH<sub>3</sub>, =O y OH; o R<sub>3</sub> es



X es CH<sub>2</sub>, NR<sub>6</sub> u O;  
 cada Y es independientemente N o CH; con la condición de que uno de Y sea CH;  
 cada Z es independientemente O, CH<sub>2</sub> o NR<sub>10</sub>;  
 5 R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, -Cl, -F o -CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 cada R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sub>9</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 10 R<sub>10</sub> es -C(O)-CH<sub>3</sub>;  
 R<sub>11</sub> es hidrógeno o -F;  
 cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3; y  
 m es 1 o 2;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización la presente invención proporciona para compuestos de Fórmula (Ib):



en la que:

W es N o CR<sub>2c</sub>;  
 X es CH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub> u O;  
 20 cada Y es independientemente N o CH; con la condición de que no más de un Y sea N;  
 R<sub>2a</sub> es metilo o etilo;  
 R<sub>2b</sub> es hidrógeno, -F, metilo o -CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>2c</sub> es hidrógeno o metoxi;  
 R<sub>5</sub> es hidrógeno, -F, -Cl, metilo, etilo o -CF<sub>3</sub>;  
 25 cada R<sub>9</sub> es independientemente hidrógeno, metilo o etilo; y  
 R<sub>11</sub> es hidrógeno, halo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -alquil C<sub>1-3</sub>-NH<sub>2</sub>, -alquil C<sub>1-3</sub>-N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> o -alquil C<sub>1-3</sub>-NH-C(O)-O-  
 alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Debe entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de las realizaciones y grupos particulares descritos anteriormente en el presente documento.

Ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;  
 35 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((3-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-



- benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 5 ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 10 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 15 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 20 ácido 3-(4-etil-3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metoxifenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-cloro-3-((N,4-dimetilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(4-cloro-3-((N,3-dimetilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 25 ácido 3-(4-cloro-3-((N-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(3-((3-acetamido-N-metilfenilsulfonamido)metil)-4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(4-cloro-3-((N-metilciclohexanosulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 30 ácido 3-(4-cloro-3-((N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido (3R)-3-{4-cloro-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;  
 ácido (3S)-3-{4-cloro-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;  
 35 ácido (3R)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico;  
 ácido (3S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico;  
 ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 40 ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazol[1,5-a]piridin-7-il)propanoico;  
 ácido 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxatiazepan-5-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 45 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 50 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 55 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 60 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 65 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[4,3-f]

- [1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de etilo;  
 ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 5 ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(3-metoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 10 ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(3-metoxi-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 15 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)propanoico;  
 ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 20 ácido 3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 25 ácido 3-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 30 ácido 3-(3-((4-etil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico;  
 ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 35 ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico;  
 ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico;
- 40 ácido 3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 45 ácido 3-(3-(((ciclopentiloxi)carbonil)(metil)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilciclopentanosulfonamido)metil)fenil)propanoico;
- 50 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo;
- 55 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 2-hidroxi-etilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de etilo;
- 60 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)etilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 2-morfolin-etilo;
- 65 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 3-(dimetilamino)propilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 2-oxotetrahidrofurano-3-ilo;  
 pivalato de ((3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoilo)oxi)metilo;  
 2-(1H-imidazol-1-il)etil-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato;
- 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 3-(dietilamino)propilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 4-(dimetilamino)butilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1, 1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-

- 2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 3-(pirrolidin-1-il)propilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 1-(dimetilamino)propan-2-ilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 3-morfolinpropilo;  
 1,1-dióxido de 2-(5-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-hidroxiopropil)-2-metilbencil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobencof[1,2,5]tiadiazepina;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de metilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de metilpirrolidin-3-ilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 1-metilpiperidin-3-ilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de ((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de pirrolidin-3-ilmetilo;  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 1-metilpiperidin-4-ilo;  
 ácido 3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)propanoico;  
 3-(3-(N-isopropilfenilsulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;  
 ácido 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;  
 ácido 5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;  
 ácido 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;  
 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;  
 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(7-metoxi-1,4-di metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico;  
 ácido 3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoico;  
 ácido 3-(4-cloro-3-[(N-metilmetanosulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;  
 3-(4-cloro-3-[(N-propilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoato de metilo;  
 ácido 3-(4-cloro-3-[(N-propilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(4-cloro-3-[(N-etilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(4-cloro-3-[(N-metilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(4-cloro-3-[(N-metil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(4-cloro-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil)propanoico;  
 ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-



- dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico;
- 5 ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico;  
 1,1-dióxido de (4R)-2-(5-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-2-metilbencil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina;
- 10 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- 15 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)fenil)pentanoico;  
 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)fenil)pentanoico;
- 20 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 25 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 30 ácido 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoico;  
 ácido 3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoico;
- 35 ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico;  
 ácido 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- 40 ácido 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(otolil)pentanoico;
- 45 ácido 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- 50 ácido 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoico;  
 ácido 3-(3-((7-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 55 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico;  
 ácido 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- 60 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoico;  
 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(otolil)pentanoico;
- 65 ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoico;
- ácido 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 ácido 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-8-carbamoil-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

- oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b] [1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b] [1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 5 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihidrobenczo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dioxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 10 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dioxido-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxidooctahidrobenczo[d][1,2]tiazepin-2(1 H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-  
 15 tolil)pentanoico;  
 ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenczo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-  
 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoico;  
 20 ácido 3-(2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenczo[f] [1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-  
 25 benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-  
 1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico;  
 30 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;  
 ácido 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-  
 35 il)metil)fenil)pentanoico;  
 ácido 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-  
 il)metil)fenil)pentanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-  
 (1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;  
 40 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenczo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-  
 45 etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;  
 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-  
 1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;  
 50 ácido 5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-  
 1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;  
 55 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-  
 1,2,3-triazol-4-il)hexanoico;  
 60 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-4,5-dihidrobenczo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenczo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-9-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b] [1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 65 ácido (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-

- dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metilfenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metilfenil)propanoico);  
 ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metilfenil)propanoico);  
 5 ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((7-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)propanoico);  
 ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((7-metoxi-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)propanoico);  
 10 ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-7-(trifluorometil)-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metilfenil)propanoico);  
 ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metilfenil)propanoico);  
 15 ácido 3-(4-ciano-2-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico);  
 ácido 3-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico);  
 ácido 3-(4-ciano-2-fluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico);  
 20 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metilfenil)pentanoico);  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico);  
 25 ácido 3-(3-(((1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico);  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico);  
 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metilfenil)pentanoico);  
 30 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((8-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)pentanoico);  
 ácido 3-(3-((7-(3-aminopropil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico);  
 35 ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico);  
 ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico);  
 ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metilfenil)propanoico);  
 40 ácido 3-(3,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metilfenil)propanoico);  
 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metilfenil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)propanoico);  
 45 ácido 3-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metilfenil)propanoico);  
 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metilfenil)-3-fenilpropanoico);  
 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metilfenil)-3-(o-tolil)propanoico);  
 50 ácido 3-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metilfenil)propanoico);  
 ácido 3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metilfenil)propanoico);  
 ácido 3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metilfenil)propanoico);  
 55 ácido 3-(4-clorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metilfenil)propanoico);  
 ácido 3-(4-carbamoil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico);  
 60 ácido 3-(4-acetilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metilfenil)propanoico);  
 ácido 4-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metilfenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico);  
 65 ácido 5-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metilfenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico);  
 ácido 3-(1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-

- 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;  
 5 ácido 3-(1-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;  
 10 ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo;  
 15 ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;  
 20 ácido 3-(2-metil-1-oxoisindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 25 ácido 3-(2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;  
 30 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;  
 35 ácido 3-(3-(8-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 3-(3-(8-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;  
 ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2, 17, 18, 19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2</sup>,11.1<sup>20</sup>,24.0<sup>4</sup>,9.0<sup>17</sup>,21.0<sup>29</sup>,32]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético;  
 40 ácido 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ<sup>6</sup>-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20.8.1.1<sup>3</sup>,7.1<sup>9</sup>,13.0<sup>12</sup>,16.0<sup>24</sup>,29]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-il}acético;  
 ácido 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ<sup>6</sup>-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20.8.1.1<sup>3</sup>,7.1<sup>9</sup>,13.0<sup>12</sup>,16.0<sup>24</sup>,29]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il}acético;  
 45 ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2, 17, 18, 19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2</sup>,11.1<sup>20</sup>,24.0<sup>4</sup>,9.0<sup>17</sup>,21.0<sup>29</sup>,32]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acético;  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 50 ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico; y  
 ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también incluyen:

- 55 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-aminopropilo, sal del ácido trifluoroacético; y  
 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-amino-3-metilbutilo, sal de ácido trifluoroacético.

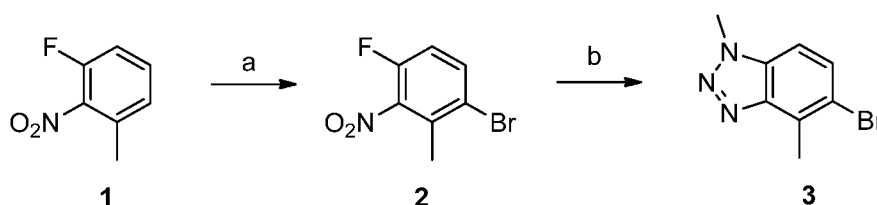
## 60 Preparación de compuestos

El experto en la materia apreciará que si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector

adecuado que sea estable a las condiciones de reacción. El grupo protector puede retirarse en un punto adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un compuesto intermedio u objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados y los procedimientos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia; ejemplos de los cuales pueden encontrarse en T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunas ocasiones, un sustituyente puede seleccionarse específicamente para que sea reactivo en las condiciones de reacción usadas. Bajo estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que sea útil como compuesto intermedio o que sea un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

La síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) y sus derivados y sales farmacéuticamente aceptables se puede lograr como se describe a continuación en los Esquemas 1 - 15. En la siguiente descripción, los grupos son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. Las abreviaturas son como se definen en la sección de Ejemplos. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o están hechos de materiales de partida disponibles comercialmente usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

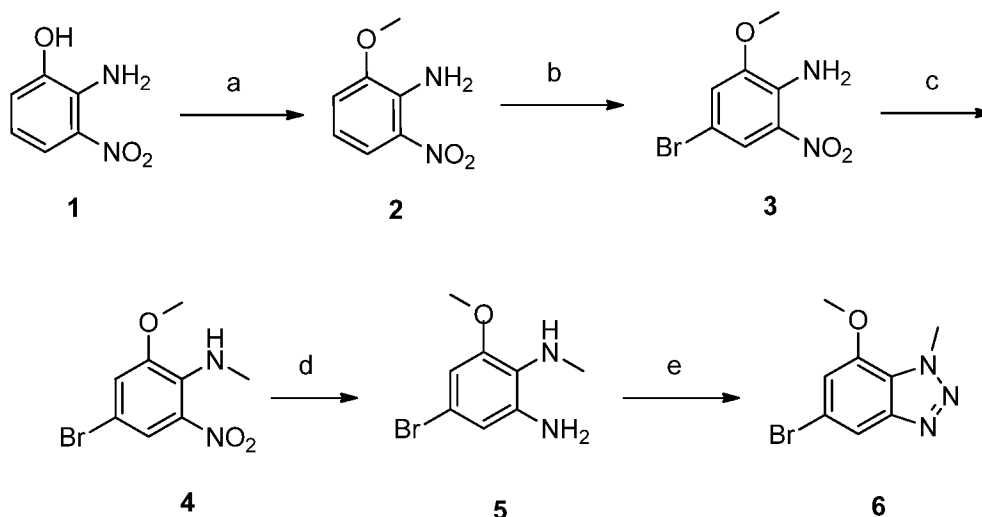
### Esquema 1



Condiciones: a) NBS, TFA, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; b) i) MeNH<sub>2</sub>, THF; ii) Zn, HOAc; iii) NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

El Esquema 1 muestra un esquema general para la preparación de 5-bromo-4-metil-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Comenzando con 1-fluoro-3-metil-2-nitrobenzene disponible en el mercado, la bromación con NBS proporciona el intermedio 2. El desplazamiento del fluoruro usando metilamina seguido de la reducción de zinc metal del nitro a la anilina y la diazotación y la ciclación proporcionan el triazol requerido 3. La finalización del análogo completamente elaborado se puede lograr de una manera análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

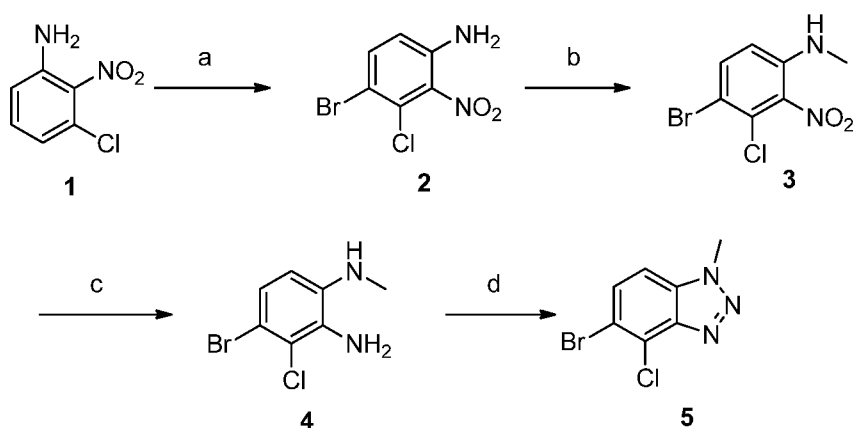
### Esquema 2



Condiciones: a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeI, DMF; b) Br<sub>2</sub>, ácido acético; c) NaH, MeI, DMF; d) Zinc, ácido acético; e) NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

El esquema 2 muestra un esquema general para la preparación de 5-bromo-7-metil-1-metoxi-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Comenzando con 2-amino-3-nitrofenol disponible en el mercado, la metilación del fenol usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y MeI (etapa a) proporciona el intermedio 2 el cual puede bromarse con NBS (etapa b). La metilación de la anilina (etapa c) seguida de la reducción del grupo nitro (etapa d) y la diazotación y ciclación (etapa e) proporcionan el triazol requerido 5. La finalización del análogo completamente elaborado se puede lograr de una manera análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

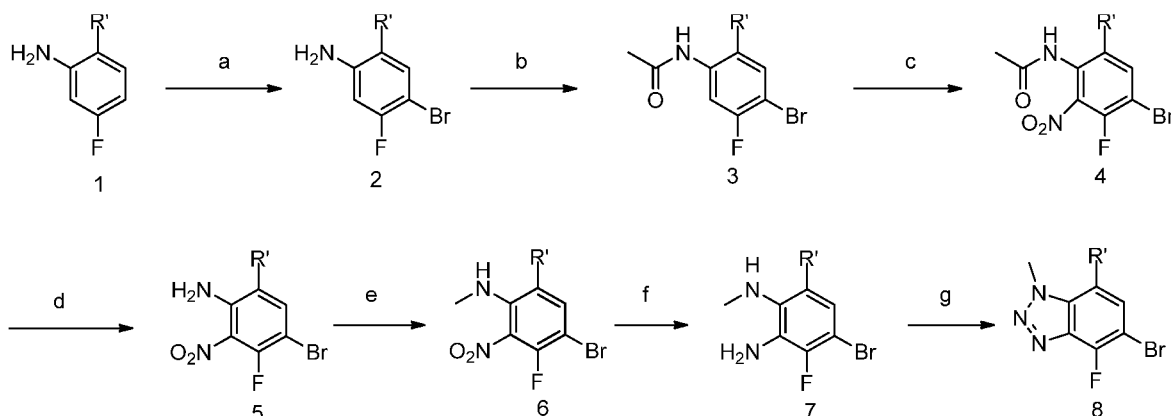
### Esquema 3



Condiciones: a) NBS, ácido acético; b) NaH, MeI, DMF; c) Zinc, ácido acético; d) NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

El Esquema 3 muestra un esquema general para la preparación de 5-bromo-4-cloro-1-metil-1H-benzodiazolopyridina. Comenzando con 3-cloro-2-nitroanilina disponible en el mercado, la bromación con NBS proporciona el intermedio **2**. La metilación de la anilina (etapa b) seguida de la reducción del grupo nitro (etapa c) y la diazotación y ciclación (etapa d) proporcionan el triazol requerido **5**. La finalización del análogo completamente elaborado se puede lograr de una manera análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

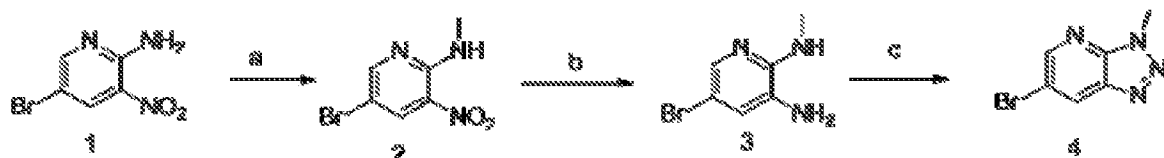
**Esquema 4**



Condiciones: a) NBS, DMF; b) anhídrido acético; c) HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; d) HCl; e) NaH, MeI, DMF; f) Zinc, ácido acético; g) NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>;

El Esquema 4 representa un esquema general para la preparación de análogos que contienen 4-fluoro-1-metil-1H-benzodiazolopyridina o 4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzodiazolopyridina en los que R' es hidrógeno o metilo. Comenzando con 3-fluoroanilina o 5-fluoro-2-metil-anilina disponibles en el mercado, la bromación puede realizarse a través de tratamiento con NBS. La protección de la anilina como la acetamida, la nitración y la retirada del grupo acetilo proporciona el intermedio **5**. La conversión al triazol **8** requerido se logra a través de la metilación, reducción del grupo nitro seguido de diazotización y ciclación. La finalización del análogo completamente elaborado se puede lograr de una manera análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

**Esquema 5**

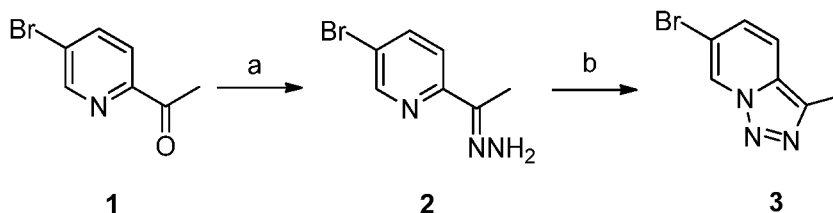


Condiciones: a) NaH, MeI, DMF; b) TiCl<sub>2</sub>, EtOH; c) NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>;

El Esquema 5 representa un esquema general para la preparación de 3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina. La 5-bromo-3-nitropiridina-2-amina, la cual está disponible en el mercado, se metila mediante desprotonación con hidruro

sódico seguido de reacción con yoduro de metilo para proporcionar el intermedio **2**. El grupo nitro puede reducirse usando  $\text{TiCl}_2$  y la formación de triazol se logra mediante diazotación y ciclación para proporcionar el intermedio **4**. La finalización del análogo completamente elaborado se puede lograr de una manera análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

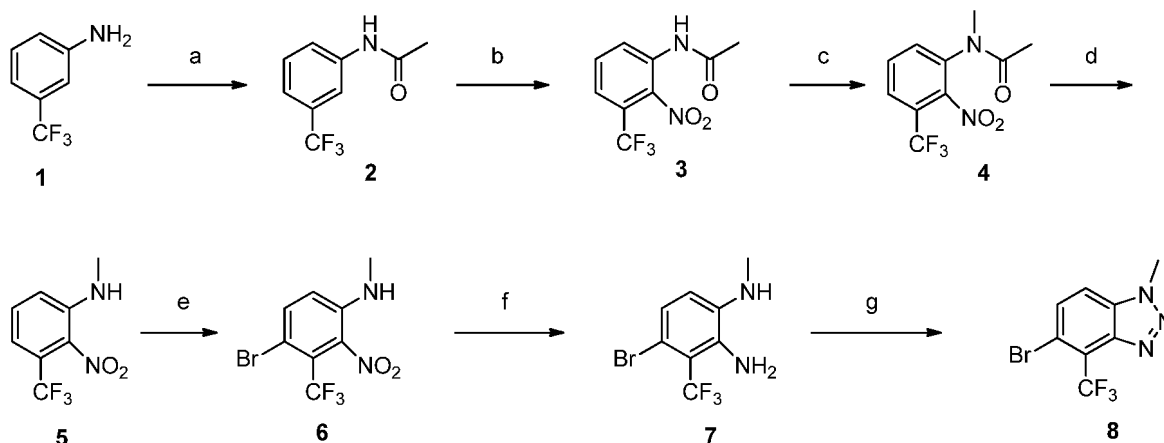
### 5 Esquema 6



Condiciones: a) hidrato de hidrazina, MeOH; b)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ;

El Esquema 6 representa un esquema general para la preparación de material de partida de 6-bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina. El tratamiento de 1-(5-bromopiridin-2-il)etanona **1** con hidrato de hidrazina en MeOH proporciona el intermedio **2**, el Intermedio **2** puede oxidarse con  $\text{MnO}_2$  para proporcionar el bromuro intermedio **3**. La finalización del análogo completamente elaborado se puede lograr de una manera análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

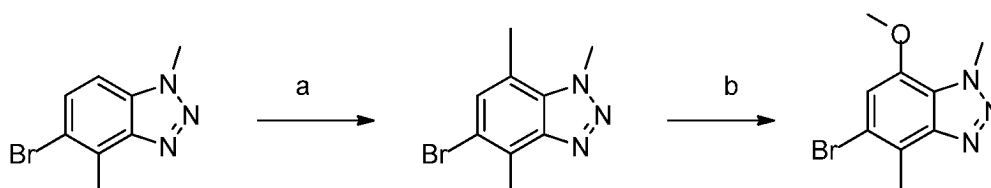
### Esquema 7



15 *Condiciones:* a) anhídrido acético; b)  $\text{HNO}_3$ ; c)  $\text{NaH}$ ,  $\text{MeI}$ ,  $\text{DMF}$ ; d)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ; e)  $\text{NBS}$ ,  $\text{DMF}$ ; f)  $\text{Zinc}$ , ácido acético; g)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ;

El Esquema 7 representa un esquema general para la preparación de material de partida de 5-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Comenzando con 3-(trifluorometil)anilina, la cual está disponible en el mercado, la acetilación del nitrógeno de anilina proporciona la acetamida **2**. Una secuencia de tres etapas que implica nitración, metilación de la acetamida y desprotección proporciona el intermedio **5**. Este intermedio se puede bromar usando  $\text{NBS}$  para proporcionar **6**. La reducción del nitro a la anilina seguida de diazotación y ciclación proporciona el triazol requerido. La finalización del análogo completamente elaborado se puede lograr de una manera análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

### Esquema 8



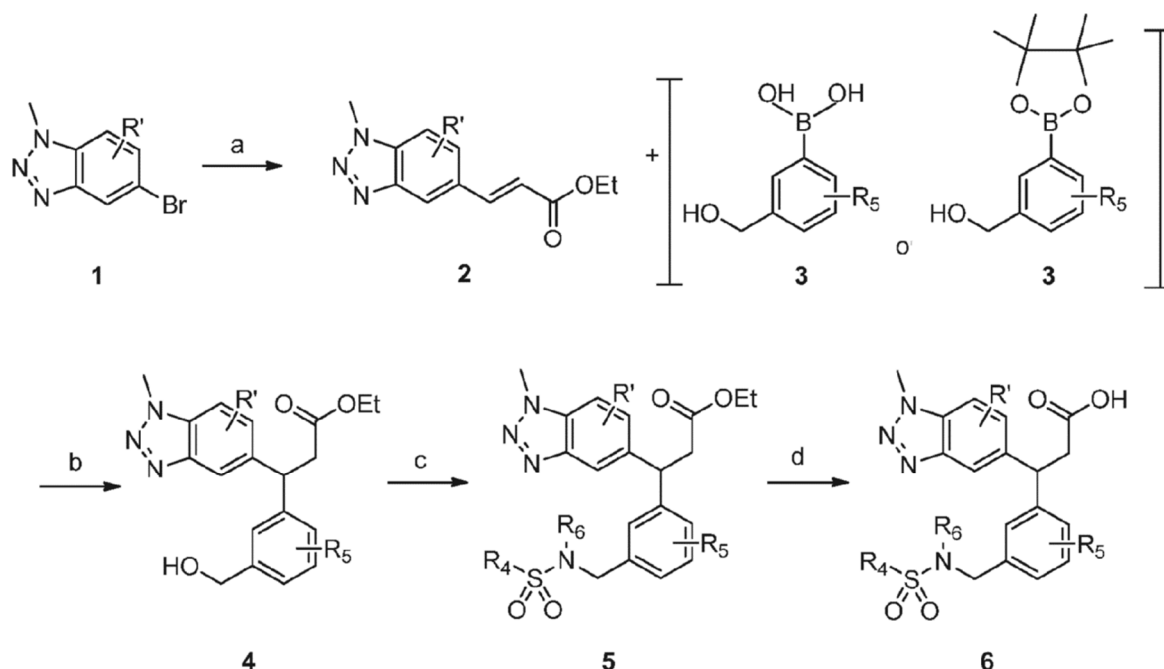
25

*Condiciones:* a)  $\text{NaIO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ ; b)  $\text{CuI}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ;

El Esquema 8 muestra un esquema general para la preparación de 5-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Este procedimiento de dos etapas comienza con la yodación en C7 de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-

benzo[d][1,2,3]triazol. El reemplazo del yoduro mediado por cobre con MeOH proporciona el material deseado. La finalización del análogo completamente elaborado se puede lograr de una manera análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9



5

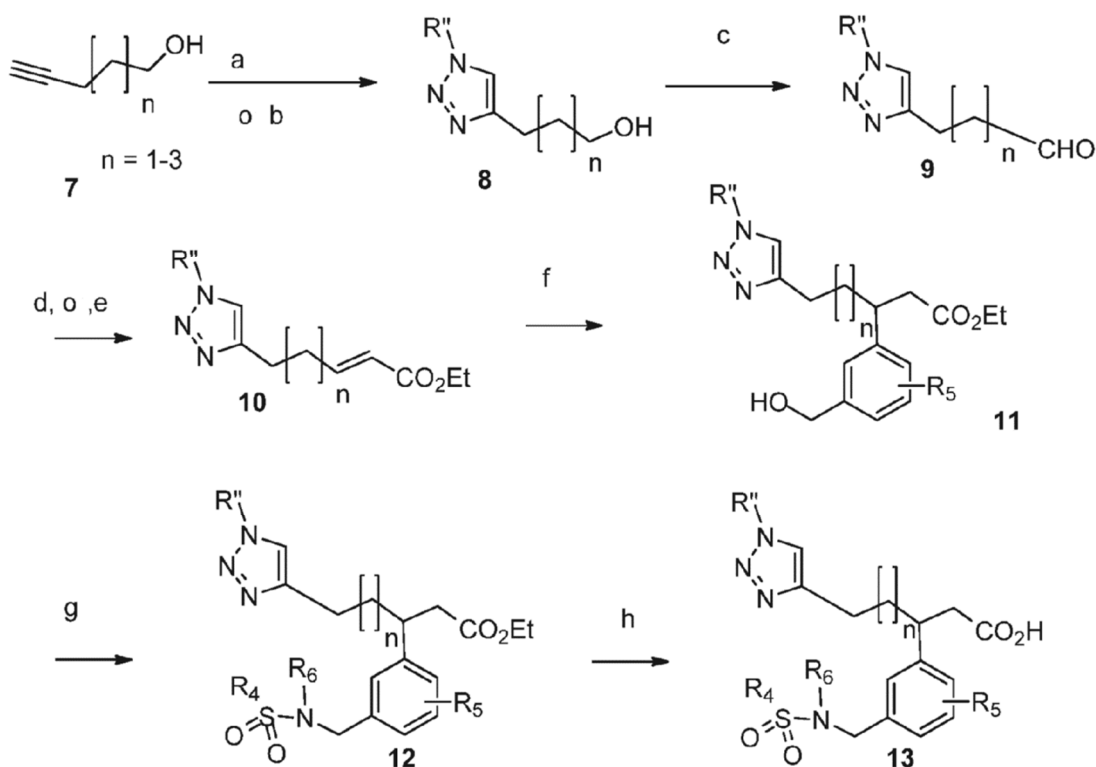
Condiciones: a) Acrilato de etilo, Pd(OAc)<sub>2</sub>, DIPEA, DMF; b) [RhCl(cod)]<sub>2</sub>, TEA, H<sub>2</sub>O, 1,4-dioxano; c) R<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>NHR<sub>6</sub>, Bu<sub>3</sub>P, 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina, THF; d) LiOH, MeOH, THF.

El Esquema 9 representa un esquema general para la preparación de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). En el Esquema 9, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como se definen para la Fórmula (I); R' es O-alquilo C<sub>1-3</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub>. El triazol representado como material de partida está disponible comercialmente o puede sintetizarse a partir de materiales fácilmente disponibles. Las condiciones de reacción son las descritas anteriormente en el esquema; sin embargo, el experto en la materia apreciará que son posibles ciertas modificaciones en las condiciones de reacción y/o reactivos usados.

El tratamiento de triazol **1** con acrilato de etilo en presencia de acetato de paladio (II) y diisopropiletilamina en presencia de un disolvente adecuado produce el producto **2** de acoplamiento cruzado Heck deseado. El experto en la materia apreciará que el compuesto **2** también puede obtenerse a través de una reacción de olefinación de Horner Wadsworth Emmons o Wittig a partir del aldehído apropiado del compuesto **1**. Se puede lograr una transformación adicional de la olefina **2** mediante la adición mediada por rodio del ácido borónico o éster borónico **3** apropiados en presencia de trietilamina. La finalización de la síntesis análoga se logra mediante la reacción de Mitsunobu con la sulfonamida requerida, seguida de la hidrólisis del éster para producir **6**. El experto en la materia apreciará que las sulfonamidas como **5** pueden sintetizarse a través de la conversión del alcohol bencílico de **4** en una partida grupo tal como, pero no limitado a, mesilato, tosilato, cloruro, bromuro o yoduro seguido de reacción con la amina NHR<sub>6</sub> requerida y reacción posterior con un reactivo de sulfonilación tal como cloruro de sulfonilo.

Esquema 10

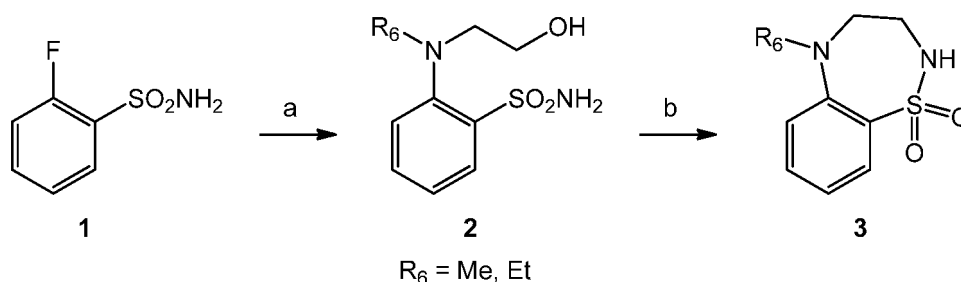




Condiciones: a)  $R''$ -1,  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{CuI}$ ; b)  $R''$ -N3,  $\text{CuSO}_4$ , ascorbato sódico; c) cloruro de oxalilo, DMSO, trietilamina,  $-78^\circ\text{C}$ ; d)  $\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ ,  $\text{NaH}$ , DCM,  $23^\circ\text{C}$ , 1 h; e)  $\text{CO}_2\text{EtCH}=\text{PPh}_3$ , DCM, reflujo, 16 h; f)  $(\text{Rh}[\text{COD}]\text{Cl})_2$ , ácidos 3-(hidroximetil)-fenilborónicos; trietilamina, 1,4-dioxano, agua; g) 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina, tri-*n*-butilfosfina,  $\text{R}_4\text{SO}_2\text{NHR}_6$ , THF; h)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ , THF.

El Esquema 10 representa un esquema general para la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula 1. En el esquema 10,  $R''$  es alquilo  $\text{C}_{1-3}$  o  $-\text{CH}_2$ -fenilo;  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  se definen como anteriormente para la Fórmula (I). Los alquil alcoholes acetilénicos **7** representados están disponibles comercialmente. Las condiciones de reacción son las descritas anteriormente en el esquema; sin embargo, el experto en la materia apreciará que son posibles ciertas modificaciones en las condiciones de reacción y/o reactivos usados. Las triazinas **8** se preparan mediante condiciones de clic estándar usando organo-azidas,  $\text{Cu}(\text{II})$  y un agente reductor adecuado tal como ascorbato de sodio para generar el catalizador de  $\text{Cu}(\text{I})$  o alternativamente mediante la formación *in situ* de una alquil azida por reacción de un haluro de alquilo con azida de sodio seguido de reacción en presencia de una fuente comercialmente disponible de  $\text{Cu}(\text{I})$  tal como  $\text{CuI}$ . Los aldehídos como el **9** se obtienen mejor de los alcoholes de triazina mediante una oxidación de Swern. También se pueden aplicar otros procedimientos bien conocidos para la oxidación de alcoholes alquílicos a aldehídos, tales como la oxidación del clorocromato de piridinio o el uso del reactivo Dess Martin. El experto en la materia apreciará que el compuesto **10** puede obtenerse mediante la reacción de Horner Wadsworth Emmons o una reacción de olefina de Wittig a partir del aldehído **9** apropiado y el iluro de fosfonio estabilizado como se muestra en el esquema. Ambos procedimientos generalmente proporcionan la *trans* olefina, aunque eso es irrelevante para la reacción posterior. Se puede lograr una transformación adicional de la olefina **10** a través del acoplamiento cruzado mediado por rodio del ácido borónico o éster borónico apropiado en presencia de trietilamina para proporcionar el alcohol metilfenílico **11**. La finalización de la síntesis análoga se logra a través de la reacción de Mitsunobu con la sulfonamida requerida, seguida de la hidrólisis del éster para producir **12**. El experto en la materia apreciará que las sulfonamidas en el esquema pueden sintetizarse mediante la conversión del alcohol bencílico de **11** en un grupo saliente tal como, pero sin limitación, mesilato, tosilato, cloruro, bromuro o yoduro seguido de reacción con la amina  $\text{NHR}_6$  requerida y la reacción posterior con un reactivo de sulfonilación, tal como un cloruro de sulfonilo. La hidrólisis acuosa convencional de  $\text{LiOH}$  del éster en presencia de codisolventes adecuados para asegurar una solubilidad adecuada de los reactivos proporciona los ácidos carboxílicos diana finales.

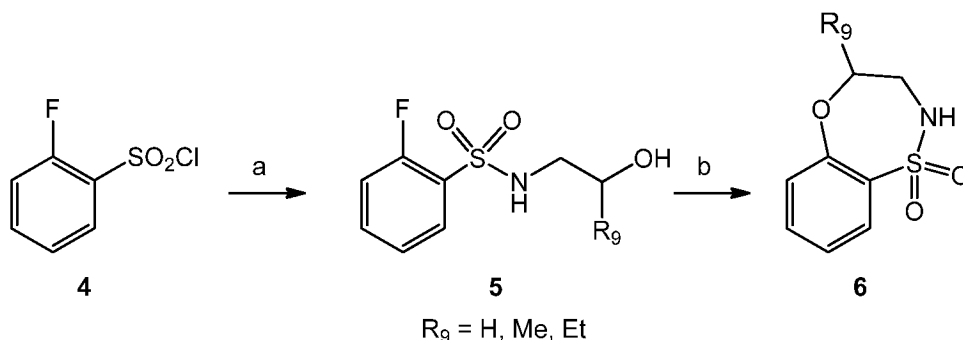
#### Esquema 11



Condiciones: a)  $R_1\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ; b) DIAD, PS-PPh<sub>3</sub>, THF

5 El Esquema 11 representa un esquema general para la preparación de 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina y 1,1-dióxido de 5-etil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina usados en la preparación en la invención. En este, la 2-fluorobencenosulfonamida representada como material de partida está disponible en el mercado. El desplazamiento del flúor con la etilendiamina apropiada seguida de la reacción de Mitsunobu proporciona el intermedio **3** requerido.

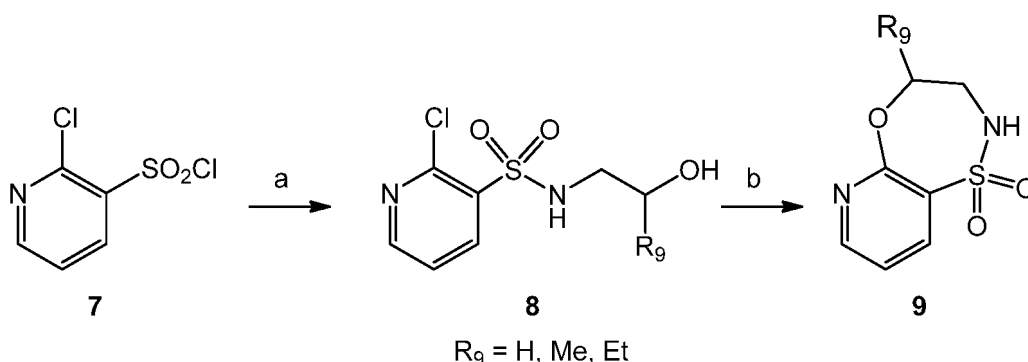
### Esquema 12



10 Condiciones: a)  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{R}^2)\text{OH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; b) t-BuOK, DMSO

15 El Esquema 12 representa un esquema general para la preparación de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina, 1,1-dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina y 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina usados en la invención. En este, el 2-fluorobencenosulfonylcloruro representado como material de partida está disponible en el mercado. La reacción con el aminoalcohol apropiado seguido por el desplazamiento del fluoruro proporciona el intermedio **6** requerido.

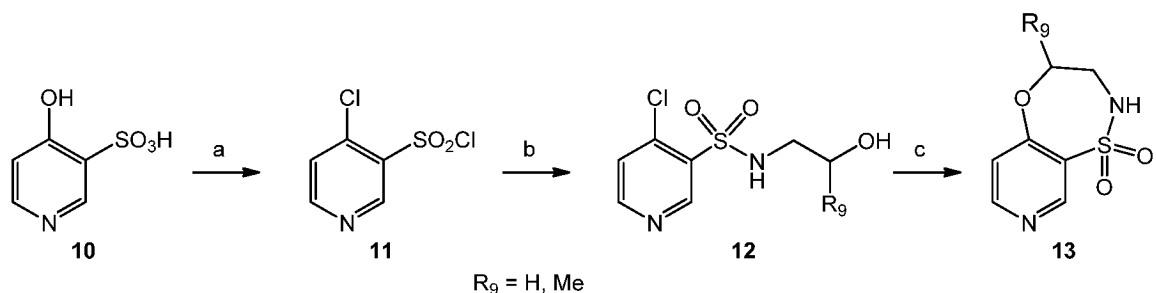
### Esquema 13



Condiciones: a)  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{R}_3)\text{OH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; b) t-BuOK, DMSO

20 El Esquema 13 representa un esquema general para la preparación de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina, 1,1-dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina y 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina usados en la invención. En este, el cloruro de 2-fluoro-piridin-3-sulfonyl representado como material de partida está disponible en el mercado. La reacción con el aminoalcohol apropiado seguido por el desplazamiento del fluoruro proporciona el intermedio **9** requerido.

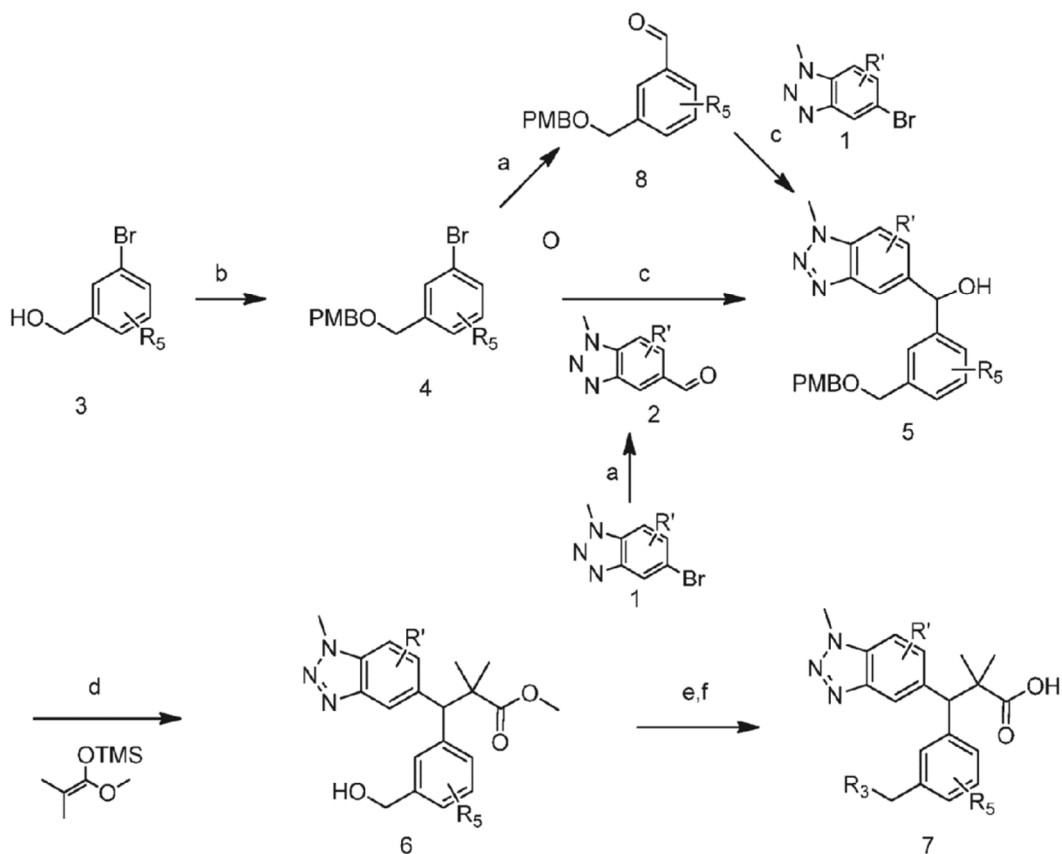
### Esquema 14



Condiciones: a)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ; b)  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{R}_9)\text{OH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ; c)  $t\text{-BuOK}$ ,  $\text{DMSO}$

El Esquema 14 representa un esquema general para la preparación de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina, 1,1-dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina y 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina usados en la invención. En este, el ácido 4-hidroxipiridin-3-sulfónico representado como material de partida está disponible en el mercado. La reacción con el aminoalcohol apropiado seguido por el desplazamiento del fluoruro proporciona el intermedio **13** requerido.

**Esquema 15**



Condiciones: a)  $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $\text{THF}$  b)  $\text{NaH}$ ,  $\text{PMBCl}$ ,  $\text{DMF}$  c)  $t\text{-BuLi}$ ,  $\text{THF}$  d).  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{DCM}$  e)  $\text{R}_3\text{H}$ ,  $\text{Bu}_3\text{P}$ , 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina,  $\text{THF}$ ; f)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{THF}$ .

El Esquema 15 representa un esquema general para la preparación de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). En el Esquema 15,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  son como se definen para la Fórmula (I);  $\text{R}'$  es O-alquilo  $\text{C}_{1-3}$  o alquilo  $\text{C}_{1-3}$ . El triazol **1** está disponible en el mercado o puede sintetizarse a partir de materiales fácilmente disponibles. Las condiciones de reacción son las descritas anteriormente en el esquema; sin embargo, el experto en la materia apreciará que son posibles ciertas modificaciones en las condiciones de reacción y/o reactivos usados.

El tratamiento de triazol **1** con  $n$ -butil litio y  $\text{DMF}$  en presencia de un disolvente adecuado produce el producto aldehído **2** deseado. El compañero de acoplamiento para el aldehído **2** se obtiene protegiendo primero el alcohol bencílico **3** como su para-metoxibenciléter. Se apreciará que son posibles grupos protectores alternativos. El acoplamiento del aldehído **2** y el bromuro **4** se puede lograr mediante el tratamiento del bromuro primero con  $t$ -butil litio seguido de la

5 adición del aldehído. El alcohol intermedio **6**, surge del tratamiento del alcohol **5** con el acetal de sililceteno apropiado en presencia de un ácido de Lewis. La finalización de la síntesis se puede lograr a través de la reacción de Mitsunobu con la sulfonamida requerida, seguida de la hidrólisis del éster para producir **7**. El experto en la materia apreciará que las sulfonamidas como **7** pueden sintetizarse mediante la conversión del alcohol bencílico de **6** en un grupo saliente tal como, pero sin limitación, mesilato, tosilato, cloruro, bromuro o yoduro seguido de reacción con el NHR<sub>6</sub> de amina requerida y reacción posterior con un reactivo de sulfonilación tal como cloruro de sulfonilo.

El experto en la materia también apreciará que el intermedio **5** puede prepararse acoplando bromuro **1** con aldehído **8**.

#### Actividad biológica

- 10 Como se indicó anteriormente, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son reguladores de Nrf2 y son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades humanas que presentan componentes de estrés oxidativo tales como trastornos respiratorios, nefropatía diabética/enfermedad renal crónica, enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria intestinal), enfermedades oculares (por ejemplo, DMAE) Fuchs y uveítis), enfermedades cardiovasculares, lesión renal aguda, efectos tóxicos de la radiación y trasplante de riñón.
- 15 La actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I puede determinarse usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como un antagonista de Nrf2, así como tejidos y modelos *in vivo*.

La actividad biológica de los compuestos de Fórmula (I) se demuestra mediante los siguientes ensayos.

#### Ensayo MTT BEAS-2B NQO1

- 20 NAD(P)H: quinona oxidoreductasa 1 (NQO1), también llamada DT diaforasa, es una enzima homodimérica que contiene FAD que cataliza las reducciones obligatorias de dos electrones de quinonas dependientes de NAD(P)H y protege las células contra los efectos tóxicos y neoplásicos de los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno que surgen de las reducciones de un electrón. La transcripción de NQO1 está finamente regulada por Nrf2 y, por lo tanto, la actividad de NQO1 es un buen marcador para la activación de Nrf2. En el primer día, las células congeladas BEAS-2B (ATCC) se descongelan en un baño de agua, se cuentan y se resuspenden a una concentración de 250.000 células/ml. Cincuenta microlitros de células se colocan en placas de fondo transparente negras de 384 pocillos. Las placas se incuban a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % durante la noche. En el segundo día, las placas se centrifugan y se añaden 50 nl de compuesto o controles a las células. Las placas se incuban después a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % durante 48 horas. El día cuatro, el medio se aspira de la placa y se preparan lisados de células crudas añadiendo 13 µl de tampón de lisis 1X Cell Signaling Technologies con 1 comprimido mini completo de inhibidor de la proteasa libre de EDTA (Roche) por cada 10 ml de tampón de lisis. Después de la lisis, las placas se incuban durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se extraen dos microlitros de lisado para su uso en el ensayo Cell Titer Glo (Promega) y se prepara la mezcla MTT (Prochaska y col. 1998) para medir la actividad de NQO1. Se agregan cincuenta microlitros de mezcla MTT a cada pocillo, la placa se centrifuga y se analiza en un lector de placas Envision (Perkin Elmer) usando el marcador de absorbancia a 570 nm durante 30 minutos. La formación del producto se mide cinéticamente y la pCE<sub>50</sub> de la inducción de actividad específica de NQO1 se calcula representando el cambio en la absorbancia (Delta DO / min) frente al logaritmo de la concentración del compuesto seguido de un ajuste de 3 parámetros.

- 40 Todos los ejemplos descritos en el presente documento poseían actividad enzimática específica de NQO1 en células BEAS-2B con CE<sub>50</sub> entre > 10 µM - <10 nM a menos que se indique lo contrario (véase la tabla a continuación). CE<sub>50</sub> <10 nM (++++), CE<sub>50</sub> 10 - 100 nM (+++), CE<sub>50</sub> 100 nM - 1 µM (++), CE<sub>50</sub> 1 - 10 µM (+), CE<sub>50</sub> > 10 µM (X), o no se determinaron (ND).

| N.º de ej. | CE <sub>50</sub> | N.º de ej. | CE <sub>50</sub> | N.º de ej. | CE <sub>50</sub> | N.º de ej. | CE <sub>50</sub> | N.º de ej. | CE <sub>50</sub> |
|------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------|
| 1          | ++               | 55         | ++               | 110        | ND               | 165        | +                | 216        | ++++             |
| 2          | ++               | 56         | ++               | 111        | ++               | 166        | ++++             | 217        | +++              |
| 3          | ++               | 57         | +                | 112        | ++               | 167        | +                | 218        | +++              |
| 4          | +                | 58         | -                | 113        | ++               | *168       | +                | 219        | ++               |
| 5          | +++              | 59         | -                | 114        | +                | 169        | +                | 220        | +++              |
| 6          | +                | 60         | ND               | 115        | +                | 170        | ++               | 221        | +++              |
| 7          | -                | 61         | ++++             | 116        | +                | 171        | +                | 222        | ++++             |
| 8          | ++               | 62         | +                | 117        | +                | 172        | +                | 223        | +++              |
| 9          | -                | 63         | +                | 118        | +++              | 173        | ++               | 224        | +                |
| 10         | +++              | 64         | ++               | 119        | ++++             | 174        | ++               | 225        | ++               |

ES 2 784 244 T3

(continuación)

| N.º de ej. | CE <sub>50</sub> | N.º de ej. | CE <sub>50</sub> | N.º de ej. | CE <sub>50</sub> | N.º de ej.     | CE <sub>50</sub> | N.º de ej. | CE <sub>50</sub> |
|------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------|----------------|------------------|------------|------------------|
| 11         | ++++             | 65         | +                | 120        | ++               | 175            | ++++             | 226        | +                |
| 12         | ++               | 66         | +                | 121        | +                | 176            | ++               | 227        | ++++             |
| 13         | ++++             | 67         | ++               | 122        | +                | 177            | ++               | 228        | ++               |
| 14         | ++               | 68         | +++              | 123        | +++              | 178            | ++               | 229        | +++              |
| 15         | +++              | 69         | +                | 124        | +                | 179            | ++               | 230        | +++              |
| 16         | +++              | 70         | -                | 125        | +++              | 180            | ++               | 231        | +++              |
| 17         | +                | 71         | -                | 126        | ++               | 181            | +++              | 232        | ++               |
| 18         | +++              | 72         | +++              | 127        | ++               | 182            | ++++             | 233        | ++               |
| 19         | ++++             | 73         | +++              | 128        | ++               | 183            | +++              | 234        | +                |
| 20         | ++++             | 74         | ++               | 129        | ++               | 184            | ++++             | 235        | +                |
| 21         | ++++             | 75         | ++               | 130        | +++              | 185            | ++               | 236        | ++               |
| 22         | ++++             | 76         | ++               | 131        | +                | 186            | ++               | 237        | ++               |
| 23         | ++++             | 77         | ++               | 132        | ++               | 187            | +                | 238        | ++               |
| 24         | ++++             | 78         | +                | 133        | ++++             | 188            | ++               | 239        | +++              |
| 25         | +++              | 79         | +++              | 134        | +                | 189 isómero M1 | ++               | 240        | ++               |
| 26         | +++              | 80         | -                | 135        | +                | 189 isómero N1 | +++              | 241        | +                |
| 27         | +++              | 81         | +                | 136        | -                | 190 isómero M1 | +++++            | 242        | ++               |
| 28         | ++               | 82         | -                | 137        | ND               | 190 isómero N1 | ++++             | 243        | +                |
| 29         | ++               | 83         | +                | 138        | ND               | 191 isómero M1 | ++++             | 244        | +                |
| 30         | ++               | 84         | +                | 139        | -                | 191 isómero N1 | ++++             | 245        | ++               |
| 31         | ++               | 85         | -                | 140        | ND               | 192            | +++++            | 246        | ++               |
| 32         | +++              | 86         | -                | 141        | -                | 193            | +++++            | 247        | ++               |
| 33         | ++               | 87         | ++++             | 142        | -                | 194            | +++              | 248        | ++               |
| 34a        | +++              | 88         | +++              | 143        | ND               | 195            | +                | 249        | +++              |
| 34b        | +++              | 89         | ++               | 144        | +                | 196            | ++               | 250        | +++              |
| 35         | ++++             | 90         | +                | 145        | ++               | 197            | +                | 251        | +                |
| 36         | ++++             | 91         | ++               | 146        | ++               | 198            | ++               | 252        | +++              |
| 37         | +++              | 92         | ++               | 147        | ++               | 199            | +++              | 253        | +++              |
| 38         | ++++             | 93         | ++               | 148        | ++               | 200            | ++               | 254        | +                |
| 39         | +++              | 94         | -                | 149        | +++              | 201            | +++              | 255        | +++              |
| 40         | ++++             | 95         | ++               | *150       | ++               | 202            | ++++             | 256        | ++               |
| 41         | ++++             | 96         | ++               | 151        | +++              | 203            | +++              | 257        | ++++             |
| 42         | ++++             | 97         | +                | 152        | +++              | 204            | +++              | 258        | +                |
| 43         | ++++             | 98         | +                | 153        | ++               | 205            | +++              | 259        | +                |
| 44         | ++++             | 99         | ++               | 154        | +++              | 206            | +++              | 260        | ++               |
| 45         | ++++             | 100        | +                | 155        | +++              | 207            | ++               | 261        | ++               |
| 46         | ++               | 101        | ++               | 156        | ++++             | 208 isómero M1 | ++               | 262        | ++               |
| 47         | -                | 102        | +                | 157        | +                | 208 isómero N1 | ++               | 263        | +                |
| 48         | +                | 103        | +                | 158        | ++               | 209            | +++              | 264        | +                |
| 49         | ND               | 104        | +                | 159        | +                | 210            | ++++             | 265        | +++              |
| 50         | +                | 105        | +                | 160        | ++               | 211            | +++              | 266        | ++               |
| 51         | -                | 106        | +                | 161        | +                | 212            | +++              | 267        | +                |
| 52         | +                | 107        | ++               | 162        | ++               | 213            | ++++             | 268        | ++++             |
| 53         | +                | 108        | +                | *163       | +                | 214            | +++              | 269        | ++++             |
| 54         | -                | 109        | +                | 164        | ++               | 215            | ++++             | 270        | ++++             |

\* en algunas determinaciones las CE<sub>50</sub>eran > 10 µM

**Ensayo Nrf2-Keap1 FP**

Un modelo para la interacción Nrf2-Keap1 es a través de dos sitios de unión en el dominio Neh2 en Nrf2. Los dos sitios se denominan motivo de unión DLG (dominio de retención, afinidad en µM) y el motivo de unión ETGE (dominio

bisagra, afinidad en nM). La proteína Keap1 que consiste en una región N-terminal (NTR), un complejo amplio, tramtrack y un dominio brick a 'brac (BTB), una región interviniente (IVR), un dominio de repetición de doble glicina (DGR o Kelch) y una región C-terminal. Los motivos DLG y ETGE del dominio Neh2 de Nrf2 se unen al dominio Kelch de Keap1 en diferentes afinidades. En el ensayo de polarización de fluorescencia (FP) Keap1 Kelch, se usa un péptido 16-mero marcado con TAMRA (AFFAQLQLDEETGEFL) que contiene el motivo ETGE de Nrf2 y el dominio Kelch (321-609) de Keap1. El ensayo determina si un compuesto interfiere con la unión entre Keap1 (361-609) y el péptido marcado con TAMRA. La unión del péptido Nrf2 marcado con TAMRA a Keap1 (321-609) da como resultado una señal de FP alta. Si un compuesto interfiere con la unión entre el péptido y la proteína, hará que la señal de ensayo disminuya. Por tanto, la señal de ensayo es inversamente proporcional a la inhibición de unión.

10 **Ensayo de FP n.º 1:**

Se estampan 100 nl de curvas de respuesta a la dosis del compuesto 100X (diluciones en serie de 3 veces) en DMSO usando un sistema de manejo de líquido Echo (Labcyte) en placas de ensayo negras de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner, n.º 784076), con DMSO en las columnas 6 y 18. La concentración máxima de compuesto se encuentra en las columnas 1 y 13. Keap1 (321-609) se diluye a 40 nM (2X) en tampón de ensayo a 1X (Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, DTT 1 mM, CHAPS 2 mM, y BSA al 0,005 %) y se añaden 5 ul usando un Multidrop Combi (Thermo Electron Corporation) equipado con un dispensador de punta de metal a todos los pocillos de la placa del compuesto, excepto la columna 18. La columna 18 recibe solo 5 ul de tampón de ensayo. Inmediatamente, se añadieron 5 µl de 16 nM (2X) de péptido marcado con Tamra (AFFAQLQLDEETGEFL, 21<sup>st</sup> Century Biochemicals) a todos los pocillos de la placa. Las placas se hacen girar a 500 rpm durante 1 minuto, se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y se leyeron en un Analyst GT (Molecular Devices) equipado con filtros de excitación (530/25 nm) y de emisión (580/10 nm) diseñados para sondas Tamra. También se usa un espejo dicróico de 561 nm en el Analyst. Las concentraciones finales de ensayo de Keap1 (321-609) y el péptido marcado con Tamra son 20 nM y 8 nM, respectivamente. Las mediciones de fluorescencia, representadas como mP, se utilizan en la transformación de los datos. La actividad del compuesto se calcula en función del porcentaje de inhibición, normalizado frente a los controles en el ensayo (el Control 1 contiene el péptido Tamra y Keap1 (321-609) juntos (0 % de respuesta) y el control 2 contiene el péptido Tamra solo (100 % de respuesta)). El análisis de datos se maneja utilizando el paquete informático Abase XE (Surrey, Reino Unido. Los valores de % de inhibición se calculan mediante la ecuación:

$$100 - (100 * ((\text{respuesta compuesta} - \text{control promedio 2}) / (\text{control promedio 1} - \text{control promedio 2})))$$

Para el cálculo de las pCl<sub>50</sub>, Abase XE usa una ecuación de cuatro parámetros.

30 Todos los ejemplos descritos en el presente documento poseían actividad en el ensayo Keap1/Nrf2 FP como se enumera (véase la tabla a continuación) a menos que se indique lo contrario. Las Cl<sub>50</sub> <10 nM (+++++), Cl<sub>50</sub> 10 - 100 nM (++++), Cl<sub>50</sub> 100 nM - 1 µM (+++), Cl<sub>50</sub> 1 - 10 µM (++) , Cl<sub>50</sub> 10 - 100 µM (+), Cl<sub>50</sub> > 100 µM (X), o no se determinaron (ND).

| N.º de ej. | Cl <sub>50</sub> | N.º de ej. | Cl <sub>50</sub> | N.º de ej. | Cl <sub>50</sub> | N.º de ej. | Cl <sub>50</sub> | N.º de ej. | Cl <sub>50</sub> |
|------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------|
| 1          | ++++             | 54         | +++              | 108        | +++              | 169        | +++              | 218        | ++++             |
| 2          | ++++             | 55         | ++++             | 109        | ++               | 170        | +++              | 219        | +++              |
| 3          | ++++             | 56         | ++++             | 110        | ND               | 171        | ++++             | 220        | ++++             |
| 4          | +++              | 57         | ++++             | 111        | ++               | 172        | +++              | 221        | ++++             |
| 5          | ++++             | 58         | +++              | 112        | +++              | 173        | ++++             | 222        | ++++             |
| 6          | ++++             | 59         | ++++             | 113        | ++               | 174        | +++              | 223        | ++++             |
| 7          | ++               | 60         | ND               | 114        | ++               | 175        | ++++             | 224        | ++++             |
| 8          | ++++             | 61         | ++++             | 115        | ++++             | 176        | ++++             | 225        | +++              |
| 9          | ++               | 62         | +++              | 116        | ++++             | 177        | ++++             | 226        | ++++             |
| 10         | ++++             | 63         | ++++             | 117        | ++++             | 178        | ++++             | 227        | ++++             |
| 11         | +++++            | 64         | ++++             | 118        | ++++             | 179        | ++++             | 228        | ++++             |
| 12         | ++++             | 65         | ++++             | 119        | ++++             | 180        | ++++             | 229        | ++++             |
| 13         | +++++            | 66         | +++              | 120        | ++++             | 181        | ++++             | 230        | ++++             |
| 14         | ++++             | 67         | ++++             | 121        | +++              | 182        | ++++             | 231        | ++++             |
| 15         | ++++             | 68         | ++++             | 122        | +++              | 183        | ++++             | 232        | ++++             |
| 16         | +++++            | 69         | ++++             | 123        | ++++             | 184        | ++++             | 233        | +++              |
| 17         | ++++             | 70         | ++++             | 124        | ++++             | 185        | +++              | 234        | +++              |
| 18         | +++++            | 71         | ++++             | 125        | ++++             | 186        | ++++             | 235        | +++              |
| 19         | ++++             | 72         | ++++             | 126        | +++              | 187        | +++              | 236        | +++              |
| 20         | +++++            | 73         | ++++             | 127        | ++++             | 188        | ++++             | 237        | +++              |

(continuación)

| N.º de ej. | Cl <sub>50</sub> | N.º de ej. | Cl <sub>50</sub> | N.º de ej. | Cl <sub>50</sub> | N.º de ej.     | Cl <sub>50</sub> | N.º de ej. | Cl <sub>50</sub> |
|------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------|----------------|------------------|------------|------------------|
| 21         | ++++             | 74         | +++              | 128        | ++++             | 189 isómero M1 | ++++             | 238        | ++++             |
| 22         | +++++            | 75         | ++++             | 129        | ++++             | 189 isómero N1 | ++++             | 239        | ++++             |
| 23         | +++++            | 76         | +++              | 130        | ++++             | 190 isómero M1 | ++++             | 240        | ++++             |
| 24         | +++++            | 77         | ++++             | 131        | ++++             | 190 isómero N1 | ++++             | 241        | ++++             |
| 25         | ++++             | 78         | ++++             | 132        | ++++             | 191 isómero M1 | ++++             | 242        | ++++             |
| 26         | +++++            | 79         | ++++             | 133        | ++++             | 191 isómero N1 | +++++            | 243        | +++              |
| 27         | ++++             | 80         | ++               | 134        | ++++             | 192            | +++++            | 244        | ++++             |
| 28         | ++++             | 81         | ++++             | 135        | ++++             | 193            | ++++             | 245        | ++++             |
| 29         | ++++             | 82         | ++               | 136        | ++++             | 194            | ++++             | 246        | ++++             |
| 30         | ++++             | 83         | ++++             | 145        | ++++             | 195            | +++              | 247        | ++++             |
| 31         | ++++             | 84         | ++++             | 146        | ++++             | 196            | +++              | 248        | ++++             |
| 32         | ++++             | 85         | ++++             | 147        | ++++             | 197            | ++++             | 249        | ++++             |
| 33         | ++++             | 86         | +++              | 148        | ++++             | 198            | ++++             | 250        | ++++             |
| 34a        | ++++             | 87         | ++++             | 149        | ++++             | 199            | ++++             | 251        | +                |
| 34b        | ++++             | 88         | ++++             | 150        | ++++             | 200            | ++++             | 252        | ++++             |
| 35         | ++++             | 89         | ++++             | 151        | ++++             | 201            | ++++             | 253        | ++++             |
| 36         | ++++             | 90         | +++              | 152        | ++++             | 202            | ++++             | 254        | ++++             |
| 37         | ++++             | 91         | +                | 153        | ++++             | 203            | ++++             | 255        | ++++             |
| 38         | ++++             | 92         | ++++             | 154        | ++++             | 204            | ++++             | 256        | ++++             |
| 39         | ++++             | 93         | ++               | 155        | ++++             | 205            | ++++             | 257        | ++++             |
| 40         | ++++             | 94         | -                | 156        | ++++             | 206            | ++++             | 258        | +++              |
| 41         | ++++             | 95         | +++              | 157        | +++              | 207            | ++++             | 259        | +++              |
| 42         | ++++             | 96         | ++               | 158        | ++++             | 208 isómero M1 | ++++             | 260        | +++              |
| 43         | ++++             | 97         | ++               | 159        | ++++             | 208 isómero N1 | ++++             | 261        | +++              |
| 44         | ++++             | 98         | ++               | 160        | ++++             | 209            | ++++             | 262        | +++              |
| 45         | ++++             | 99         | +                | 161        | +++              | 210            | ++++             | 263        | ++               |
| 46         | +++              | 100        | ++               | 162        | +++              | 211            | ++++             | 264        | ++               |
| 47         | +++              | 101        | +++              | 163        | ++               | 212            | ++++             | 265        | ++++             |
| 48         | +++              | 102        | ++               | 164        | ++++             | 213            | ++++             | 266        | +++              |
| 49         | ND               | 103        | ++               | 165        | +++              | 214            | ++++             | 267        | ++               |
| 50         | +++              | 104        | +                | 166        | ++++             | 215            | ++++             | 268        | ++++             |
| 51         | ++               | 105        | ++               | 167        | +++              | 216            | ++++             | 269        | ++++             |
| 52         | +++              | 106        | ++               | 168        | ++++             | 217            | ++++             | 270        | +++              |
| 53         | +++              | 107        | +++              |            |                  |                |                  |            |                  |

**Ensayo de FP n.º 2**

5 Las curvas de dilución semi-log de 10 puntos en DMSO se preparan en placas de polipropileno de 96 pocillos a una concentración de ensayo final de 100X. Las curvas de compuesto se diluyen 10 veces en tampón de ensayo (Tris 50 mM, a pH 8,0, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, DTT 1 mM, CHAPS 2 mM, y BSA al 0,005 %). A una placa de ensayo de poliestireno negro Costar de 384 pocillos (Corning, n.º 3573), se le añaden 5 µl de las curvas de respuesta de dosis de compuesto a 10X, con las columnas 1, 12, 13 y 24 recibiendo solo DMSO. La concentración máxima de compuesto se encuentra en las columnas 2 y 14. Keap1 (321-609) se diluye a 17,5 nM (2,5X) en tampón de ensayo y se añaden 20 µl a todos los pocillos excepto las columnas 12 y 24 (filas A-H), que recibieron 20 µl de tampón de ensayo en su lugar. Inmediatamente, se añaden 25 µl de 4 nM (2X) de péptido Tamra marcado (AFFAQLQLDEETGEFL, 21<sup>S t</sup> Century Biochemicals) en el tampón de ensayo a todos los pocillos, excepto las columnas 12 y 24 (filas I-P), que recibieron 25 µl de tampón de ensayo en su lugar. La placa de ensayo se sella con una película de aluminio, se agita a 600 rpm durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se lee en un Pherastar (BMG), equipado con un módulo óptico TAMRA FP (filtros de excitación de 540/20nm y de emisión de 590/20nm). Las mediciones de fluorescencia, representadas como mP, se utilizan en la transformación de los datos. Las concentraciones finales de ensayo de Keap1 (321-609) y el péptido marcado con Tamra son 7 nM y 2 nM, respectivamente. Para cada placa, la ganancia del Pherastar se ajusta después de establecer el mínimo en 35 mP. La lectura de fondo promedio se resta automáticamente de cada muestra. La actividad del compuesto se calcula en función del porcentaje de inhibición, normalizado frente a los controles en el ensayo (el Control 1 contiene el péptido Tamra y Keap1 (321-609) juntos (0 %

de respuesta) y el Control 2 contiene el péptido Tamra solo (100 % de respuesta)). El Control 3, que contiene solo Keap1 (321-609) en las columnas 12 y 24 (filas I-P) se utiliza para el fondo. El análisis de datos se maneja en Prism transformando primero los valores de % de inhibición usando  $x = \log x$  y luego usando la curva sigmoidea de dosis-respuesta (pendiente variable) de la ecuación de regresión no lineal para determinar los valores de  $pCI_{50}$ . El % de inhibición =  $100 * (1 - ((\text{respuesta compuesta-mín promedio}) / (\text{máx promedio-mín promedio})))$ .

Todos los ejemplos descritos en el presente documento poseían actividad en el ensayo Keap1/Nrf2 FP como se indica a menos que se indique lo contrario (véase la tabla a continuación). Las  $CI_{50} < 10$  nM (++++),  $CI_{50} 10 - 100$  nM (++++),  $CI_{50} 100$  nM -  $1 \mu\text{M}$  (+++),  $CI_{50} 1 - 10 \mu\text{M}$  (++) y  $CI_{50} 10 - 100 \mu\text{M}$  (+),  $CI_{50} > 100 \mu\text{M}$  (X), o no se determinaron (ND).

| N.º de ej. | $CI_{50}$ |
|------------|-----------|
| 137        | ++        |
| 138        | +++       |
| 139        | +++       |
| 140        | +++       |
| 141        | +++       |
| 142        | +++       |
| 143        | ND        |

#### Procedimientos de uso

Los compuestos de la invención son reguladores de Nrf2 y son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos respiratorios y no respiratorios, incluyendo EPOC, asma, fibrosis, asma crónica y aguda, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, deficiencia de  $\alpha 1$  antitripsina, fibrosis quística, enfermedades autoinmunitarias, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda (LRA), enfermedad renal o disfunción vista durante el trasplante de riñón, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer (EA), autismo, ataxia de Friedreich (AF), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer de colon, DMAE neovascular (seca) y DMAE neovascular (húmeda), lesión ocular, distrofia corneal endotelial de Fuchs (DCEF), uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad hepática inducida por toxinas (por ejemplo, enfermedad hepática inducida por acetaminofén), hepatitis vírica, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, preeclampsia y mal de las alturas.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención está dirigida a procedimientos para tratar tales afecciones.

Los procedimientos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto según la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

Como se usa en el presente documento, "tratar" en referencia a una afección significa: (1) mejorar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce o es responsable de la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección, o (4) retrasar la progresión de la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

El experto en la materia apreciará que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para reducir sustancialmente la probabilidad o gravedad de una afección o manifestación biológica de la misma, o para retrasar el inicio de dicha afección o manifestación biológica de la misma.

Como se usa en el presente documento, "cantidad segura y eficaz" en referencia a un compuesto de la invención u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves (a una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del ámbito del buen juicio médico. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, al considerar la potencia, eficacia y vida media del compuesto); la vía de administración elegida; la afección que se está tratando; la gravedad de la afección que se está tratando; la edad, tamaño, peso y condición física del paciente que está siendo tratado; los antecedentes médicos del paciente que se va a tratar; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero, sin embargo, se puede determinar habitualmente por el experto en la materia.

Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un ser humano u otro animal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, la administración parenteral, la administración transdérmica, la administración rectal y la administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas a la enteral, transdérmica, o por inhalación,



y generalmente es por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente, ya sea inhalada por la boca o por las fosas nasales. La administración tópica incluye la aplicación en la piel, así como la administración intraocular, ótica, intravaginal e intranasal.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces por día. Las dosis pueden administrarse hasta que se logre el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como la absorción, distribución y vida media, que puede determinar el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluida la duración de la administración de dichos regímenes, para un compuesto de la invención dependen de la afección que se está tratando, de la gravedad de la afección que se está tratando, de la edad y del estado físico del paciente que se está tratando, de los antecedentes médicos del paciente que se va a tratar, de la naturaleza de la terapia concurrente, del efecto terapéutico deseado y de factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la materia. Los expertos en la materia entenderán además que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir un ajuste dada la respuesta individual de un paciente al régimen de dosificación o con el tiempo a medida que el paciente individual necesite cambiar.

Las dosis diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía particular de administración elegida. Las dosis típicas para la administración oral varían de 1 mg a 1.000 mg por persona por día. Las dosis preferidas son 1 - 500 mg una vez al día, más preferido es 1 - 100 mg por persona por día. Las dosis IV varían de 0,1 a 1.000 mg/día, lo preferido es 0,1 - 500 mg/día, y más preferido es 0,1 - 100 mg/día. Las dosis diarias inhaladas varían de 10 µg a 10 mg/día, con 10 µg - 2 mg/día preferidos, y más preferido 50 µg - 500 µg/día.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden administrarse como profármacos. Como se usa en el presente documento, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un paciente, finalmente libera el compuesto de la invención *in vivo*. La administración de un compuesto de la invención como profármaco puede permitir al experto en la técnica hacer uno o más de los siguientes: (a) modificar el inicio del compuesto *in vivo*; (b) modifique la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o la distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos utilizados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden química o enzimáticamente *in vivo*. Tales modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, éteres, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son bien conocidos por los expertos en la materia.

### Composiciones

Los compuestos de la invención normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma masiva en la que puede extraerse una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y luego administrarse al paciente tal como con polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma de dosificación unitaria en la que cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se prepara en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen de 1 mg a 1000 mg.

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

Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, involucrado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de manera que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no sean farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente, por supuesto, debe tener una pureza suficientemente alta para que sea farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral como comprimidos,

5 cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, bolsitas y cachés; (2) administración parenteral tal como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación como polvos secos, aerosoles, suspensiones y soluciones; y (6) administración tópica tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizadores, espumas y geles.

10 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, se pueden elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una función particular que pueden servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Se pueden elegir ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Se pueden elegir ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la movilidad o el transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Se pueden elegir ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para mejorar el cumplimiento del paciente.

15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de enmascaramiento de sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, 20 tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la materia apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente presente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

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

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los procedimientos comúnmente utilizados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

35 En un aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábica, alginato de sodio, ácido alginico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa 40 y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un desintegrante. Los desintegrantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa, ácido alginico y carboximetilcelulosa de sodio. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

45 En otro aspecto, la invención está dirigida a una forma de dosificación adaptada para la administración a un paciente por vía parenteral que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo, 50 ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

55 En otro aspecto, la invención está dirigida a una forma de dosificación adaptada para la administración a un paciente por inhalación. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede inhalarse a los pulmones como un polvo seco, un aerosol, una suspensión o una solución.

Las composiciones de polvo seco para administración al pulmón por inhalación comprenden típicamente un compuesto de la invención como un polvo finamente dividido junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como polvos finamente divididos. Los expertos en la técnica conocen excipientes farmacéuticamente aceptables

particularmente adecuados para su uso en polvos secos e incluyen lactosa, almidón, manitol y mono-, di- y polisacáridos.

5 El polvo seco puede administrarse al paciente mediante un inhalador de depósito de polvo seco (RDPI, por sus siglas en inglés) que tiene un depósito adecuado para almacenar múltiples (dosis no medidas) de medicamento en forma de polvo seco. Los RDPI típicamente incluyen un medio para medir cada dosis de medicamento desde el depósito a una posición de administración. Por ejemplo, los medios dosificadores pueden comprender una copa dosificadora, que se puede mover desde una primera posición en la que la copa puede llenarse con medicamento desde el depósito hasta una segunda posición en la que la dosis medida de medicamento se pone a disposición del paciente para inhalación.

10 Como alternativa, el polvo seco puede presentarse en cápsulas (por ejemplo, gelatina o plástico), cartuchos o ampollas para su uso en un inhalador de polvo seco multidosis (MDPI, por sus siglas en inglés). Los MDPI son inhaladores en los que el medicamento está comprendido dentro de un pack multidosis que contiene (o que de otro modo lleva) múltiples dosis definidas (o partes del mismo) de medicamento. Cuando el polvo seco se presenta como una ampolla, comprende múltiples ampollas para la contención del medicamento en forma de polvo seco. Las ampollas se disponen típicamente de manera regular para facilitar la liberación del medicamento a partir de ellas. Por ejemplo, las ampollas pueden estar dispuestas de forma generalmente circular en una ampolla en forma de disco, o las ampollas pueden tener forma alargada, por ejemplo que comprende una tira o una cinta. Cada cápsula, cartucho o ampolla puede, por ejemplo, contener entre 20 µg-10 mg del compuesto de la invención.

15 Los aerosoles pueden formarse suspendiendo o disolviendo un compuesto de la invención en un propulsor licuado. Los propulsores adecuados incluyen halocarbonos, hidrocarburos y otros gases licuados. Los propulsores representativos incluyen: triclorofluorometano (propulsor 11), diclorofluorometano (propulsor 12), diclorotetrafluoroetano (propulsor 114), tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1-difluoroetano (HFA-152a), difluorometano (HFA-32), pentafluoroetano (HFA-12), heptafluoropropano (HFA-227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano y pentano. Los aerosoles que comprenden un compuesto de la invención se administrarán típicamente a un paciente a través de un inhalador de dosis medida (MDI, por sus siglas en inglés).  
20 Tales dispositivos son bien conocidos por los expertos en la materia.

El aerosol puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales típicamente utilizados con inhaladores de dosis múltiples, tales como tensioactivos, lubricantes, codisolventes y otros excipientes para mejorar la estabilidad física de la formulación, para mejorar el rendimiento de la válvula, para mejorar la solubilidad, o para mejorar el sabor.

30 Las suspensiones y soluciones que comprenden un compuesto de la invención también se pueden administrar a un paciente mediante un nebulizador. El disolvente o agente de suspensión utilizado para la nebulización puede ser cualquier líquido farmacéuticamente aceptable, como agua, solución salina acuosa, alcoholes o glicoles, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, etc. o mezclas de los mismos. Las soluciones salinas utilizan sales que muestran poca o ninguna actividad farmacológica después de la administración. Ambas sales orgánicas, tales como sales de metal alcalino o de halógeno de amonio, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio o sales orgánicas, como sales de potasio, sodio y amonio o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, etc. pueden usarse para este fin.

35 Se pueden añadir otros excipientes farmacéuticamente aceptables a la suspensión o solución. El compuesto de la invención puede estabilizarse mediante la adición de un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico; un ácido orgánico, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético y ácido tartárico, etc., un agente de formación de complejos tal como EDTA o ácido cítrico y sus sales; o un antioxidante como el antioxidante como la vitamina E o el ácido ascórbico. Éstos pueden usarse solos o juntos para estabilizar el compuesto de la invención. Se pueden añadir conservantes tales como cloruro de benzalconio o ácido benzoico y sus sales. Se puede añadir tensioactivo particularmente para mejorar la estabilidad física de las suspensiones. Éstos incluyen lecitina, dioctilsulfosuccinato de disodio, ácido oleico y ésteres de sorbitán.

40 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en combinación con uno o más agentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo; inmunoterapia antigénica, antihistamínicos, corticoesteroides, AINE, moduladores de leucotrienos, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa, inhibidores de IKK2, inhibidores de p38, inhibidores de Syk, inhibidores de proteasa tales como inhibidores de elastasa, antagonistas de integrinas (por ejemplo, antagonistas de integrinas beta-2), agonistas de adenosina A2a, inhibidores de la liberación de mediadores como el cromoglicato de sodio, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, antagonistas de DP1, antagonistas de DP2, inhibidores delta PI3K, inhibidores de ITK, inhibidores de LP (lisofosfatídico) o inhibidores de FLAP (proteína activadora de 5-lipoxigenasa), broncodilatadores (por ejemplo, antagonistas muscarínicos, agonistas beta-2), metotrexato y agentes similares; terapia con anticuerpos monoclonales como anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 y agentes similares; terapias con receptores de citocinas, por ejemplo, etanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas de antígeno (por ejemplo, interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores del receptor de quimiocinas como CCR3, antagonistas de CCR4 o CXCR2, otros agonistas o antagonistas de citocinas/quimiocinas, agonistas de TLR y agentes similares).

Los compuestos también se pueden usar en combinación con agentes para ayudar al trasplante, incluidas las ciclosporinas, tacrolimus, micofenolato de mofetilo, prednisona, azatioprina, sirolimus, daclizumab, basiliximab u OKT3.

5 También se pueden usar en combinación con agentes para la diabetes: metformina (biguanidas), meglitinidas, sulfonilureas, inhibidores de DPP-4, tiazolidinedionas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, miméticos de amilina, miméticos de incretina, insulina.

Los compuestos pueden usarse en combinación con antihipertensivos tales como diuréticos, inhibidores de ACE, ARBS, bloqueadores de los canales de calcio y betabloqueantes.

10 Una realización de la invención abarca combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos más. Estará claro para un experto en la materia que, cuando sea apropiado, los otros ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma de sales, por ejemplo como sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo, hidratos para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También quedará claro que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma  
15 ópticamente pura.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

20 Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

25 La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con otro agente terapéuticamente activo.

### Ejemplos

30 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el ámbito de la presente invención, sino más bien proporcionar orientación al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Si bien se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la materia apreciará que se pueden hacer varios cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y el ámbito de la invención.

Todas las temperaturas se dan en grados Celsius, todos los disolventes tienen la pureza más alta disponible y todas las reacciones se ejecutan en condiciones anhidras en una atmósfera de argón (Ar) o nitrógeno (N<sub>2</sub>) cuando es necesario.

35 Se usaron las capas de capa fina Analtech Silica Gel GF and E. Merck Silica Gel 60 F-254 para la cromatografía de capa fina. Tanto la cromatografía flash como la gravedad se llevaron a cabo sobre gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (malla 230-400). El sistema CombiFlash® usado para la purificación en esta aplicación se adquirió de Isco, Inc. La purificación CombiFlash® se realizó usando columnas de gel de sílice preempaquetadas, un detector con longitud de onda UV a 254 nm y una variedad de solventes o combinaciones de disolventes.

40 La HPLC preparativa se realizó usando un sistema preparatorio Gilson con detección UV de longitud de onda variable o un sistema de preparación automática de masa dirigida por Agilent (MDAP) con detección UV de masa y longitud de onda variable. Una variedad de columnas de fase inversa, por ejemplo, Luna 5m C18(2) 100A, SunFire C18, XBridge C18, Atlantis T3 se usaron en la purificación con la elección del soporte de la columna dependiendo de las condiciones usadas en la purificación. Los compuestos se eluyeron usando un gradiente de CH<sub>3</sub>CN y agua. Las  
45 condiciones neutras usaron un gradiente de CH<sub>3</sub>CN y agua sin un modificador adicional, las condiciones ácidas usaron un modificador de ácido, generalmente TFA al 0,1 % (añadido tanto al CH<sub>3</sub>CN como al agua) y las condiciones básicas usaron un modificador básico, generalmente NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % (añadido al agua). La HPLC analítica se ejecutó usando un sistema Agilent, Shimadzu/Sciex LCMS con detección UV de longitud de onda variable usando cromatografía de fase inversa con un CH<sub>3</sub>CN y gradiente de agua con un modificador de TFA al 0,02 o 0,1 % (añadida a cada disolvente).  
50 La CL-EM se determinó usando un PE Sciex Single Quadrupole 150EX CL-EM o Waters ZQ Single Quadrupole CL-EM instruments. El compuesto se analiza usando una columna de fase inversa, por ejemplo, Thermo Hypersil Gold C18, eluida usando un gradiente de CH<sub>3</sub>CN y agua con un bajo porcentaje de un modificador ácido, como TFA al 0,02 %.

55 El SFC Chiral preparativo se realizó usando un sistema SFC preparativo Thar/Waters con un sistema de detección UV de longitud de onda única. Una variedad de columnas SFC quirales, por ejemplo, Chiralpak IA, IC, AY, AD se usaron en la purificación. Los compuestos se eluyen usando CO<sub>2</sub> fluido supercrítico y codisolventes, tales como MeOH, EtOH,

IPA, y la combinación de estos solventes en una proporción diferente en función de la selectividad del compuesto. Se usarían modificadores (TFA al 0,1 %, NH<sub>4</sub>OH, DEA) según sea necesario.

- 5 Se analizó el Chiral SFC analítico usando un sistema Thar/Waters SFC con detección UV de longitud de onda variable. Una variedad de columnas SFC quirales, por ejemplo, Chiralpak IA, IB, IC, ID, AY, AD, AS, CCL4 se usaron en la purificación. Los compuestos se eluyen usando CO<sub>2</sub> fluido supercrítico y codisolventes, tales como MeOH, EtOH, IPA, y la combinación de estos solventes en una proporción diferente en función de la selectividad del compuesto. Se usarían modificadores (TFA al 0,1 %, NH<sub>4</sub>OH, DEA) según sea necesario.

- 10 Celite® es un filtro auxiliar compuesto de sílice diatomácea lavada con ácido, y es una marca registrada de Manville Corp., Denver, Colorado. Isolute® es un sorbente funcionalizado a base de gel de sílice, y es una marca registrada de Biotage AB Corp., Suecia.

- 15 Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron a 400 MHz usando un espectrómetro Bruker AVANCE 400 o Bruker DPX400. CDCl<sub>3</sub> es deuteriocloroformo, DMSO-D<sub>6</sub> es hexadeuteriodimetilsulfóxido y MeOD es tetra-deuteriometanol, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> es deuteriodiclorometano. Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón ( $\delta$ ) campo abajo del tetrametilsilano estándar interno (TMS) o se calibran a la señal de protón residual en el disolvente de RMN (por ejemplo, CHCl<sub>3</sub> en CDCl<sub>3</sub>). Las abreviaturas para los datos de RMN son como siguen a continuación: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, ap. = aparente, a = ancho. J indica la constante de acoplamiento de RMN medida en hercios.

El calentamiento de las mezclas de reacción con irradiaciones de microondas se llevó a cabo en un reactor de microondas Biotage Initiator®, empleando típicamente el ajuste de alta absorbancia.

- 20 Los cartuchos o columnas que contienen grupos funcionales basados en polímeros (ácido, base, quelantes metálicos, etc.) pueden usarse como parte del tratamiento compuesto. Las columnas o cartuchos de "amina" se usan para neutralizar o basificar mezclas o productos de reacción ácida. Estos incluyen los cartuchos de NH<sub>2</sub> Aminopropil SPE-ed SPE disponibles en Applied Separations y los cartuchos de dietilamino SPE disponibles en United Chemical Technologies, Inc.

- 25 Las abreviaturas se enumeran en la tabla a continuación. Todas las otras abreviaturas son como se describe en la Guía de estilo de ACS (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

**Tabla de abreviaturas**

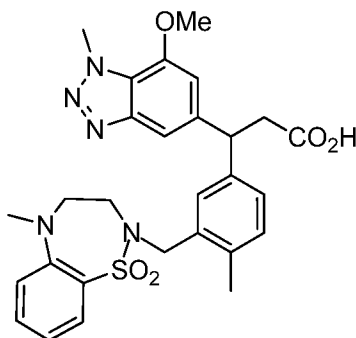
|   |  |
|---|--|
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> : <i>tris</i> (dibencilidenoacetona)-dipaladio (O)       | Pd(OAc) <sub>2</sub> : acetato de paladio (II)   |
| PdCl <sub>2</sub> (dppf): [1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio (II) | (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> : dicloruro de <i>bis</i> (trifenilfosfina)paladio (II) |
| Pd/C: paladio sobre carbono   | Pd(OH) <sub>2</sub> /C: hidróxido de paladio sobre carbono   |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> : <i>tris</i> (dibencilidenoacetona)-dipaladio (O)       | Pd(OAc) <sub>2</sub> : acetato de paladio (II)   |
| [RhCl(cod)] <sub>2</sub> : dímero cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)                        | Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> : dímero acetato de rodio (II)  |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> : carbonato de cesio  | NaH: hidruro sódico  |
| CH <sub>3</sub> CN o MeCN: acetonitrilo   | DMSO: dimetilsulfóxido   |
| Et <sub>3</sub> N o TEA: trietilamina   | THF: tetrahidrofurano  |
| TFA: ácido trifluoroacético   | HCl: ácido clorhídrico   |
| Mel: yodometano   | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> : ácido sulfúrico   |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> : carbonato potásico   | DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida  |
| NaOH: hidróxido sódico  | NaNO <sub>2</sub> : nitrito sódico   |
| NaOMe: metóxido sódico  | NaN <sub>3</sub> : azida sódica  |
| NaOAc: acetato sódico   | EtOAc: acetato de etilo  |
| NaHCO <sub>3</sub> : bicarbonato sódico   | NaCl: cloruro sódico   |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> : sulfato sódico  | Et <sub>2</sub> O: éter dietílico  |
| NaIO <sub>4</sub> : peryodato sódico  | Na(OAc) <sub>3</sub> BH: triacetoxiborohidruro sódico  |
| MgSO <sub>4</sub> : sulfato de magnesio   | NH <sub>4</sub> Cl: cloruro de amonio  |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> o DCM: diclorometano  | NH <sub>4</sub> OH: hidróxido de amonio  |
| MeOH: metanol   | NH <sub>4</sub> OAc: acetato amónico   |
| EtOH: etanol  | SnCl <sub>2</sub> ■ 2 H <sub>2</sub> O: dihidrato de cloruro de estaño (II)                                |

(continuación)

|  |  |
|--|--|
| LiHMDS: hexametildisilazano de litio                         | LDA: diisopropilamida de litio                     |
| LiOH: hidróxido de litio                                     | LAH: hidruro de litio y aluminio                   |
| DCE: 1,2-dicloroetano  | n-BuLi: n-butillitio                               |
| PS-PPh <sub>3</sub> : trifenilfosfina soportada por polímero | m-CPBA: ácido m-cloroperbenzoico                   |
| ADDP: (E)-diazeno-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona)        | NBS: N-Bromosuccinimida                            |
| DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo                       | DTBAD: azodicarboxilato de di- <i>terc</i> -butilo |
| DIPEA: diisopropiletilamina                                  | KOt-Bu: <i>terc</i> -butóxido potásico             |
| AcOH: ácido acético  | N <sub>2</sub> : gas nitrógeno                     |
| ml: mililitro(s)   | TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio                 |
| g: gramo(s)  | mmol: milimol(es)                                  |
| TA: temperatura ambiente                                     | mg: miligramo(s)                                   |
| h: hora(s)   | min: minuto(s)                                     |

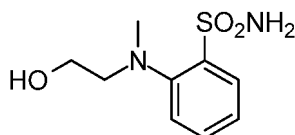
**Ejemplo 1**

ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico



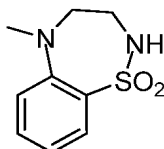
5

2-((2-hidroxietil)(metil)amino)bencenosulfonamida



10

La solución de 2-fluorobencenosulfonamida (2,102 g, 12 mmol) en 2-(metilamino)etanol (9,64 ml, 120 mmol) se calentó con irradiación de microondas a 130 °C durante 30 min, se calentó de nuevo con microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml), se ajustó el pH a ~5 con HCl (6 N después 1 N), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado, 2-((2-hidroxietil)(metil)amino)bencenosulfonamida (2,4151 g, 10,49 mmol, rendimiento del 87 %). CL-EM *m/z* 231 (M + H)<sup>+</sup>, 0,55 (tiempo de ret.).

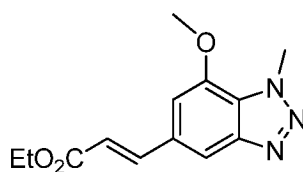
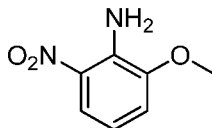
**1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,2,5]tiadiazepina**

15

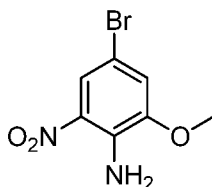
A la solución de 2-((2-hidroxietil)(metil)amino)bencenosulfonamida (461 mg, 2 mmol) en THF (100 ml), se le añadieron DIAD (0,778 ml, 4,00 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (1818 mg, 4,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,2,5]tiadiazepina (310,1 mg, 1,461 mmol, rendimiento del 73,0 %). CL-EM *m/z* 213 (M + H)<sup>+</sup>, 0,59 (tiempo de ret.).

20

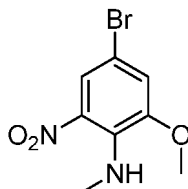
**3-(7-Metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo**

**2-Metoxi-6-nitroanilina**

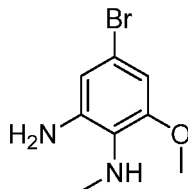
- 5 A una solución de 2-amino-3-nitrofenol (35 g, 227 mmol) en DMF (400 ml), se le añadieron  $K_2CO_3$  (37,7 g, 273 mmol) y Mel (17,04 ml, 273 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después, se vertió en agua. El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido se lavó con agua para dar 35 g (89 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  168,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1,71 (tiempo de ret.).

**4-Bromo-2-metoxi-6-nitroanilina**

- 10 A una solución de 2-metoxi-6-nitroanilina (35 g, 208 mmol) en ácido acético (500 ml), se le añadieron NaOAc (27,3 g, 333 mmol) y bromo (11,80 ml, 229 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua y se secó en una bomba de vacío para dar 50 g (95 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  248,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1,78 (tiempo de ret.).

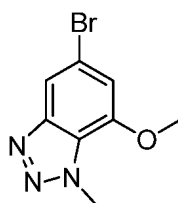
**4-Bromo-2-metoxi-N-metil-6-nitroanilina**

- 15 A una solución de 4-bromo-2-metoxi-6-nitroanilina (50 g, 202 mmol) en DMF (400 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (5,83 g, 243 mmol). Después de 30 min, se añadió Mel (13,92 ml, 223 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 30 min adicionales. Se añadió agua (1000 ml). El precipitado de color rojo se recogió por filtración y se lavó con agua, se secó para dar 50 g (71,8 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  263,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1,86 (tiempo de ret.).

**4-Bromo-6-metoxi-N1-metilbenceno-1,2-diamina**

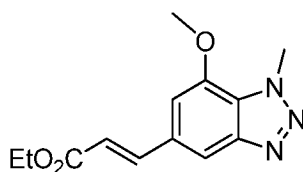
- 25 A 4-bromo-2-metoxi-N-metil-6-nitroanilina (25 g, 96 mmol) en ácido acético (300 ml), se le añadió zinc (18,78 g, 287 mmol) en pequeñas porciones. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el sólido se lavó copiosamente con EtOAc. Las soluciones combinadas se concentraron para dar 20 g (27,6 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  233,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1,25 (tiempo de ret.).

**5-Bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol**



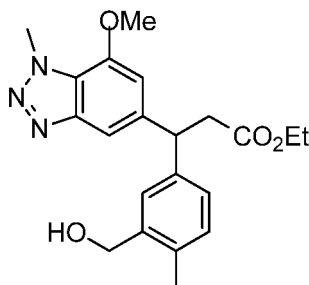
5 A 4-bromo-6-metoxi-N1-metilbenceno-1,2-diamina (40 g, 173 mmol) en 100 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10 % a 0 °C, se le añadió NaNO<sub>2</sub> (16,72 g, 242 mmol) en pequeñas porciones durante un periodo de 20 minutos. Después de la mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales, se añadieron 200 ml de agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Las aguas madre se dejaron en reposo 16 h y se formó un segundo lote de precipitado, que se recogió como antes. Los sólidos combinados se colocaron en columnas en EtOAc para retirar las sales inorgánicas, para dar 15 g (35,8 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 244,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,68 (tiempo de ret.).

### 3-(7-Metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



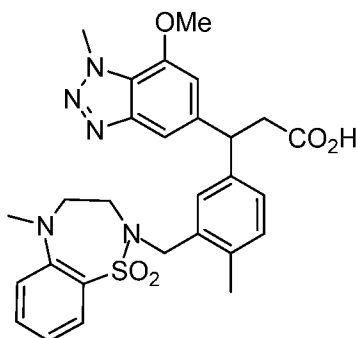
10 A una solución de 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (10 g, 41,3 mmol) en DMF seca (10 ml), se le añadieron acrilato de etilo (20,68 g, 207 mmol), DIPEA (18,04 ml, 103 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (2,51 g, 8,26 mmol), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,927 g, 4,13 mmol). La reacción se calentó a 95 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-15 50 %/Petróleo) para dar 9,2 g (83 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 262,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,70 (tiempo de ret.).

### 3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



20 A la solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,390 g, 1,493 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml), se le añadieron ácido 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,372 g, 2,239 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,312 ml, 2,239 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,041 g, 0,075 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (354,5 mg, 0,925 mmol, rendimiento del 61,9 %). CL-EM *m/z* 384 (M + H)<sup>+</sup>, 0,88 (tiempo de ret.).

25 **ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico**

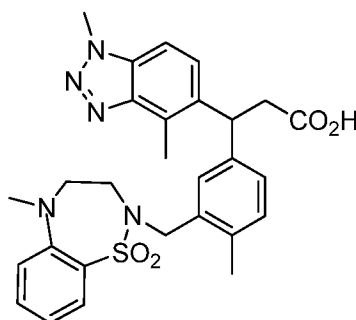




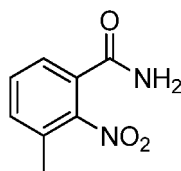
5 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (77 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina (63,7 mg, 0,300 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (136 mg, 0,300 mmol) y DIAD (0,058 ml, 0,300 mmol). La mezcla de reacción  
 10 resultante se agitó a TA durante 160 min antes de añadirse más PS-PPh<sub>3</sub> (45,5 mg, 0,100 mmol) y DIAD (0,019 ml, 0,100 mmol), después se agitó a TA durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio deseado, 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (43,6 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 37,7 %). Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,500 ml, 1,000 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido  
 15 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (37,6 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 34,2 %). CL-EM *m/z* 550 (M + H)<sup>+</sup>, 0,98 (tiempo de ret.).

## 15 Ejemplo 2

**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico**

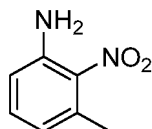


**3-Metil-2-nitrobenzamida de 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo**



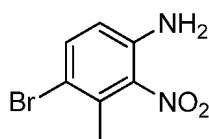
20 A una solución de ácido 3-metil-2-nitrobenzoico (100 g, 552 mmol) en DCM (1000 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (72,5 ml, 828 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). El disolvente se añadió a NH<sub>4</sub>OH (1000 ml, 7704 mmol) a TA y se agitó durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada  
 25 se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar 67 g (60,6 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 181,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,40 (tiempo de ret.).

**3-Metil-2-nitroanilina**



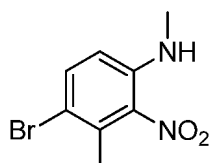
30 A una mezcla de NaOH (2,220 g, 55,5 mmol) en agua (12 ml), se le añadió Br<sub>2</sub> (0,322 ml, 6,26 mmol) se añadió a 0 °C. Después, se añadió en una porción 3-metil-2-nitrobenzamida (1 g, 5,55 mmol) y la mezcla se calienta lentamente en un baño de agua. El material pronto se oscureció de color, y a 50-55 °C (temperatura interna) las gotas de aceite comenzaron a separarse. La temperatura se elevó gradualmente a 70 °C y se mantuvo en este punto durante 1 h. Se añadió lentamente una solución de 0,7 g de NaOH en 4 cm<sup>3</sup> de agua y la temperatura se incremento a 80 °C durante  
 35 una hora adicional. La reacción se enfrió a TA y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). La capa orgánica combinada se secó y se concentró para dar 0,7 g (90 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 153,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,65 (tiempo de ret.).

**4-bromo-3-metil-2-nitroanilina**



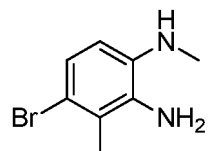
Una mezcla de NBS (51,5 g, 289 mmol), 3-metil-2-nitroanilina (44 g, 289 mmol) y AcOH (450 ml) se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y se vertió en agua (100 ml). El sólido se recogió para dar 55 g (78 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  230,9 (M+H)<sup>+</sup>, 1,78 (tiempo de ret.).

5 **4-Bromo-N,3-dimetil-2-nitroanilina**



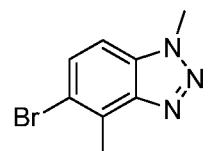
10 A una solución de 4-bromo-3-metil-2-nitroanilina (20 g, 87 mmol) en DMF (200 ml), se le añadió NaH (3,81 g, 95 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. Después, se añadió Mel (12,90 g, 91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido se recogió para dar 18 g (59,4 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  247,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,90 (tiempo de ret.).

**4-Bromo-N<sup>1</sup>,3-dimetilbenceno-1,2-diamina**



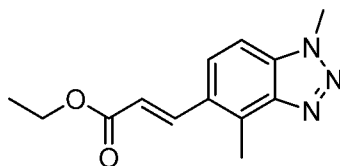
15 A una solución de 4-bromo-N,3-dimetil-2-nitroanilina (30 g, 122 mmol) en EtOH (600 ml), se añadió SnCl<sub>2</sub> ■ 2 H<sub>2</sub>O (93 g, 490 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 h. Después, el disolvente se ajustó a pH=14 usando NaOH al 40 %. Se extrajo con EtOAc (3x500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar 26 g (39,5 %) del compuesto del título.

**5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol**



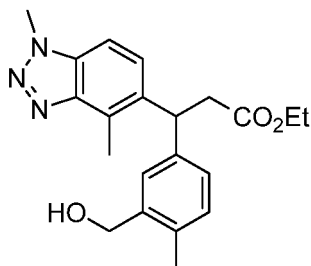
20 A 4-bromo-N<sup>1</sup>,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (30 g, 139 mmol) en 17 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10 % a 0 °C, se le dio NaNO<sub>2</sub> (13,47 g, 195 mmol) en pequeñas porciones durante un periodo de 20 minutos. Después de la mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales, se añadieron 200 ml de agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Las aguas madre se dejaron en reposo 16 h y se formó un segundo lote de precipitado, que se recogió como antes. Los sólidos combinados se colocaron en columnas en EtOAc para eliminar las sales inorgánicas para dar 10 g (21,57 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  226,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,71 (tiempo de ret.).

25 **3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo**



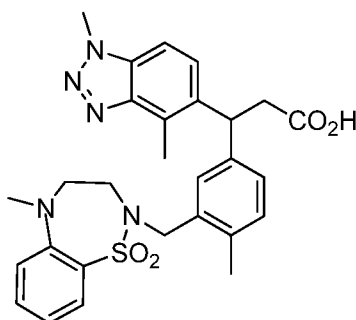
30 A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (10 g, 44,2 mmol) en DMF (20 ml), se le añadieron tri-*o*-tolil-fosfina (2,69 g, 8,85 mmol), metil acrilato (7,62 g, 88 mmol) y DIPEA (23,18 ml, 133 mmol). Después, se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,993 g, 4,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para conseguir el producto en bruto. Se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=4:1) para dar 8,2 g (76 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  246,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,68 (tiempo de ret.).

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 4,08 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10 ml), se le añadieron ácido 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (1,015 g, 6,12 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,852 ml, 6,12 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,113 g, 0,204 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 18,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1,1954 g, 3,25 mmol, rendimiento del 80 %). CL-EM *m/z* 368 (M + H)<sup>+</sup>, 0,88 (tiempo de ret.).

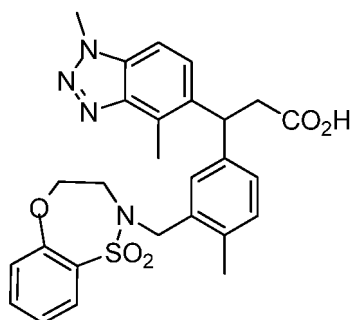
**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico**

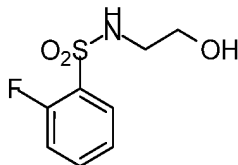


A la solución de 2-((2-hidroxiethyl)(metil)amino)bencenosulfonamida (46,1 mg, 0,2 mmol) en THF (10 ml), se le añadieron DIAD (0,078 ml, 0,400 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (182 mg, 0,400 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. A esta mezcla de reacción se le añadió 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (73,5 mg, 0,200 mmol), después se agitó a TA durante 16,5 h. Después, la mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, se volvió a disolver en THF (2 ml), después se añadieron PS-PPh<sub>3</sub> (182 mg, 0,400 mmol), DIAD (0,078 ml, 0,400 mmol) y se agitó a TA durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró. Al filtrado se le añadió NaOH (1 N) (1,000 ml, 1,000 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min, se calentó de nuevo a 100 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió más NaOH (6 N) (0,167 ml, 1,000 mmol), después se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (35,7 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 33,4 %). CL-EM *m/z* 534 (M + H)<sup>+</sup>, 0,96 (tiempo de ret.).

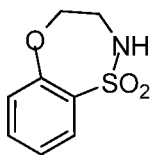
**Ejemplo 3**

**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



**2-fluoro-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida**

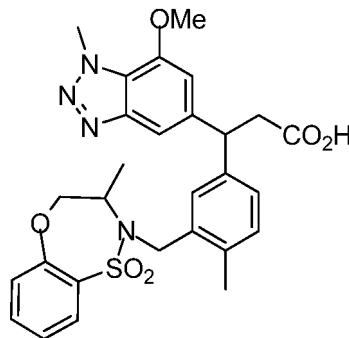
5 A la solución de etanolamina (1,210 ml, 20,00 mmol) en THF (40 ml) y agua (10 ml), se le añadió  $K_2CO_3$  (2,76 g, 20,00 mmol) y después, lentamente cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (2,65 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (20 ml), se extrajo con EtOAc (40 + 2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, se concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado, 2-fluoro-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida (4,4966 g, 20,51 mmol, rendimiento del 103 %). CL-EM  $m/z$  220 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 0,49 (tiempo de ret.).

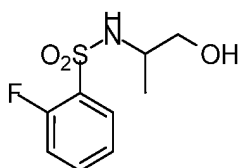
**1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina**

10 A la solución de 2-fluoro-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida (1315 mg, 6 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió KOtBu (2020 mg, 18,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (30 ml), se ajustó el pH a ~6 con HCl(1 N), se extrajo con EtOAc (80 + 2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (962,3 mg, 4,83 mmol, rendimiento del 81 %). CL-EM  $m/z$  200 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 0,52 (tiempo de ret.).

**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

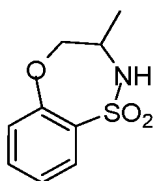
20 A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (90 mg, 0,245 mmol) en THF (2,5 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (73,2 mg, 0,367 mmol),  $PS-PPh_3$  (167 mg, 0,367 mmol) y después DIAD (0,071 ml, 0,367 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida. Este intermedio en bruto se disolvió de nuevo en MeOH (1,2 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,612 ml, 1,225 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (95,3 mg, 0,183 mmol, rendimiento del 74,7 %). CL-EM  $m/z$  521 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 0,94 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 4****ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((3-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico****2-fluoro-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida**



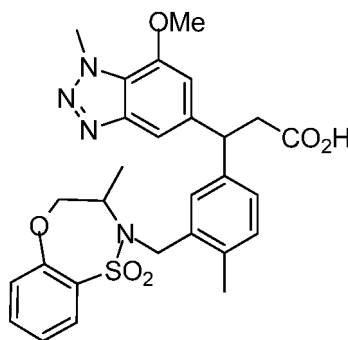
5 A la solución de 2-amino-1-propanol (0,390 ml, 5,00 mmol) en THF (10 ml) y agua (2 ml), se le añadió  $K_2CO_3$  (0,691 g, 5,00 mmol) y después lentamente, cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,662 ml, 5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (3 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, se concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado, 2-fluoro-N-(1-hidroxiopropan-2-il)benzenosulfonamida (1,2145 g, 5,21 mmol, rendimiento del 104 %). CL-EM  $m/z$  234 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 0,57 (tiempo de ret.).

#### 1,1-dióxido de 3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



10 A la solución de 2-fluoro-N-(1-hidroxiopropan-2-il)benzenosulfonamida (1,166 g, 5 mmol) en DMSO (20 ml), se le añadió KOt-Bu (1,683 g, 15,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió  $H_2O$  (10 ml) y se ajustó el pH ~7 con HCl (1 N), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de 3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1,0843 g, 5,08 mmol, rendimiento del 102 %). CL-EM  $m/z$  214 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 0,48 (tiempo de ret.).

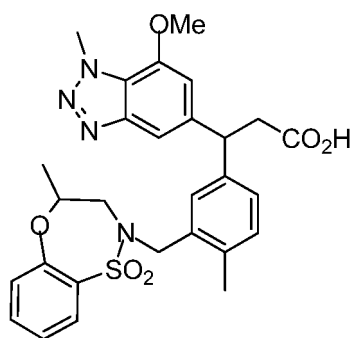
#### ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((3-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



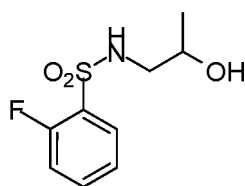
20 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (77 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (64,0 mg, 0,300 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (136 mg, 0,300 mmol) y DIAD (0,058 ml, 0,300 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 92 h. A esta mezcla de reacción se le añadieron más PS-PPh<sub>3</sub> (45,5 mg, 0,100 mmol) y DIAD (0,019 ml, 0,100 mmol), después se agitó a TA durante 90 min. A la mezcla de reacción se le añadieron más PS-PPh<sub>3</sub> (136 mg, 0,300 mmol) y DIAD (0,058 ml, 0,300 mmol), después se agitó a TA durante 35 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio deseado, 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((3-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,500 ml, 1,000 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se evaporó al vacío, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((3-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (62,1 mg, 0,113 mmol, rendimiento del 56,4 %). CL-EM  $m/z$  551 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 1,07 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 5

35 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

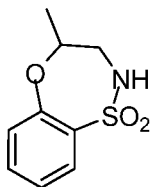


**2-fluoro-N-(2-hidroxiopropil)bencenosulfonamida**



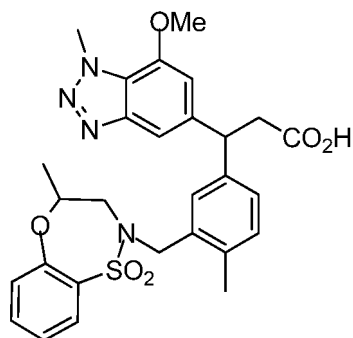
5 A la solución de 1-amino-2-propanol (0,386 ml, 5,00 mmol) en THF (10 ml) y agua (2,5 ml), se le añadió  $K_2CO_3$  (0,691 g, 5,00 mmol) y después lentamente cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,662 ml, 5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 + 2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, se evaporó al vacío, para proporcionar el producto deseado, 2-fluoro-N-(2-hidroxiopropil)bencenosulfonamida (1,2272 g, 5,26 mmol, rendimiento del 105 %). CL-EM  $m/z$  234 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 0,64 (tiempo de ret.).

10 **1,1-dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina**



15 A la solución de 2-fluoro-N-(2-hidroxiopropil)bencenosulfonamida (1,166 g, 5 mmol) en DMSO (20 ml), se le añadió KOt-Bu (1,683 g, 15,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (30 ml), se acidificó con HCl (1 N) a pH ~6, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,9423 g, 4,42 mmol, rendimiento del 88 %). CL-EM  $m/z$  214 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 0,61 (tiempo de ret.).

20 **ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

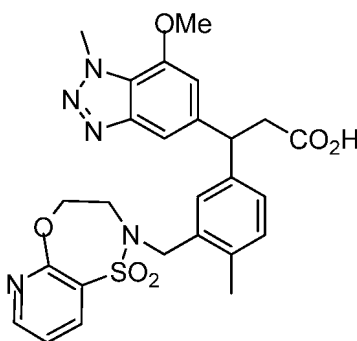


A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (77 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina

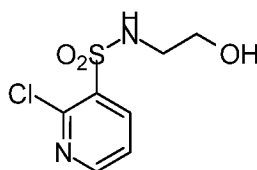
(64,0 mg, 0,300 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (136 mg, 0,300 mmol) y DIAD (0,058 ml, 0,300 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio deseado, 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,500 ml, 1,000 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (66,9 mg, 0,121 mmol, rendimiento del 60,7 %). CL-EM *m/z* 551 (M + H)<sup>+</sup>, 1,00 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 6

**ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

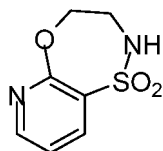


15 **2-cloro-N-(2-hidroxi-etil)piridin-3-sulfonamida**



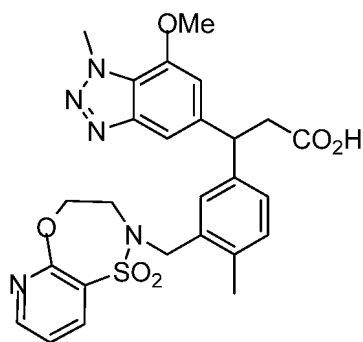
A la solución de etanolamina (0,121 ml, 2,000 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276 mg, 2,000 mmol) y después lentamente, cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (424 mg, 2 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (2 ml), se extrajo con EtOAc (4 + 2 x 2 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado, 2-cloro-N-(2-hidroxi-etil)piridin-3-sulfonamida (458,4 mg, 1,937 mmol, rendimiento del 97 %). CL-EM *m/z* 237 (M + H)<sup>+</sup>, 0,47 (tiempo de ret.).

**1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina**



25 A la solución de 2-cloro-N-(2-hidroxi-etil)piridin-3-sulfonamida (450 mg, 1,901 mmol) en DMSO (8 ml), se le añadió KOt-Bu (640 mg, 5,70 mmol), después se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se acidificó con HCl (1 N) a pH ~7, se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (116,7 mg, 0,583 mmol, rendimiento del 30,7 %). CL-EM *m/z* 201 (M + H)<sup>+</sup>, 0,29 (tiempo de ret.).

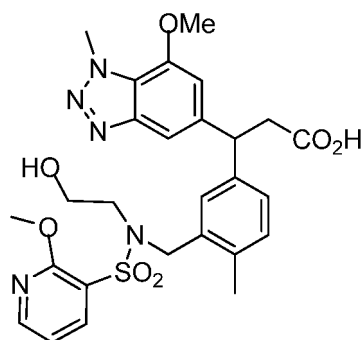
**ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



5 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (0,120 g, 0,313 mmol) en THF (4 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (0,094 g, 0,469 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (0,285 g, 0,626 mmol) y DIAD (0,122 ml, 0,626 mmol). La mezcla de reacción  
 10 resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio deseado en bruto, 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (4,00 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,782 ml, 1,565 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (28,2 mg, 0,052 mmol, 16, rendimiento del 76 %) CL-EM *m/z* 538 (M + H)<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 7

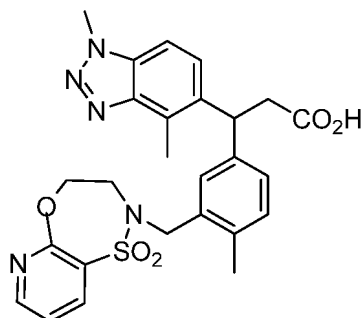
15 **ácido 3-(3-((N-(2-hidroxiethyl)-2-metoxipiridin-3-sulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



20 Se aisló ácido 3-(3-((N-(2-hidroxiethyl)-2-metoxipiridin-3-sulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico a partir de la purificación de ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (45,9 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 25,7 %). CL-EM *m/z* 570 (M + H)<sup>+</sup>, 0,85 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 8

**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



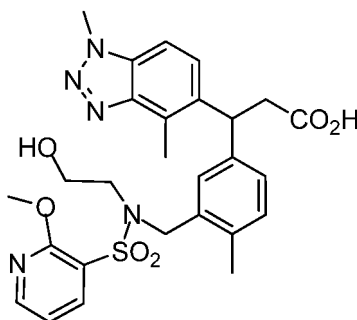
25 A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



(0,055 g, 0,150 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (0,045 g, 0,225 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (0,136 g, 0,299 mmol) y DIAD (0,058 ml, 0,299 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio deseado, 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,374 ml, 0,748 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (14,5 mg, 0,028 mmol, 18, rendimiento del 57 %) CL-EM *m/z* 522 (M + H)<sup>+</sup>, 0,84 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 9

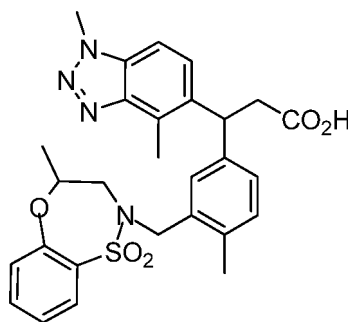
**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((N-(2-hidroxietil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamido)metil)-4-metilfenil)propanoico**



Se aisló ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((N-(2-hidroxietil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamido)metil)-4-metilfenil)propanoico a partir de la purificación de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (34,0 mg, 0,061 mmol, rendimiento del 41,0 %). CL-EM *m/z* 554 (M + H)<sup>+</sup>, 0,82 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 10

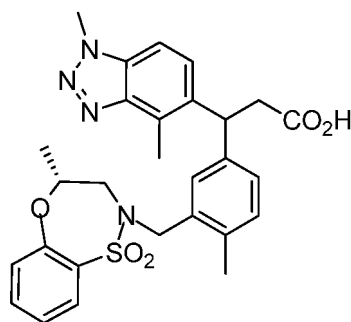
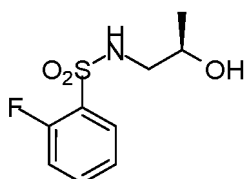
**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



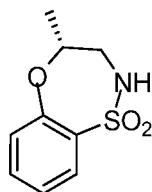
A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,055 g, 0,150 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,048 g, 0,225 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (0,136 g, 0,299 mmol) y DIAD (0,058 ml, 0,299 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio deseado, 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,374 ml, 0,748 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (60,5 mg, 0,113 mmol, rendimiento del 76 %). CL-EM *m/z* 535 (M + H)<sup>+</sup>, 0,96 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 11

**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

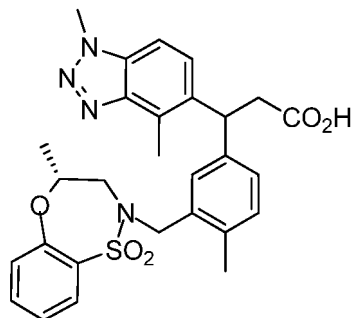
**(R)-2-fluoro-N-(2-hidroxiopropil)bencenosulfonamida**

5 A la solución de (R)-1-Amino-2-propanol (0,386 ml, 5,00 mmol) en THF (10 ml) y agua (2,5 ml), se le añadió  $K_2CO_3$  (0,691 g, 5,00 mmol) y después lentamente cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,662 ml, 5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 66 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 + 2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, se concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado, (R)-2-fluoro-N-(2-hidroxiopropil)bencenosulfonamida (1,2159 g, 5,21 mmol, rendimiento del 104 %). CL-EM  $m/z$  234 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 0,65 (tiempo de ret.).

**1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina**

15 A la solución de (R)-2-fluoro-N-(2-hidroxiopropil)bencenosulfonamida (1166 mg, 5 mmol) en DMSO (20 ml), se le añadió KOt-Bu (1683 mg, 15,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (30 ml), se acidificó con HCl (1 N) a pH ~6, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (841,6 mg, 3,95 mmol, rendimiento del 79 %). CL-EM  $m/z$  214 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 0,73 (tiempo de ret.).

20 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

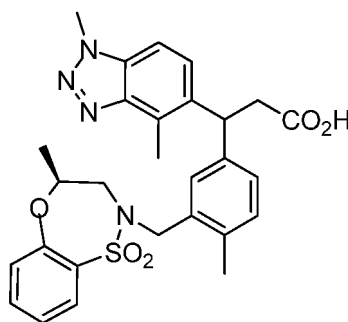


25 A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,272 mmol) en THF (4 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (87 mg, 0,408 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (247 mg, 0,544 mmol) y DIAD (0,106 ml, 0,544 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó

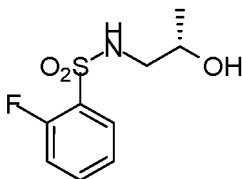
5 para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. A este intermedio se le añadió MeOH (4 ml), después NaOH (2 N) (0,680 ml, 1,361 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (95,2 mg, 0,178 mmol, rendimiento del 65,4 %). CL-EM  $m/z$  535 (M + H)<sup>+</sup>, 0,97 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 12

10 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

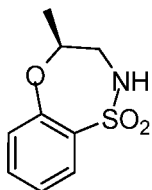


### (S)-2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida



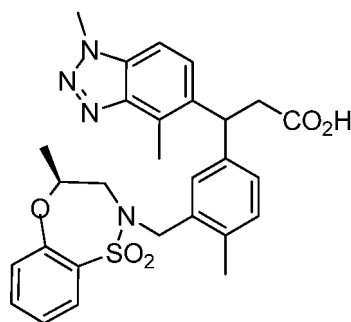
15 A la solución de (s)-1-amino-2-propanol (0,386 ml, 5,00 mmol) en THF (10 ml) y agua (2,5 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,691 g, 5,00 mmol) y después lentamente, cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,662 ml, 5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 21 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 + 2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado, (S)-2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida (1,1981 g, 5,14 mmol, rendimiento del 103 %). CL-EM  $m/z$  234 (M + H)<sup>+</sup>, 0,63 (tiempo de ret.).

### 1,1-dióxido de (S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



25 A la solución de (S)-2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida (1166 mg, 5 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió KOt-Bu (1683 mg, 15,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 ml), se acidificó con HCl (1 N) a pH ~6, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de (S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (911,2 mg, 4,27 mmol, rendimiento del 85 %). CL-EM  $m/z$  214 (M + H)<sup>+</sup>, 0,71 (tiempo de ret.).

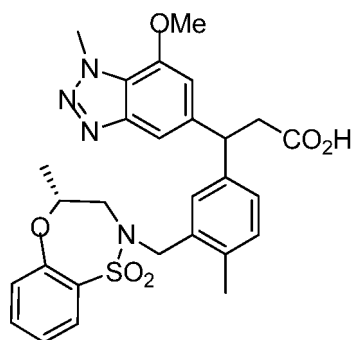
30 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



5 A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,272 mmol) en THF (4 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepina (87 mg, 0,408 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (247 mg, 0,544 mmol) y DIAD (0,106 ml, 0,544 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. A este intermedio se le añadió MeOH (4 ml), después NaOH (2 N) (0,680 ml, 1,361 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (97,9 mg, 0,183 mmol, rendimiento del 67,3 %). CL-EM *m/z* 535 (M + H)<sup>+</sup>, 0,97 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 13

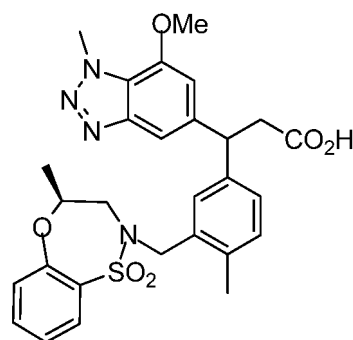
15 **ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



20 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,261 mmol) en THF (4 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepina (83 mg, 0,391 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (237 mg, 0,522 mmol) y DIAD (0,101 ml, 0,522 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 25 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó sobre un evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. A este intermedio se le añadió MeOH (4 ml), después NaOH (2 N) (0,652 ml, 1,304 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (58,1 mg, 0,106 mmol, rendimiento del 40,5 %). CL-EM *m/z* 551 (M + H)<sup>+</sup>, 0,98 (tiempo de ret.).

#### 30 Ejemplo 14

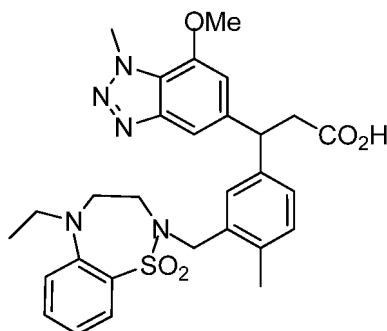
**ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



5 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,261 mmol) en THF (4 ml), se le añadieron 1,-dióxido de (S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (83 mg, 0,391 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (237 mg, 0,522 mmol) y DIAD (0,101 ml, 0,522 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 25 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó sobre un evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. A este intermedio se le añadió MeOH (4 ml), después NaOH (2 N) (0,652 ml, 1,304 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (37,2 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 25,9 %). CL-EM *m/z* 551 (M + H)<sup>+</sup>, 0,97 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 15

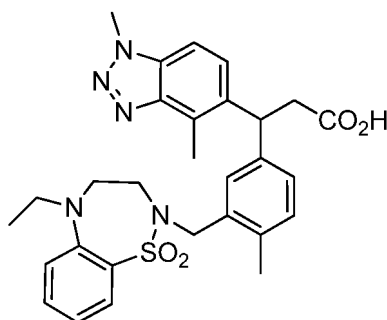
15 **ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



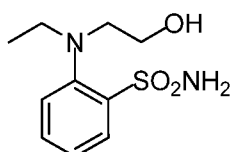
20 A la solución de 2-(etil(2-hidroxiethyl)amino)benzenosulfonamida (0,053 g, 0,215 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron PS-PPh<sub>3</sub> (0,196 g, 0,430 mmol) y DTBAD (0,099 g, 0,430 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 15 min. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (0,055 g, 0,143 mmol) antes de agotarse a TA durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró para proporcionar el intermedio deseado, 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,359 ml, 0,717 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (29,9 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 37,0 %). CL-EM *m/z* 564 (M + H)<sup>+</sup>, 1,04 (tiempo de ret.).

#### 30 Ejemplo 16

**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

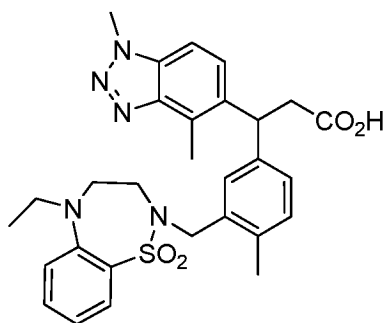


**2-(etil(2-hidroxietil)amino)bencenosulfonamida**



5 A la solución de 2-fluorobencenosulfonamida (1051 mg, 6 mmol) en 2-(etilamino)etanol (2,93 ml, 30,0 mmol) se la calentó con irradiación de microondas a 130 °C durante 30 min, se calentó de nuevo con microondas a 130 °C durante 30 min (71-1), se calentó de nuevo con microondas a 150 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadieron DMSO (2 ml) y agua (0,2 ml), después se calentó con irradiación de microondas a 130 °C durante 2 h, se calentó de nuevo con microondas a 140 °C durante 1 h, se calentó de nuevo con microondas a 150 °C durante 1 h, se calentó de nuevo a 150 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 ml), se ajustó el pH a ~5 con HCl (6 N después 1 N), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, para proporcionar el producto deseado, 2-(etil(2-hidroxietil)amino)bencenosulfonamida (923,0 mg, 3,78 mmol, rendimiento del 63,0 %). CL-EM *m/z* 245 (M + H)<sup>+</sup>, 0,94 (tiempo de ret.).

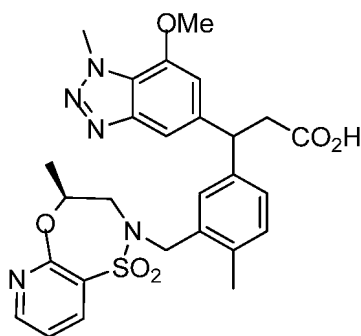
15 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



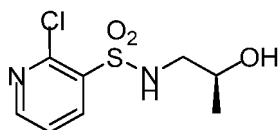
20 A la solución de 2-(etil(2-hidroxietil)amino)bencenosulfonamida (0,055 g, 0,225 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron PS-PPh<sub>3</sub> (0,204 g, 0,449 mmol) y DTBAD (0,103 g, 0,449 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 40 min. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,055 g, 0,150 mmol) antes de agitarse a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró para proporcionar el intermedio deseado, 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,374 ml, 0,748 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (20,4 mg, 0,037 mmol, 24,rendimiento del 89 %). CL-EM *m/z* 548 (M + H)<sup>+</sup>, 1,00 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 17**

30 **ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

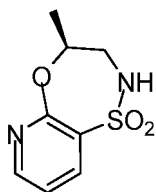


**(S)-2-cloro-N-(2-hidroxiopropil)piridin-3-sulfonamida**



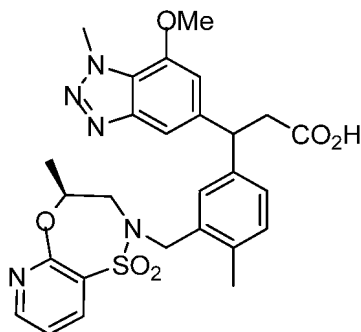
5 A la solución de (S)-1-aminopropan-2-ol (0,354 g, 4,72 mmol) en THF (10 ml) y agua (2,5 ml), se le añadió  $K_2CO_3$  (0,652 g, 4,72 mmol) y se agitó durante 5 min antes de añadirse cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (1,0 g, 4,72 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, se concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado, (S)-2-cloro-N-(2-hidroxiopropil)piridin-3-sulfonamida (1,1678 g, 4,66 mmol, rendimiento del 99 %). CL-EM  $m/z$  251 (M + H)<sup>+</sup>, 0,48 (tiempo de ret.).

10 **1,1-dióxido de (S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina**



15 A la solución de (S)-2-cloro-N-(2-hidroxiopropil)piridin-3-sulfonamida (1,16 g, 4,63 mmol) en DMSO (15 ml), se le añadió KOt-Bu (1,558 g, 13,88 mmol), después se calentó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (25 ml), se acidificó con HCl (1 N) a pH ~7, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de (S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (374,8 mg, 1,749 mmol, rendimiento del 37,8 %). CL-EM  $m/z$  215 (M + H)<sup>+</sup>, 0,44 (tiempo de ret.).

**ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



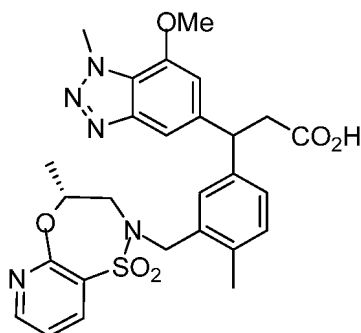
20 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55 mg, 0,143 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (46,1 mg, 0,215 mmol),  $PS-PPh_3$  (130 mg, 0,287 mmol) y ADDP (72,4 mg, 0,287 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió DIAD (0,056 ml, 0,287 mmol), después se agitó a TA durante 25 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró para proporcionar el intermedio deseado en bruto, 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH

25

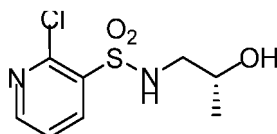
(2,000 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,359 ml, 0,717 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 60 °C durante 30 min, se calentó de nuevo con microondas a 60 °C durante 30 min, se calentó de nuevo con microondas a 80 °C durante 10 min, se calentó de nuevo con microondas a 90 °C durante 10 min. A esta mezcla de reacción se le añadió más NaOH (1 N) (0,287 ml, 0,287 mmol), después se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (36,6 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 46,3 %). CL-EM  $m/z$  552 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 0,89 (tiempo de ret.).

#### 10 Ejemplo 18

**ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

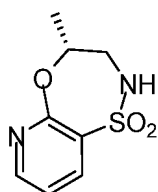


**(R)-2-cloro-N-(2-hidroxiopropil)piridin-3-sulfonamida**



A la solución de (R)-1-aminopropan-2-ol (0,354 g, 4,72 mmol) en THF (10 ml) y agua (2,5 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,652 g, 4,72 mmol) y se agitó a TA durante 5 min antes de añadirse cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (1,0 g, 4,72 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado, (R)-2-cloro-N-(2-hidroxiopropil)piridin-3-sulfonamida (1,1486 g, 4,58 mmol, rendimiento del 97 %). CL-EM  $m/z$  251 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 0,45 (tiempo de ret.).

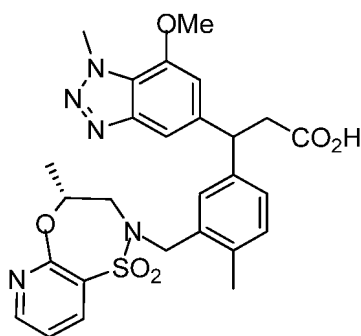
**1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina**



A la solución de (R)-2-cloro-N-(2-hidroxiopropil)piridin-3-sulfonamida (1,15 g, 4,59 mmol) en DMSO (15 ml), se le añadió KOt-Bu (1,544 g, 13,76 mmol), después se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (25 ml), se acidificó con HCl (1 N) a pH ~7, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (607,5 mg, 2,84 mmol, rendimiento del 61,8 %). CL-EM  $m/z$  215 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 0,44 (tiempo de ret.).

**ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

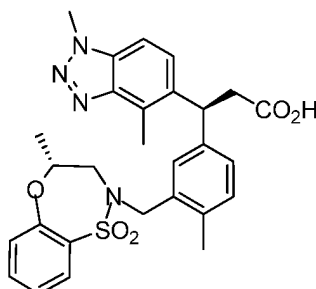




5 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55 mg, 0,143 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatazepina (46,1 mg, 0,215 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (130 mg, 0,287 mmol) y DIAD (0,056 ml, 0,287 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró para proporcionar el intermedio deseado en bruto, 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,359 ml, 0,717 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (42,4 mg, 0,077 mmol, rendimiento del 53,6 %). CL-EM *m/z* 552 (M + H)<sup>+</sup>, 0,89 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 19

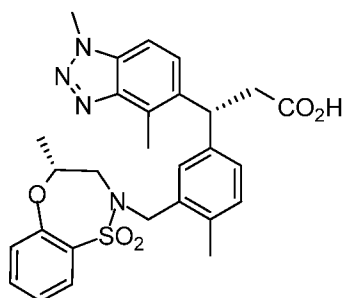
15 **ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



20 A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (1,00 g, 1,777 mmol) en MeOH (40 ml), se le añadió NaOH (3 N) (2,96 ml, 8,89 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH ~3 con HCl (1 N), se concentró a presión reducida, se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (812,3 mg, 1,519 mmol, rendimiento del 85 %). Este producto que es una mezcla diastereomérica se purificó adicionalmente por purificación quiral SFC para proporcionar el compuesto del título (276,3 mg, 0,517 mmol, rendimiento del 29,1 %) CL-EM *m/z* 535 (M + H)<sup>+</sup>, 0,93 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 20

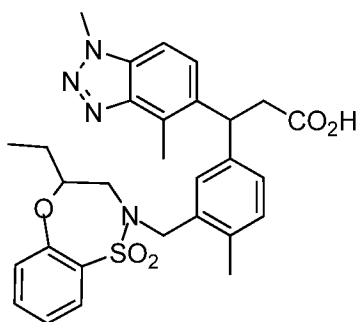
**ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



5 A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (1,00 g, 1,777 mmol) en MeOH (40 ml), se le añadió NaOH (3 N) (2,96 ml, 8,89 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH ~3 con HCl (1 N), se concentró a presión reducida, se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (812,3 mg, 1,519 mmol, rendimiento del 85 %). Este producto que es una mezcla diastereomérica se purificó adicionalmente por purificación quiral SFC para proporcionar el compuesto del título (286,2 mg, 0,535 mmol, rendimiento del 30,1 %). CL-EM *m/z* 535 (M + H)<sup>+</sup>, 0,94 (tiempo de ret.).

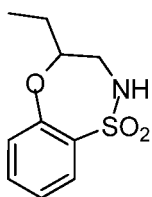
### Ejemplo 21

**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



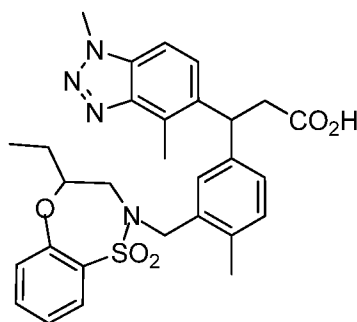
15

**1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina**



20 A la solución de 1-amino-2-butanol (0,446 g, 5,00 mmol) en THF (10 ml) y agua (2,5 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,691 g, 5,00 mmol), después cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,662 ml, 5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 + 2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, para proporcionar el intermedio deseado, 2-fluoro-N-(2-hidroxi-butil)benzenosulfonamida (1,4313 g, 5,79 mmol, rendimiento del 116 %). Este intermedio se disolvió en DMSO (20 ml) y se le añadió KOtBu (1,683 g, 15,00 mmol) a la solución resultante. La reacción resultante se agitó a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml), después se le añadió HCl (10 ml, 1 N), se extrajo con EtOAc (50 + 2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1,1158 g, 4,91 mmol, rendimiento del 98 %). CL-EM *m/z* 228 (M + H)<sup>+</sup>, 0,69 (tiempo de ret.).

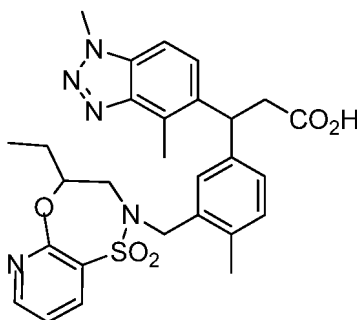
30 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



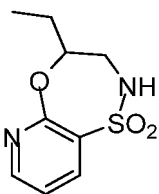
A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,136 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (46,4 mg, 0,204 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (124 mg, 0,272 mmol) y DIAD (0,053 ml, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. A este intermedio se le añadió MeOH (2 ml), después NaOH (2 N) (0,340 ml, 0,680 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (45,6 mg, 0,083 mmol, rendimiento del 61,1 %). CL-EM *m/z* 549 (M + H)<sup>+</sup>, 0,99 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 22

15 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

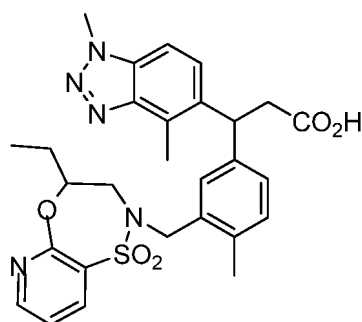


### 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina



A la solución de 1-amino-2-butanol (0,446 g, 5,00 mmol) en THF (10 ml) y agua (2,5 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,691 g, 5,00 mmol), después cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (1,060 g, 5,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 + 2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, para proporcionar el intermedio deseado, 2-cloro-N-(2-hidroxibutil)piridin-3-sulfonamida (1,6582 g, 6,26 mmol, rendimiento del 125 %). Este intermedio se disolvió en DMSO (20 ml) y se añadió KOtBu (1,683 g, 15,00 mmol). La reacción resultante se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml), se añadió HCl (10 ml, 1 N), se extrajo con EtOAc (50 + 2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (1,2522 g, 5,10 mmol, rendimiento del 102 %). CL-EM *m/z* 229 (M + H)<sup>+</sup>, 0,52 (tiempo de ret.).

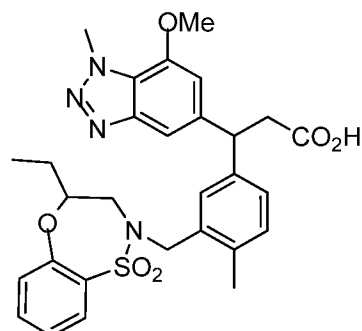
30 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



5 A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,136 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (46,6 mg, 0,204 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (124 mg, 0,272 mmol) y DIAD (0,053 ml, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. A este intermedio se le añadió MeOH (2 ml), después NaOH (2 N) (0,340 ml, 0,680 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (41,0 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 54,8 %). CL-EM *m/z* 550 (M + H)<sup>+</sup>, 0,89 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 23

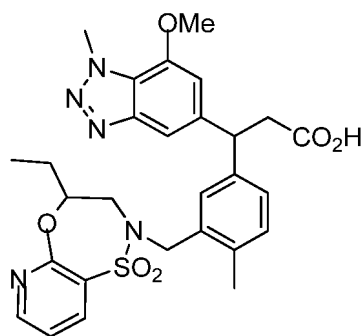
15 **ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



20 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,130 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (44,5 mg, 0,196 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (119 mg, 0,261 mmol) y DIAD (0,051 ml, 0,261 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 70 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó sobre un evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. A este intermedio se le añadió MeOH (2 ml), después NaOH (2 N) (0,326 ml, 0,652 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (36,0 mg, 0,064 mmol, rendimiento del 48,9 %). CL-EM *m/z* 565 (M + H)<sup>+</sup>, 1,01 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 24

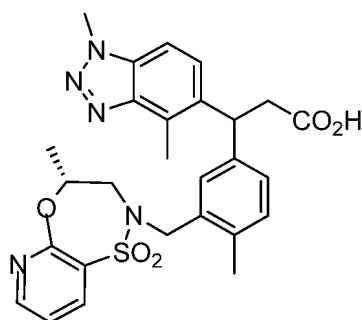
30 **ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



5 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,130 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (44,6 mg, 0,196 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (119 mg, 0,261 mmol) y DIAD (0,051 ml, 0,261 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 70 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. A este intermedio se le añadió MeOH (2 ml), después NaOH (2 N) (0,326 ml, 0,652 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (37,5 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 50,8 %). CL-EM *m/z* 566 (M + H)<sup>+</sup>, 0,91 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 25

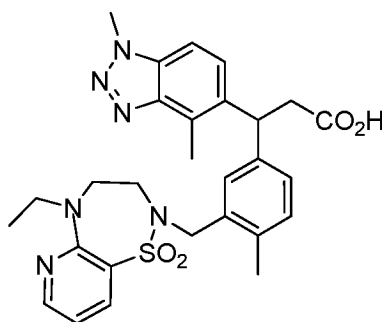
15 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



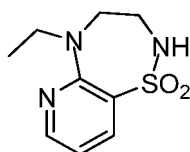
20 A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,136 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (43,7 mg, 0,204 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (170 mg, 0,272 mmol) y DIAD (0,053 ml, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 90 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio deseado en bruto, 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,340 ml, 0,680 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (39,5 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 54,2 %). CL-EM *m/z* 536 (M + H)<sup>+</sup>, 0,90 (tiempo de ret.).

30 **Ejemplo 26**

**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

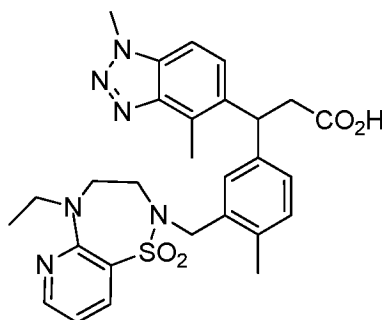


**1,1-dióxido de 5-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina**



5 A la solución de N-etil etilendiamina (0,790 ml, 7,50 mmol) en THF (25 ml), se le añadió DIPEA (1,747 ml, 10,00 mmol), después cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (1060 mg, 5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 90 min, después se calentó a 50 °C durante 17 d. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con THF (~10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de 5-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina (331,5 mg, 1,459 mmol, rendimiento del 29,2 %). CL-EM  $m/z$  228 (M + H)<sup>+</sup>, 0,53 (tiempo de ret.).

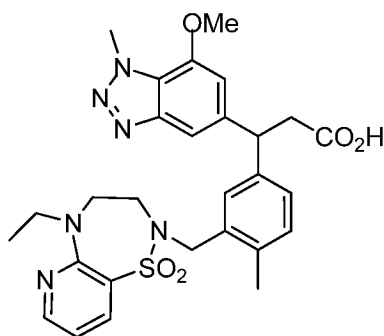
10 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



15 A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,050 g, 0,136 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 5-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina (0,046 g, 0,204 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (0,170 g, 0,272 mmol) y después DIAD (0,053 ml, 0,272 mmol). La reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó sobre un evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. A este intermedio se le añadió MeOH (2,000 ml), después NaOH (2 N) (0,340 ml, 0,680 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (44,0 mg, 0,080 mmol, rendimiento del 58,9 %). CL-EM  $m/z$  549 (M + H)<sup>+</sup>, 0,97 (tiempo de ret.).

25 **Ejemplo 27**

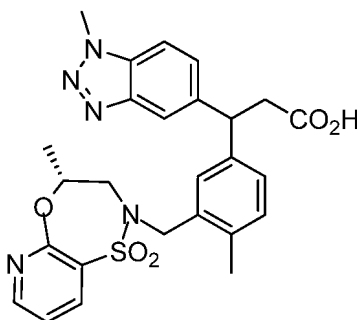
**ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



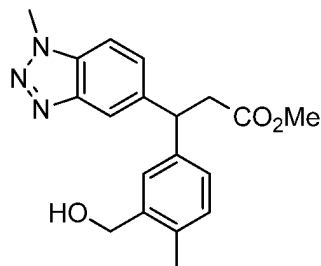
5 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (0,050 g, 0,130 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 5-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina (0,044 g, 0,196 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (0,163 g, 0,261 mmol) y después, DIAD (0,051 ml, 0,261 mmol). La reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. A este intermedio se le añadió MeOH (2,000 ml), después NaOH (2 N) (0,326 ml, 0,652 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (57,4 mg, 0,102 mmol, rendimiento del 78 %). CL-EM *m/z* 565 (M + H)<sup>+</sup>, 1,00 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 28

15 **ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



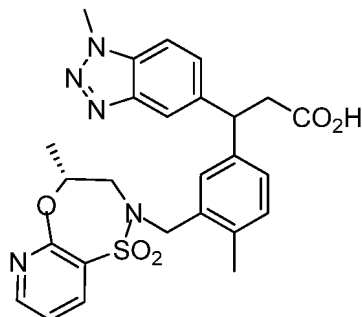
#### 3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo



20 A la solución de dietilfosonoacetato de metilo (2,495 ml, 13,65 mmol) en THF (50 ml), se le añadió KOtBu (1,532 g, 13,65 mmol) y se agitó a TA durante 10 min antes de añadirse 1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehído (2,0 g, 12,41 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió H<sub>2</sub>O (30 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio deseado, 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-metilo. A este intermedio se le añadieron 1,4-dioxano (90 ml) y agua (30 ml), después, ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (4,12 g, 24,82 mmol), TEA (5,19 ml, 37,2 mmol) y [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (0,306 g, 0,620 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 + 2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato

de metilo (3,2661 g, 9,62 mmol, rendimiento del 78 %). CL-EM  $m/z$  340 (M + H)<sup>+</sup>, 0,77 (tiempo de ret.).

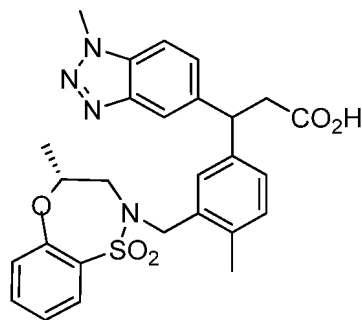
**ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



- 5 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (50 mg, 0,147 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (47,3 mg, 0,221 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (134 mg, 0,295 mmol) y DIAD (0,057 ml, 0,295 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó sobre un evaporador en columna de vidrio para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo. A este intermedio se le añadió MeOH (2 ml), después NaOH (2 N) (0,368 ml, 0,737 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (45,0 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 58,6 %). CL-EM  $m/z$  522 (M + H)<sup>+</sup>, 0,88 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 29

**ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

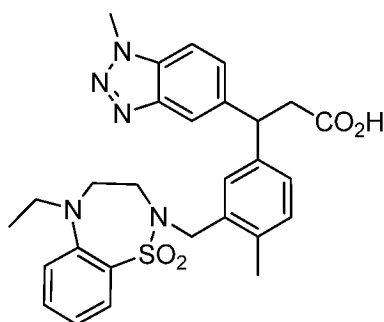


- 20 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (50 mg, 0,147 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (47,1 mg, 0,221 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (134 mg, 0,295 mmol) y DIAD (0,057 ml, 0,295 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó sobre un evaporador en columna de vidrio para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo. A este intermedio se le añadió MeOH (2 ml), después NaOH (2 N) (0,368 ml, 0,737 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (51,7 mg, 0,099 mmol, rendimiento del 67,4 %). CL-EM  $m/z$  521 (M + H)<sup>+</sup>, 0,97 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 30

- 35 **ácido 3-(3-(((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

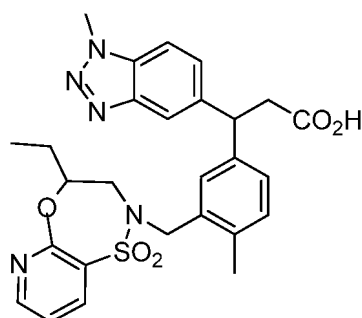




A la solución de 2-(etil(2-hidroxi)etil)amino)benzenosulfonamida (54,0 mg, 0,221 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron PS-PPh<sub>3</sub> (276 mg, 0,442 mmol) y DIAD (0,086 ml, 0,442 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 min. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (50 mg, 0,147 mmol) antes de agitarse a TA durante 90 min. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó sobre un evaporador en columna de vidrio para proporcionar el intermedio deseado, 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,368 ml, 0,737 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (54,1 mg, 0,101 mmol, rendimiento del 68,8 %). CL-EM *m/z* 534 (M + H)<sup>+</sup>, 1,00 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 31

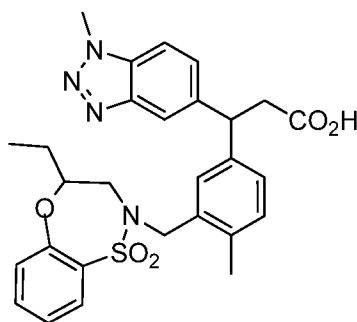
15 **ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (50 mg, 0,147 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (50,4 mg, 0,221 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (134 mg, 0,295 mmol) y DIAD (0,057 ml, 0,295 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó sobre un evaporador en columna de vidrio para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo. A este intermedio se le añadió MeOH (2 ml), después NaOH (2 N) (0,368 ml, 0,737 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (50,1 mg, 0,094 mmol, rendimiento del 63,5 %). CL-EM *m/z* 536 (M + H)<sup>+</sup>, 0,91 (tiempo de ret.).

#### 30 Ejemplo 32

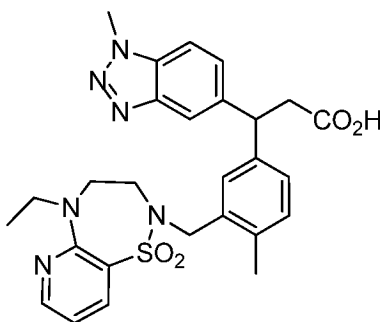
**ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



5 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (50 mg, 0,147 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (50,2 mg, 0,221 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (134 mg, 0,295 mmol) y DIAD (0,057 ml, 0,295 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó sobre un evaporador en columna de vidrio para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo. A este intermedio se le añadió MeOH (2 ml), después NaOH (2 N) (0,368 ml, 0,737 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (60,9 mg, 0,114 mmol, rendimiento del 77 %). CL-EM *m/z* 535 (M + H)<sup>+</sup>, 1,02 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 33

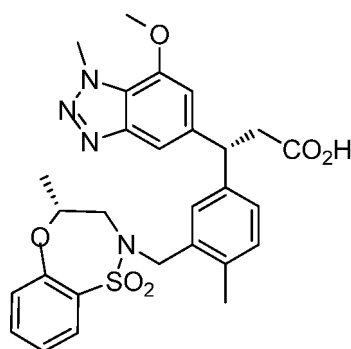
15 **ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



20 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (0,050 g, 0,147 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 5-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina (0,050 g, 0,221 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (0,184 g, 0,295 mmol) y después, DIAD (0,057 ml, 0,295 mmol). La reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó sobre un evaporador en columna de vidrio para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo. A este intermedio se le añadió MeOH (2,000 ml), después NaOH (2 N) (0,368 ml, 0,737 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (52,2 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 66,3 %). CL-EM *m/z* 535 (M + H)<sup>+</sup>, 0,97 (tiempo de ret.).

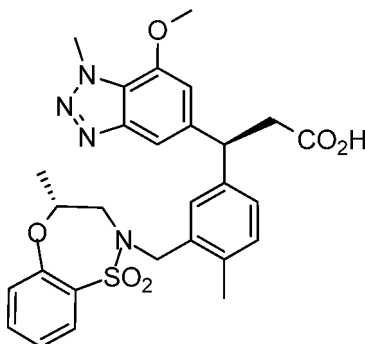
### 30 Ejemplo 34

**ácido (3R)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



5 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (980 mg, 2,56 mmol) en THF (30 ml), se la añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (818 mg, 3,83 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (3195 mg, 5,11 mmol) y después, se añadió DIAD (0,994 ml, 5,11 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, se purificó con cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (1,2990 g, 2,245 mmol, rendimiento del 88 %). Este intermedio en bruto se disolvió en MeOH (30,0 ml), después se añadió NaOH (2 N) (6,39 ml, 12,78 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (1,4075 g, 2,56 mmol, rendimiento del 100 %). El compuesto del título se obtuvo por purificación quiral SFC (400 mg, 0,726 mmol, rendimiento del 28,4 %) CL-EM *m/z* 551 (M + H)<sup>+</sup>, 1,02 (tiempo de ret.).

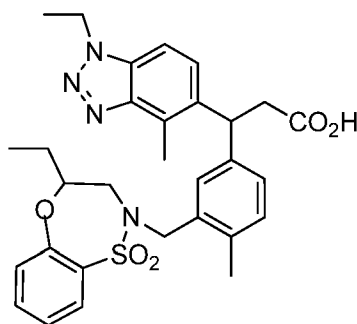
**ácido (3S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



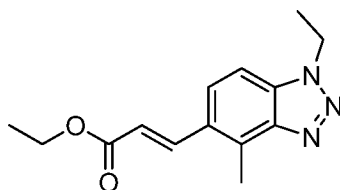
20 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (980 mg, 2,56 mmol) en THF (30 ml), se la añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (818 mg, 3,83 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (3195 mg, 5,11 mmol) y después, se añadió DIAD (0,994 ml, 5,11 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, se purificó con cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (1,2990 g, 2,245 mmol, rendimiento del 88 %). Este intermedio en bruto se disolvió en MeOH (30,0 ml), después se añadió NaOH (2 N) (6,39 ml, 12,78 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (1,4075 g, 2,56 mmol, rendimiento del 100 %). El compuesto del título se obtuvo por purificación quiral SFC para proporcionar el producto enantiomérico puro deseado (367 mg, 0,667 mmol, rendimiento del 26,1 %). CL-EM *m/z* 551 (M + H)<sup>+</sup>, 1,02 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 35**

**ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



3-(1-Etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo,

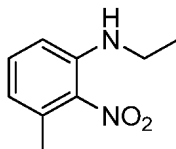


Fluoro-3-metil-2-nitrobenceno

5

A una solución de 2-fluoro-6-metilanilina (8,5 g, 67,9 mmol) en DCE (150 ml), m-CPBA (58,6 g, 272 mmol) se le añadió lentamente en nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. Se añadió DCM (500 ml). Después, se lavó con NaOH 1 N (200 ml x4). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron en una corriente de nitrógeno a 50 °C para dar 11,2 g (65,9 %) del compuesto del título.

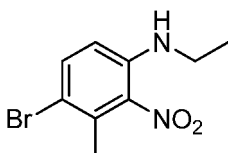
10 **N-Etil-3-metil-2-nitroanilina**



15

A una solución de 1-fluoro-3-metil-2-nitrobenceno (11,2 g, 72,2 mmol) en EtOH (80 ml), se le añadió lentamente etanamina (80 ml, 911 mmol) en nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Se añadió agua (100 ml). Después, se extrajo con EtOAc (3x80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron en una corriente de nitrógeno a 50 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 100:1) para dar 11,9 g (85 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  181,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,81(tiempo de ret.).

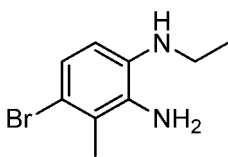
**4-Bromo-N-etil-3-metil-2-nitroanilina**



20

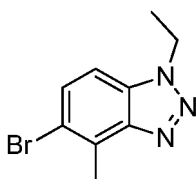
A una solución de N-etil-3-metil-2-nitroanilina (11,9 g, 66,0 mmol) en DMF (100 ml), se le añadió gota a gota NBS (11,75 g, 66,0 mmol) en 100 ml de DMF. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron 800 ml de agua. El sólido se filtró y se secó para dar 16 g (78 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  2,02 (M+H)<sup>+</sup>, 260,9 (tiempo de ret.).

**4-Bromo-N1-etil-3-metilbenceno-1,2-diamina**



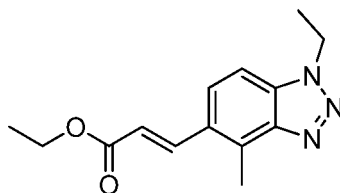
5 A 4-bromo-N-etil-3-metil-2-nitroanilina (16 g, 61,8 mmol) en AcOH (100 ml), se le añadió zinc (12,11 g, 185 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el sólido se lavó con EtOAc (3 x). El orgánico combinado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 10:1) para dar 4,0 g (16,96 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  231,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,51 (tiempo de ret.).

### 5-Bromo-1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



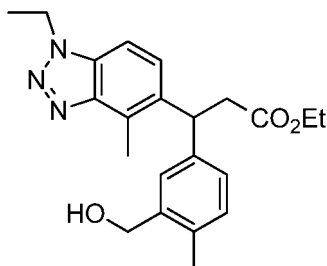
10 A H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,954 ml, 36,7 mmol) en agua (30 ml), se le añadió 4-bromo-N1-etil-3-metilbenceno-1,2-diamina (4 g, 10,48 mmol). Después, se añadió gota a gota NaNO<sub>2</sub> (1,445 g, 20,95 mmol) en agua (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 16 h. Se añadieron 200 ml de agua. El sólido se filtró. El sólido se disolvió en 500 ml de DCM, se lavó con NaCl acuoso (50 ml x 2), se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar 2,4 g (76 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  242,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,80(tiempo de ret.).

### 3-(1-Etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo,



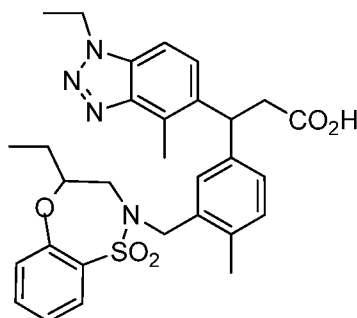
15 A una solución de 5-bromo-1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (2,4 g, 7,00 mmol) en DMF (100 ml), se le añadieron tri-*o*-tolilfosfina (0,426 g, 1,399 mmol), etil acrilato (1,401 g, 13,99 mmol) y DIPEA (3,67 ml, 20,99 mmol). Después, se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,157 g, 0,700 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 4:1) para dar 1,75 g (87 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  260,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,75(tiempo de ret.).

### 3-(1-Etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



25 A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,86 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10 ml), se le añadieron ácido 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (1,280 g, 7,71 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,613 ml, 11,57 mmol) y después, [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,095 g, 0,193 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1,3764 g, 3,61 mmol, rendimiento del 94 %). CL-EM  $m/z$  382 (M + H)<sup>+</sup>, 0,96 (tiempo de ret.).

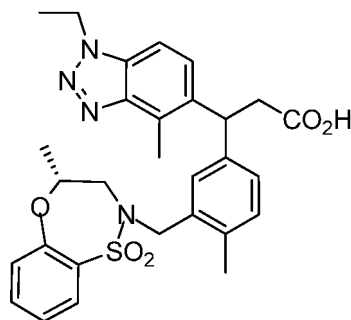
### ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-

**1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

5 A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,131 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (44,7 mg, 0,197 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (164 mg, 0,262 mmol) y después, DIAD (0,051 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, se volvió a disolver en THF (2,000 ml). A esta solución se le añadieron PS-PPh<sub>3</sub> (164 mg, 0,262 mmol), DIAD (0,051 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 35 min. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó sobre un evaporador en columna de vidrio, se volvió a disolver en MeOH (2,000 ml). A la solución se le añadió NaOH (2 N) (0,328 ml, 0,655 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min, se calentó de nuevo con microondas a 80 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió más H<sub>2</sub>O (0,1 ml), después se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió más NaOH (1 N) (0,262 ml, 0,262 mmol) y después se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (49,5 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 67,1 %). CL-EM *m/z* 563 (M + H)<sup>+</sup>, 1,08 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 36**

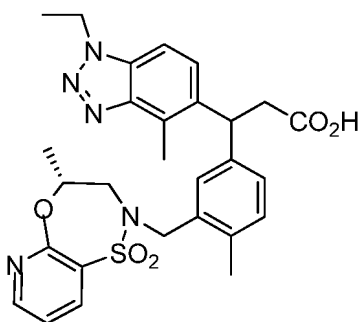
20 **ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



25 A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metil-fenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,136 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (43,5 mg, 0,204 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (170 mg, 0,272 mmol) y DIAD (0,053 ml, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo. A este intermedio se le añadió MeOH (2 ml), después NaOH (2 N) (0,340 ml, 0,680 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (37,3 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 50,0 %). CL-EM *m/z* 549 (M + H)<sup>+</sup>, 1,04 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 37**

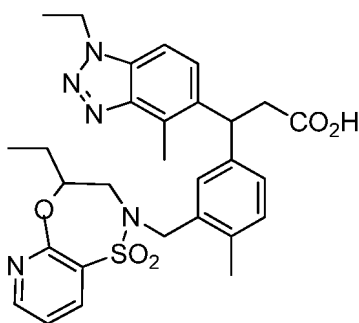
35 **ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



5 A la solución de 1) 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metil-fenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,136 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatazepina (43,7 mg, 0,204 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (170 mg, 0,272 mmol) y DIAD (0,053 ml, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó sobre un evaporador en columna de vidrio para proporcionar el intermedio en bruto deseado, 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo. A este intermedio se le añadió MeOH (2 ml), después NaOH (2 N) (0,340 ml, 0,680 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (34,2 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 45,7 %). CL-EM *m/z* 550 (M + H)<sup>+</sup>, 0,95 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 38

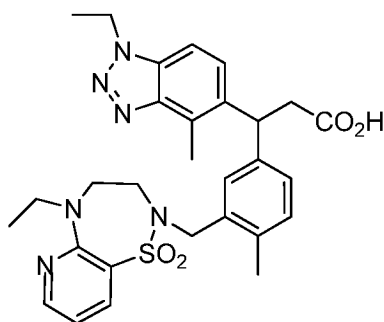
15 **ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



20 A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,131 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatazepina (44,9 mg, 0,197 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (164 mg, 0,262 mmol) y después, DIAD (0,051 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó sobre un evaporador en columna de vidrio, se volvió a disolver en MeOH (2,000 ml). A la solución se le añadió NaOH (2 N) (0,328 ml, 0,655 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (32,9 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 44,5 %). CL-EM *m/z* 564 (M + H)<sup>+</sup>, 0,97 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 39

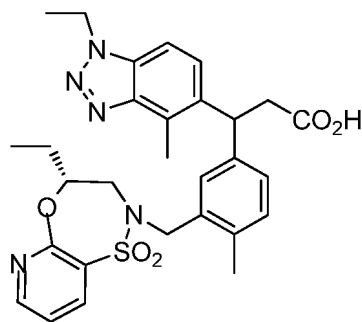
30 **ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



5 A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,131 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 5-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina (44,7 mg, 0,197 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (164 mg, 0,262 mmol) y después, DIAD (0,051 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se volvió a disolver en MeOH (2,000 ml). A la solución se le añadió NaOH (2 N) (0,328 ml, 0,655 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (41,5 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 56,3 %). CL-EM *m/z* 563 (M + H)<sup>+</sup>, 1,04 (tiempo de ret.).

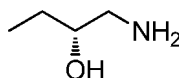
#### Ejemplo 40

**ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



15

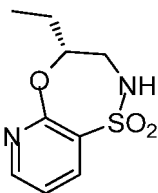
#### (R)-1-aminobutan-2-ol



20

A la solución de NH<sub>4</sub>OH (solución al ~28 % en H<sub>2</sub>O) (36,3 ml, 261 mmol) se le añadió (R)-2-etiloxirano (2,246 ml, 26,1 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado, (R)-1-aminobutan-2-ol (2,4880 g, 19,54 mmol, rendimiento del 74,9 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,97 (t, J = 7,53 Hz, 3 H) 1,42 - 1,53 (m, 2 H) 1,71 (s, 3 H) 2,47 - 2,59 (m, 1 H) 2,85 (dd, J = 12,80, 3,26 Hz, 1 H) 3,39 - 3,49 (m, 1 H).

#### 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina



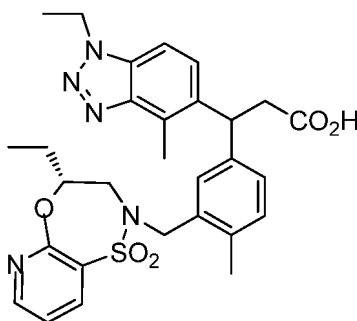
25

A la solución de (R)-1-amino-2-butanol (468 mg, 5,25 mmol) en THF (10 ml) y agua (2,5 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (691 mg, 5,00 mmol), después cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (1060 mg, 5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 + 2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, para proporcionar el intermedio deseado, 2-cloro-N-(2-hidroxiutil)piridin-3-sulfonamida. Este



intermedio se disolvió en DMSO (20 ml) y se añadió KOtBu (1683 mg, 15,00 mmol). La reacción resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml), después se añadió HCl (10 ml, 1 N), se extrajo con EtOAc (50 + 2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (443,0 mg, 1,941 mmol, rendimiento del 38,8 %). CL-EM *m/z* 229 (M + H)<sup>+</sup>, 0,58 (tiempo de ret.).

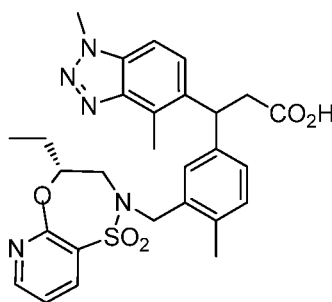
**ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,131 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (44,9 mg, 0,197 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (164 mg, 0,262 mmol) y después, DIAD (0,051 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó sobre un evaporador en columna de vidrio, se volvió a disolver en MeOH (2,000 ml). A la solución se le añadió NaOH (2 N) (0,328 ml, 0,655 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (29,4 mg, 0,052 mmol, rendimiento del 39,8 %). CL-EM *m/z* 564 (M + H)<sup>+</sup>, 0,98 (tiempo de ret.).

#### 20 Ejemplo 41

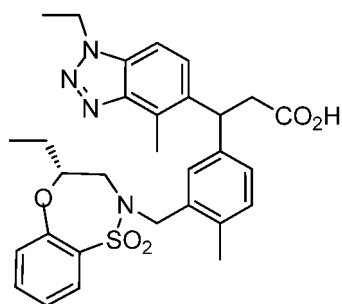
**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



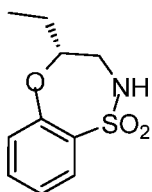
A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,136 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (46,6 mg, 0,204 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (170 mg, 0,272 mmol) y después, DIAD (0,053 ml, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se volvió a disolver en MeOH (2,000 ml). A la solución se le añadió NaOH (2 N) (0,340 ml, 0,680 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (30,8 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 41,2 %). CL-EM *m/z* 550 (M + H)<sup>+</sup>, 0,95 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 42

**ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

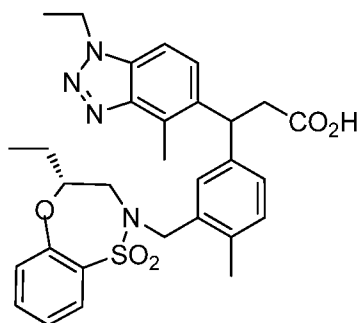


**1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina**



5 A la solución de (R)-1-amino-2-butanol (579 mg, 6,50 mmol) en THF (10 ml) y agua (2,5 ml), se le añadió  $K_2CO_3$  (691 mg, 5,00 mmol), después cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,662 ml, 5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 80 min. A la mezcla de reacción se le añadió más (R)-1-amino-2-butanol (134 mg, 1,500 mmol) después se agitó a TA durante 66 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 + 2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, se concentró a presión reducida, para proporcionar el intermedio deseado, 2-fluoro-N-(2-hidroxibutil)benzenosulfonamida. Este intermedio se disolvió en DMSO (20 ml), después se añadió  $KOtBu$  (1683 mg, 15,00 mmol). La reacción resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (20 ml), después se añadió HCl (10 ml, 1 N), se extrajo con EtOAc (50 + 2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (822,8 mg, 3,62 mmol, rendimiento del 72,4 %). CL-EM  $m/z$  228 (M + H)<sup>+</sup>, 0,74 (tiempo de ret.).

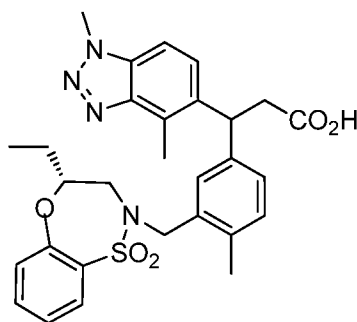
**ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



20 A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,131 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (44,7 mg, 0,197 mmol),  $PS-PPh_3$  (164 mg, 0,262 mmol) y después, DIAD (0,051 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó sobre un evaporador en columna de vidrio, se volvió a disolver en MeOH (2,000 ml). A la solución se le añadió NaOH (2 N) (0,328 ml, 0,655 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (42,3 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 57,4 %). CL-EM  $m/z$  563 (M + H)<sup>+</sup>, 1,09 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 43**

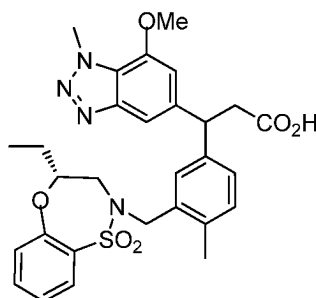
30 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



5 A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,136 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (46,4 mg, 0,204 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (170 mg, 0,272 mmol) y después, DIAD (0,053 ml, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó sobre un evaporador en columna de vidrio, se volvió a disolver en MeOH (2,000 ml). A la solución se le añadió NaOH (2 N) (0,340 ml, 0,680 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (30,6 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 41,0 %). CL-EM *m/z* 549 (M + H)<sup>+</sup>, 1,05 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 44

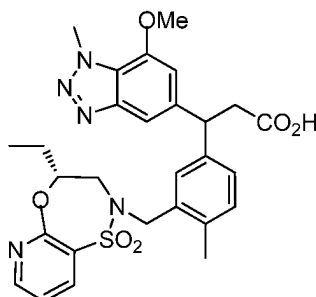
**ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



15 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,130 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (44,5 mg, 0,196 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (163 mg, 0,261 mmol) y después, DIAD (0,051 ml, 0,261 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se volvió a disolver en MeOH (2,000 ml). A la solución se le añadió NaOH (2 N) (0,326 ml, 0,652 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (35,4 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 48,1 %). CL-EM *m/z* 565 (M + H)<sup>+</sup>, 1,07 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 45

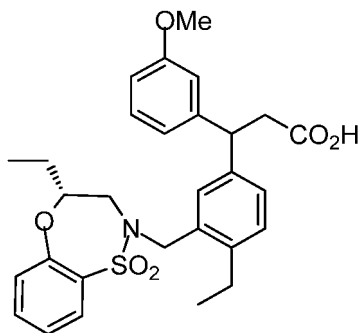
**ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



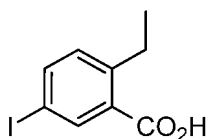
5 A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,130 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (44,6 mg, 0,196 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (163 mg, 0,261 mmol) y después, DIAD (0,051 ml, 0,261 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se volvió a disolver en MeOH (2,000 ml). A la solución se le añadió NaOH (2 N) (0,326 ml, 0,652 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (23,8 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 32,3 %). CL-EM *m/z* 566 (M + H)<sup>+</sup>, 0,97 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 46

ácido 3-(4-etil-3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metoxifenil)propanoico

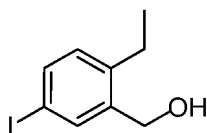


15 ácido 2-etil-5-yodobenzoico



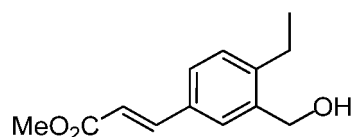
20 Se molieron juntos NaIO<sub>4</sub> (5,56 g, 26,0 mmol) y I<sub>2</sub> (4,31 g, 17,00 mmol), después se añadieron AcOH (37,2 ml, 650 mmol) y Ac<sub>2</sub>O (18,87 ml, 200 mmol). Después, a esta mezcla se le añadió lentamente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (conc.) (18,66 ml, 350 mmol) en un baño de agua enfriada con hielo para mantener la temperatura por debajo de 5 °C mientras se añadían. A la mezcla anterior, se le añadió ácido 2-etilbenzoico (7,51 g, 50 mmol) (molido). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 19 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (150/150 g) y se agitó a TA durante 30 min antes de filtrarse, se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 30 ml), para proporcionar ácido 2-etil-5-yodobenzoico (14,7552 g, 53,4 mmol, rendimiento del 107 %). CL-EM *m/z* 277 (M + H)<sup>+</sup>, 0,95 (tiempo de ret.).

(2-etil-5-yodofenil)metanol



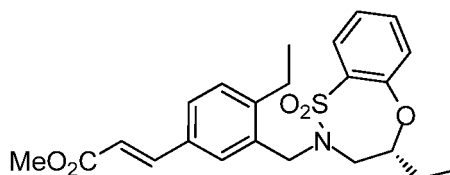
25 Al ácido 2-etil-5-yodobenzoico (2,76 g, 10 mmol), se le añadió lentamente BH<sub>3</sub>·THF (1,0 M en THF) (20,00 ml, 20,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 130 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 105 min. A la mezcla de reacción se le añadió más BH<sub>3</sub>·THF (1,0 M en THF) (0,430 g, 5,00 mmol), después se calentó a 60 °C durante otros 140 min. A la reacción se le añadió más BH<sub>3</sub>·THF (1,0 M en THF) (0,430 g, 5,00 mmol), después se calentó a 60 °C durante otros 16 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo lentamente NaHCO<sub>3</sub> (20 ml, sat. ac.), después se añadió H<sub>2</sub>O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, (2-etil-5-yodofenil)metanol (1,6081 g, 6,14 mmol, rendimiento del 61,4 %). CL-EM *m/z* 245 (M - OH)<sup>+</sup>, 0,92 (tiempo de ret.).

35 3-(4-etil-3-(hidroximetil)fenil)acrilato de (E)-metilo



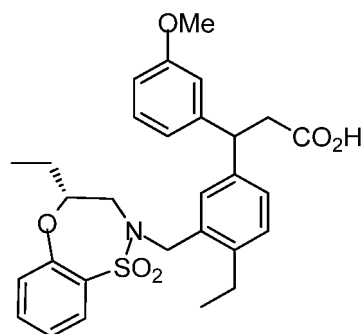
5 A la solución de (2-etil-5-yodofenil)metanol (1,337 g, 5,1 mmol) en DMF (20 ml), se le añadieron acrilato de metilo (2,311 ml, 25,5 mmol), DIPEA (2,227 ml, 12,75 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,114 g, 0,510 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,310 g, 1,020 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 130 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 3-(4-etil-3-(hidroximetil)fenil)acrilato de (E)-metilo (1,0220 g, 4,64 mmol, rendimiento del 91 %). CL-EM *m/z* 221 (M + H)<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

**3-(4-etil-3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo**



10 A la solución de 3-(4-etil-3-(hidroximetil)fenil)acrilato de (E)-metilo (0,441 g, 2 mmol) en THF (40 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,591 g, 2,60 mmol), PS-PPH<sub>3</sub> (1,875 g, 3,00 mmol), después DIAD (0,583 ml, 3,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado, 3-(4-etil-3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (1,0258 g, 2,388 mmol, rendimiento del 119 %). CL-EM *m/z* 430 (M + H)<sup>+</sup>, 1,25 (tiempo de ret.).

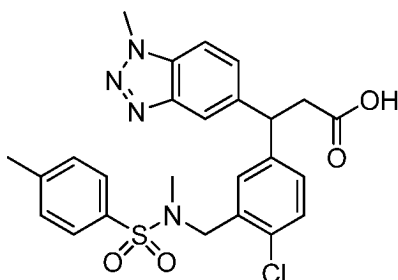
**ácido 3-(4-etil-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metoxifenil)propanoico**



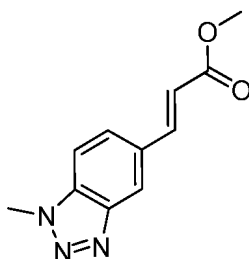
20 A la solución de 1) 3-(4-etil-3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (64,4 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron ácido (3-metoxifenil)borónico (34,2 mg, 0,225 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,063 ml, 0,450 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró para proporcionar el intermedio en bruto, 3-(4-etil-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metoxifenil)propanoato de etilo. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), después se añadió NaOH (2 N) (0,375 ml, 0,750 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 60 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4-5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-etil-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metoxifenil)propanoico (24,8 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 31,6 %). CL-EM *m/z* 524 (M + H)<sup>+</sup>, 1,20 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 47**

35 **ácido 3-(4-cloro-3-((N,4-dimetilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

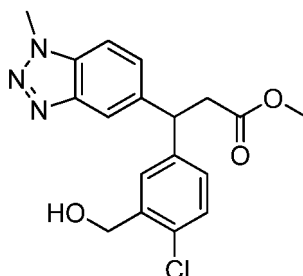


**3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-metilo**



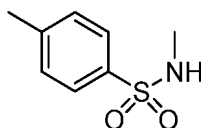
5 A una suspensión de KOt-Bu (108 mg, 0,96 mmol) en THF (4 ml) se agitó a 0 °C, se le añadió 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (0,18 ml, 1,12 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Después, se añadió en una porción 1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehído (100 mg, 0,62 mmol). La suspensión se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con agua. Se formó un precipitado, el cual se filtró y se secó para dar 105 mg (78 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 218,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,68 min (tiempo de ret.).

10 **3-(4-Cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo**



15 A una suspensión de (2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (500 mg, 1,86 mmol), 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-metilo (640 mg, 2,95 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (92 mg, 0,19 mmol) en agua (8 ml) y 1,4-dioxano (1,5 ml) con agitación a temp. ambiente se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,5 ml, 3,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 2 h y después a TA durante 17 h. La reacción se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, después se filtró. El filtrado se adsorbió sobre isoluto y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 98 mg (15 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 360,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,81min (tiempo de ret.).

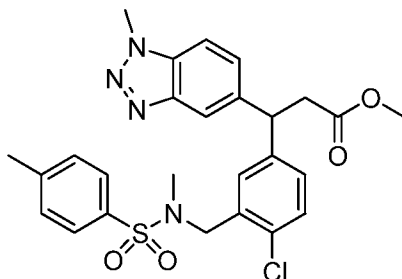
**N,4-dimetilbencenosulfonamida**



20 Se añadió metilamina (2,0 M en THF) (10,0 ml, 19,93 mmol) a una solución de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1,9 g, 9,97 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C, tiempo durante el cual se formó un precipitado de color blanco. La suspensión se agitó durante 2 h, después se filtró el sólido de color blanco y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2,14 g del producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. Después, el producto en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó mediante una solución al 15 % de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó por MgSO<sub>4</sub> y se filtró, después, se concentró a presión reducida para dar 1,82 g (99 %) del producto del título. CL-EM *m/z* 185,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,65 min (tiempo de ret.).

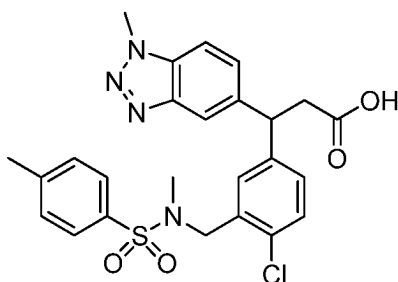
**3-(4-Cloro-3-(N,4-dimetilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de**

metilo



5 A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (113 mg, 0,31 mmol), N,4-dimetilbencenosulfonamida (87 mg, 0,47 mmol) y ADDP (238 mg, 0,94 mmol) en nitrógeno y en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,23 ml, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, durante la cual se generó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante 19 h. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera (2 x 20 ml) y se secó con MgSO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar 312 mg del producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 171 mg (87 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 527,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,16 min (tiempo de ret.).

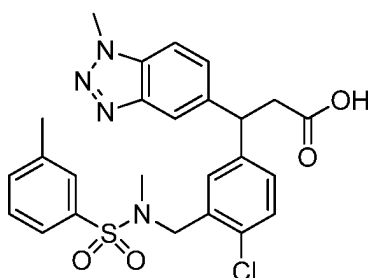
**ácido** **3-(4-cloro-3-((N,4-dimetilfenilensulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



15 A una solución de 3-(4-cloro-3-((N,4-dimetilfenilensulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (171 mg, 0,32 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (1 ml) agitada a TA, se le añadió una solución de LiOH (16 ml, 16,00 mmol) en agua (16 ml). La solución se convirtió en una suspensión y después se diluyó con MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h 10 min. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2 con una solución 1 N de HCl y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 174 mg del producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 µm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria, que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron en una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando 25 mg del compuesto del título. CL-EM *m/z* 513,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,04 min (tiempo de ret.). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,94 (s, 1 H); 7,74 (d, J = 8,03 Hz, 2 H); 7,43 - 7,49 (m, 2 H); 7,34 - 7,40 (m, 3 H); 7,26 (d, J = 8,28 Hz, 1 H); 7,08 (dd, J = 8,28, 2,01 Hz, 1 H); 4,72 (t, J = 7,78 Hz, 1 H); 4,29 (s, 2 H); 4,28 (s, 3 H) 3,08 - 3,23 (m, 2 H); 2,63 (s, 3 H); 2,47 (s, 3 H).

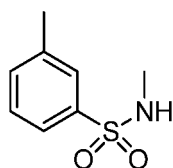
**Ejemplo 48**

**ácido** **3-(4-cloro-3-((N,3-dimetilfenilensulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



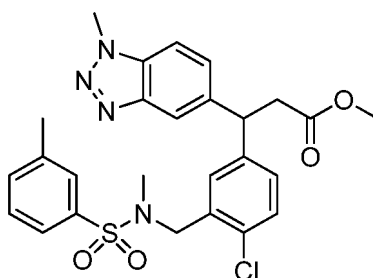
30

**N,3-dimetilbencenosulfonamida**



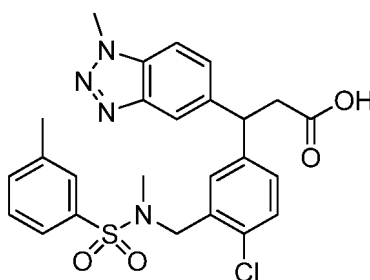
- Se añadió metilamina (2,0 M en THF) (10,0 ml, 19,93 mmol) a una solución de cloruro de 3-metilbenceno-1-sulfonilo (1,45 ml, 9,97 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C, tiempo durante el cual se formó un precipitado de color blanco. La suspensión se agitó durante 2 h, después el sólido de color blanco se filtró y el filtrado se lavó mediante una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y la capa orgánica se secó por MgSO<sub>4</sub>, después se concentró a presión reducida para dar 1,63 g (89 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 185,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,63 min (tiempo de ret.).

**3-(4-Cloro-3-((N,3-dimetilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo**



- A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (101 mg, 0,28 mmol), N,3-dimetilbencenosulfonamida (78 mg, 0,42 mmol) y ADDP (212 mg, 0,84 mmol) protegido por nitrógeno en THF (5 ml) agitado a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,20 ml, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 24 min, durante la cual se generó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante otras 19 h. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida, después se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera (2 x 20 ml) y se secó por MgSO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró, se adsorbió en isoluto y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Combiflash, 12 g), que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de hexanos al 100 % a EtOAc al 70 %/hexanos durante 30 min. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron para dar 130 mg (11 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 527,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,16 min (tiempo de ret.)

**ácido 3-(4-cloro-3-((N,3-dimetilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

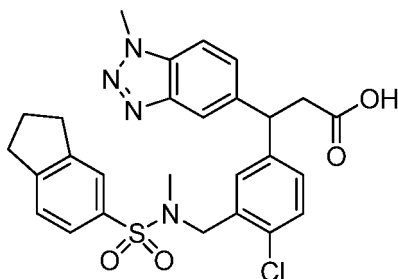


- A una solución de 3-(4-cloro-3-((N,3-dimetilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (130 mg, 0,25 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (1 ml) agitada a TA, se le añadió una solución de LiOH (16 ml, 16,00 mmol) en agua (16 ml). La solución se convirtió en una suspensión y se diluyó con MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h 13 min. La mayoría del MeOH se retiró en la presión reducida. La mezcla resultante se diluyó en agua, se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 con una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 21 mg del producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 μm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron en una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando 18 mg (14 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 513,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,05 min (tiempo de ret.). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 7,94 (s, 1 H); 7,63 - 7,70 (m, 2 H); 7,43 - 7,51 (m, 4 H); 7,35 - 7,40 (m, 1 H); 7,27 (d, J = 8,28 Hz, 1 H); 7,09 (d, J = 8,28 Hz, 1 H); 4,73 (t, J = 7,78 Hz, 1 H); 4,32 (s, 2 H); 4,29 (s, 3 H); 3,16 (t, J = 7,91 Hz, 2 H); 2,66 (s, 3 H); 2,48 (s, 3 H).

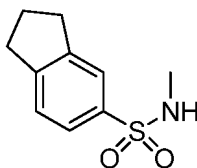
**Ejemplo 49**



ácido 3-(4-cloro-3-((N-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



**N-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida**

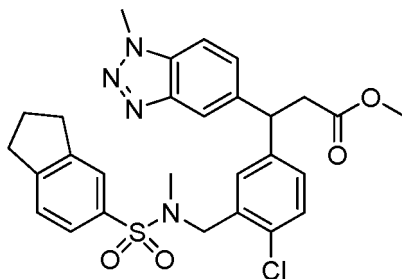


5

Se añadió metilamina (2,0 M en THF) (2,5 ml, 2,2 mmol) a una solución de cloruro de 2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonilo (500 mg, 2,31 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C, tiempo durante el cual se formó un precipitado de color blanco. La suspensión se agitó durante 2 h, después, el sólido de color blanco se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 535 mg del producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución al 15 % de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 285 mg (59 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 212,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,79 min (tiempo de ret.).

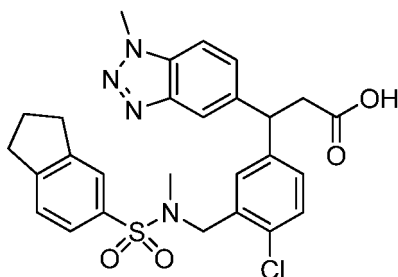
10

**3-(4-Cloro-3-((N-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo**



15 A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (111 mg, 0,31 mmol), N-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida (123 mg, 0,58 mmol) y ADDP (156 mg, 0,61 mmol) en nitrógeno en THF (5 ml) agitada a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,15 ml, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, durante la cual se generó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante 89 h. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera y se secó con MgSO<sub>4</sub>.  
20 La mezcla se filtró y el filtrado se adsorbió sobre isoluto y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CombiFlash, 12 g), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de hexano al 100 % a EtOAc al 80 %/hexano durante 35 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar 65 mg (22 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 553,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,23 min (tiempo de ret.).

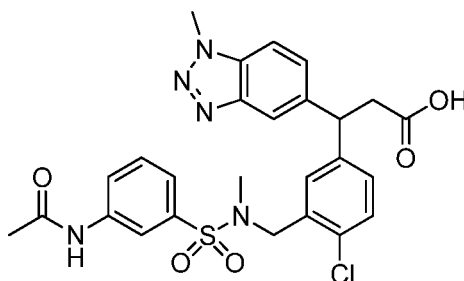
25 **ácido 3-(4-cloro-3-((N-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



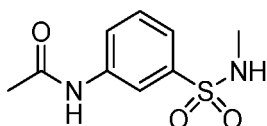
A una solución de 3-(4-cloro-3-((N-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (65 mg, 0,12 mmol) en MeOH (5 ml) agitada a TA, se le añadió una solución de LiOH (10 ml, 10,00 mmol). La solución se convirtió en una suspensión y después se diluyó con MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mayoría del MeOH se retiró en la presión reducida. Después, la solución se diluyó con agua, se extrajo con Et<sub>2</sub>O (12 x 10 ml) hasta que la CLEM mostró que la mayoría del subproducto se retiró a partir de la capa acuosa. El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 con una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 51 mg del producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 µm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron en una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando 40 mg (62 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 539,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,10 min (tiempo de ret.). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 7,95 (s, 1 H); 7,69 (s, 1 H); 7,63 (d, J = 7,78 Hz, 1 H); 7,45 - 7,51 (m, 2 H); 7,36 - 7,43 (m, 2 H); 7,24 - 7,31 (m, 2 H); 7,08 (dd, J = 8,28, 1,76 Hz, 1 H); 4,73 (t, J = 7,78 Hz, 1 H); 4,30 (s a, 2 H); 4,29 (s, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 2 H); 3,01 (t, J = 6,78 Hz, 4 H); 2,65 (s, 3 H); 2,13 - 2,23 (m, 2 H).

### Ejemplo 50

**ácido 3-(3-((3-acetamido-N-metilfenilsulfonamido)metil)-4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

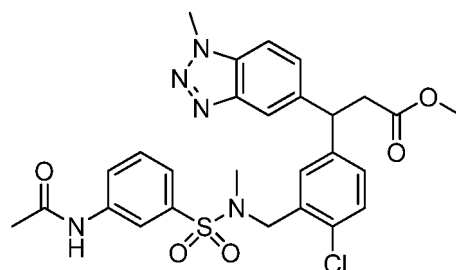


20 **N-(3-(N-metilsulfamoyl)fenil)acetamida**



Se añadió metilamina (2,0 M en THF) (2,5 ml, 5 mmol) a una solución de cloruro de 3-acetamidobenceno-1-sulfonilo (500 mg, 2,14 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante 2 h. Todo el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con agua, se secó a través de MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 256 mg (52 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 229,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,46 min (tiempo de ret.).

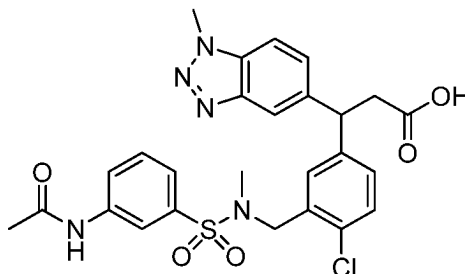
**3-(3-((3-Acetamido-N-metilfenilsulfonamido)metil)-4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo**



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (285 mg, 0,79 mmol), N-(3-(N-metilsulfamoyl)fenil)acetamida (256 mg, 1,12 mmol) y ADDP (400 mg, 1,58 mmol) en nitrógeno en THF (7 ml) agitada a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,4 ml, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, durante la cual se generó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante otras 21 h. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó por salmuera (2 x 20 ml) y se secó con MgSO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y el filtrado se adsorbió sobre isoluto y después, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Combiflash, 12 g), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de hexano al 100 % a EtOAc al 70 %/hexano durante 35 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y

se concentraron para dar 592 mg (63 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  570,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,96 min (tiempo de ret.).

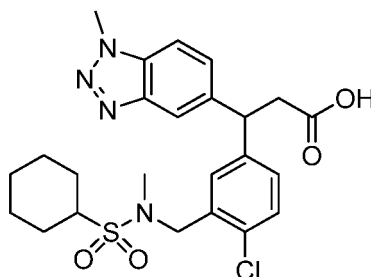
**ácido 3-(3-((3-acetamido-N-metilfenilsulfonamido)metil)-4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



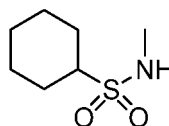
5 A una solución de 3-(3-((3-acetamido-N-metilfenilsulfonamido)metil)-4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (592 mg, 0,50 mmol) en MeOH (15 ml) agitada a TA, se le añadió una solución de LiOH (20 ml, 20,00 mmol). La solución se convirtió en una suspensión y se diluyó con MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mayoría del MeOH se retiró en la presión reducida. Después, la mezcla se diluyó con agua, se extrajo por Et<sub>2</sub>O (12 x 15 ml) hasta que la mayoría del subproducto ( $m/z$  219 y 235) se retiró de la capa acuosa como se determinó por la CLEM. El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 con una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 172 mg del producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45  $\mu$ m y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu$ m/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron en una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando 136 mg (49 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  556,5 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 min (tiempo de ret.). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d)  $\delta$  ppm 8,34 (s, 1 H); 8,04 (d, J = 8,28 Hz, 1 H); 7,87 (s, 2 H); 7,44 - 7,62 (m, 3 H); 7,34 (d, J = 8,53 Hz, 1 H); 7,25 (d, J = 8,28 Hz, 1 H); 7,07 (d, J = 8,03 Hz, 1 H); 4,68 (t, J = 7,78 Hz, 1 H); 4,39 (s, 2 H); 4,30 (s, 3 H); 3,06 - 3,19 (m, 2 H); 2,71 (s, 3 H); 2,24 (s, 3 H).

## 20 Ejemplo 51

**ácido 3-(4-cloro-3-((N-metilciclohexanosulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

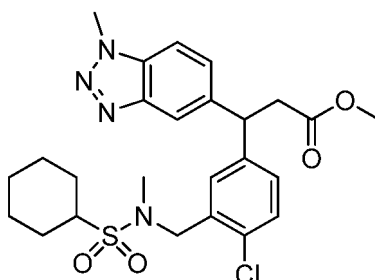


**N-metilciclohexanosulfonamida**



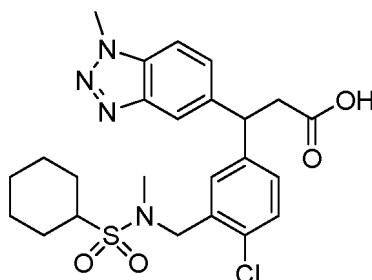
25 Se añadió metilamina (2,0 M en THF) (2,5 ml, 5 mmol) a una solución de cloruro de ciclohexanosulfonilo (0,40 ml, 2,46 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante 20 h. La mezcla se diluyó por DCM y se lavó mediante una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, la capa orgánica se secó a través de MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 380 mg (87 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  177,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,57 min (tiempo de ret.).

**3-(4-Cloro-3-((N-metilciclohexanosulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo**



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (137 mg, 0,38 mmol), N-metilciclohexanosulfonamida (183 mg, 1,03 mmol) y ADDP (207 mg, 0,82 mmol) en nitrógeno en THF (5 ml) agitada a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,2 ml, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, durante la cual se generó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante 66 h. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera y se secó con MgSO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y el filtrado se adsorbió sobre isoluto y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Combiflash, 12 g), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de hexano al 100 % a EtOAc al 80 %/hexano durante 35 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar 82 mg (42 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 519,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,16 min (tiempo de ret.).

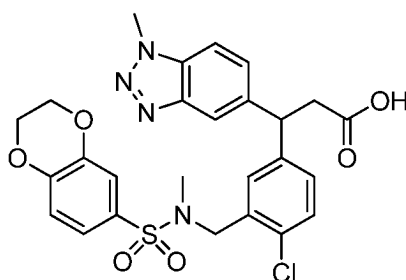
**ácido 3-(4-cloro-3-(N-metilciclohexanosulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



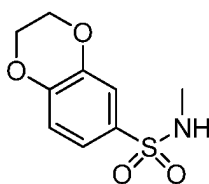
A una solución de 3-(4-cloro-3-(N-metilciclohexanosulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-il)propanoato de metilo (82 mg, 0,15 mmol) en MeOH (4 ml) agitada a TA, se le añadió una solución de LiOH (10 ml, 10,00 mmol). La solución se volvió a una suspensión y después se diluyó con MeOH (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h 40 min. La mayoría del MeOH se retiró en la presión reducida. El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 con una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró para dar 93 mg del producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en DMSO (4 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 μm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron en una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando 55 mg (69 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 505,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,06 min (tiempo de ret.). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 7,95 (s, 1 H); 7,51 (d, J = 1,76 Hz, 1 H); 7,42 - 7,47 (m, 1 H); 7,35 - 7,40 (m, 1 H); 7,26 - 7,31 (m, 1 H); 7,08 (dd, J = 8,28, 2,01 Hz, 1 H); 4,74 (t, J = 7,91 Hz, 1 H); 4,50 (s, 2 H); 4,26 (s, 3 H); 3,10 - 3,24 (m, 2 H); 2,99 (tt, J = 12,02, 3,29 Hz, 1 H); 2,81 (s, 3 H); 2,14 (d, J = 11,80 Hz, 2 H); 1,90 (d, J = 11,29 Hz, 2 H); 1,72 (d, J = 8,28 Hz, 1 H); 1,52 - 1,65 (m, 2 H); 1,17 - 1,35 (m, 3 H).

### Ejemplo 52

**ácido 3-(4-cloro-3-(N-metil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

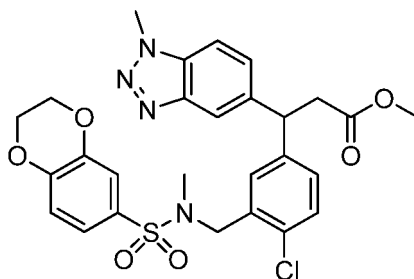


**N-metil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-sulfonamida**



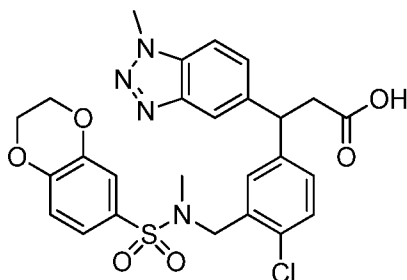
Se añadió metilamina (2,0 M en THF) (2,5 ml, 5 mmol) a una solución de cloruro de 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-sulfonilo (500 mg, 1,92 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó mediante DCM y se lavó mediante una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, la capa orgánica se secó a través de MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 436 mg de producto en bruto. Este se adsorbió sobre isoluto y se purificó a través de combiflash (12 g), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de hexano al 100 % a EtOAc al 80 %/hexano durante 35 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar 403 mg (85 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 229,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,60 min (tiempo de ret.).

10 **3-(4-Cloro-3-((N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo**



15 A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (106 mg, 0,30 mmol), N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-sulfonamida (136 mg, 0,59 mmol) y ADDP (158 mg, 0,62 mmol) en nitrógeno en THF (5 ml) agitada a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,2 ml, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, durante el se formó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante 63 h. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera (2 x 15 ml) y se secó con MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se adsorbió sobre isoluto y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Combiflash, 12 g), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de hexano al 100 % a EtOAc al 80 %/hexano durante 40 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar 45 mg (27 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 571,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,11 min (tiempo de ret.).

20 **ácido 3-(4-cloro-3-((N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

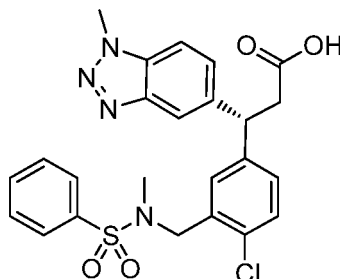


25 A una solución de 3-(4-cloro-3-((N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (45 mg, 0,08 mmol) en MeOH (5 ml) agitada a temp. ambiente se le añadió una solución de LiOH (5 ml, 5,00 mmol). La solución se convirtió en una suspensión y después se diluyó con MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h 40 min. La mayoría del MeOH se retiró en la presión reducida. Se añadió agua para diluir la solución y después se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 15 ml) hasta que la CLEM mostró los subproductos (*m/z*: 219 y 235) se retiraron de la capa acuosa. Después, el pH de la capa acuosa se ajustó a 2 con una solución 1 N de HCl y se diluyó con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró para dar 32 mg del producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en DMSO (3 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 μm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron en una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando 16 mg (37 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 557,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,01 min (tiempo de ret.). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, COCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 7,98 (s, 1 H); 7,46 - 7,52 (m, 2 H); 7,33 - 7,42

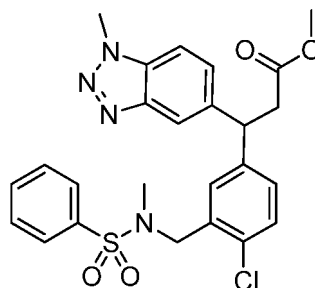
(m, 3 H); 7,26 (s, 1 H); 7,08 (dd, J = 8,28, 2,01 Hz, 1 H); 7,02 (d, J = 8,53 Hz, 1 H); 4,74 (t, J = 7,78 Hz, 1 H); 4,32 - 4,39 (m, 4 H); 4,31 (s, 5 H); 3,11 - 3,25 (m, 2 H); 2,66 (s, 3 H).

### Ejemplo 53

5 **ácido (3R)-3-{4-cloro-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico**



**3-(4-cloro-3-[(N-metilfenilsulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (R)-metilo**



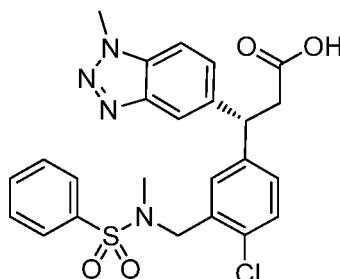
10 A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (0,485 g, 1,348 mmol), N-metilbencenosulfonamida (0,243 g, 1,419 mmol) y ADDP (0,715 g, 2,83 mmol) en THF (18 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,75 ml, 3,04 mmol). Tras la adición, el color pasó de naranja intenso a un amarillo más claro. El baño de hielo se retiró y la solución se dejó en agitación a TA durante 15 h, tiempo durante el cual se formó un precipitado. El sobrenadante se retiró y la solución se diluyó con acetona y EtOAc y se lavó con agua

15 (2x) y salmuera (1x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 1,427 g de un aceite de color amarillo. Este se adsorbió sobre isoluto y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 0,522 g de un sólido de color blanco.

Este se sometió a resolución HPLC SFC quiral para dar 0,106 g de 3-(4-cloro-3-[(N-metilfenilsulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (R)-metilo en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 513,2 (M+H)<sup>+</sup>, 515,2 (M+H+2)<sup>+</sup>, 1,07 min (tiempo de ret.).

20

**ácido (3R)-3-{4-cloro-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico**



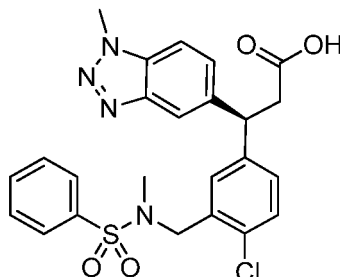
A una solución de 3-(4-cloro-3-[(N-metilfenilsulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (R)-metilo (0,177 g, 0,345 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (1 ml) a TA, se le añadió una solución 1 M de LiOH (16 ml, 16,00 mmol). Después de la adición, se añadió MeOH (10 ml). La suspensión resultante se mantuvo a TA. Después de 1 h 20 min la mezcla de reacción se acidificó a pH 1-2 y la solución se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (2x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 0,148 g de un sólido de color amarillo claro. Este material se disolvió en cloroformo y se concentró (3x) para dar 0,137 g del compuesto del título en

25

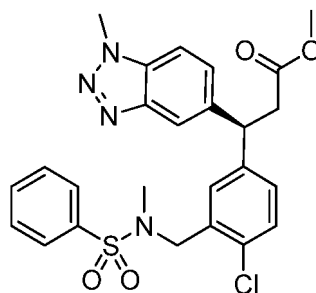
30 forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM *m/z* 499,4 (M+H)<sup>+</sup>, 501,4 (M+H+2)<sup>+</sup>, 1,03 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 54**

**ácido** (3S)-3-{4-cloro-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico

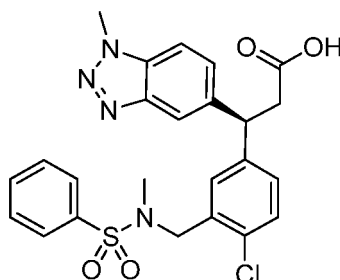


5 **3-(4-cloro-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-metilo**



10 La resolución HPLC SFC quiral de 3-(4-cloro-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil) fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo proporcionó 0,113 g de 3-(4-cloro-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-metilo en forma de un sólido de color blanco. CL-EM  $m/z$  513,2 (M+H)<sup>+</sup>, 515,2 (M+H+2)<sup>+</sup>, 1,08 min (tiempo de ret.).

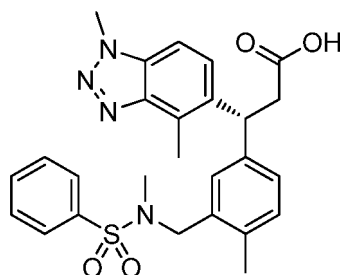
**ácido** (3S)-3-{4-cloro-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico



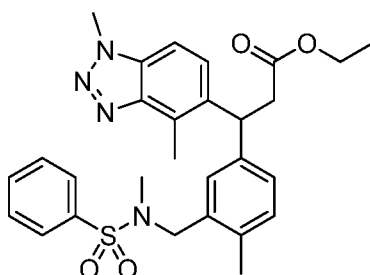
15 A una solución de 3-(4-cloro-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-metilo (0,180 g, 0,351 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (1 ml) a TA, se le añadió una solución 1 M de LiOH (16 ml, 16,00 mmol). La suspensión resultante se diluyó con MeOH (10 ml). Después de 1 h 20 min a TA la mezcla de reacción se acidificó a pH 1-2 y la solución se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (2x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 0,156 g de un sólido de color amarillo claro. Este material se disolvió en cloroformo y se concentró (3x) para dar 0,141 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM  $m/z$  499,4 (M+H)<sup>+</sup>, 501,4 (M+H+2)<sup>+</sup>, 1,03 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 55**

**ácido** (3R)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico

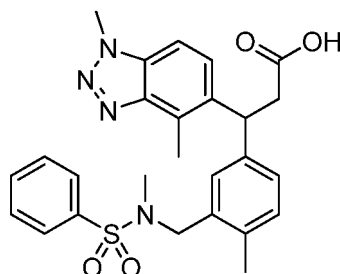


**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato de etilo**



- 5 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,5 g, 1,361 mmol), N-metilbencenosulfonamida (0,238 g, 1,390 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,689 g, 2,73 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C, se le añadió tri-n-butilfosfina (0,7 ml, 2,84 mmol). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la agitación se continuó a TA. Después de 16 h la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y acetona y se adsorbió sobre isotulato se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 0,578 g de un sólido de color blanco. CL-EM  $m/z$  521,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,16 min (tiempo de ret.)

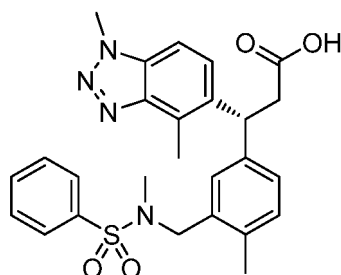
**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilbencenosulfonamido)metil)fenil)propanoico**



- 15 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato de etilo (0,578 g, 1,110 mmol) en MeOH (50 ml) a TA, se le añadió una solución 1 M de LiOH (50 ml, 50,0 mmol). La suspensión resultante se diluyó con MeOH (50,0 ml) para dar una solución casi homogénea. La mezcla resultante se dejó en agitación a TA. Después de 1 h 15 min la mezcla se acidificó a pH 1-2 y se diluyó con EtOAc. La solución se extrajo con agua y la fase orgánica se lavó con salmuera (1x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar 0,587 g de un sólido de color blanco. Este se recogió en EtOAc y se extrajo con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo además con EtOAc, después se acidificó a pH 1-2 con HCl 6 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar 0,513 g de un sólido de color blanco. Este se sometió a resolución HPLC SFC quiral sin purificación adicional.

**ácido (3R)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilbencenosulfonamido)metil)fenil)propanoico**

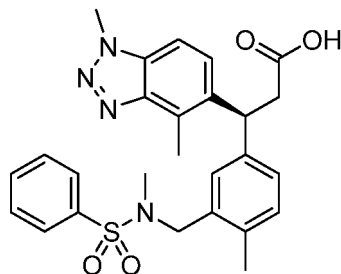




El compuesto del título se obtuvo mediante resolución SFC quiral de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico para dar 0,156 g en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM  $m/z$  493,4 (M+H)<sup>+</sup>, 0,98 min (tiempo de ret.).

#### 5 Ejemplo 56

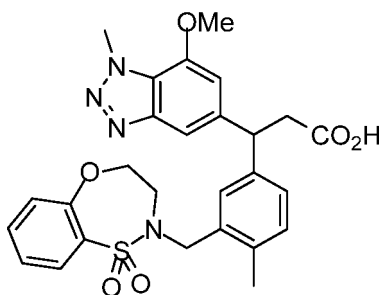
**ácido (3S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico**



10 El compuesto del título se obtuvo mediante resolución SFC quiral de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico para dar 0,156 g en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM  $m/z$  493,4 (M+H)<sup>+</sup>, 0,98 min (tiempo de ret.).

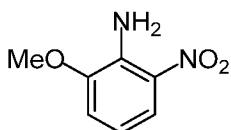
#### Ejemplo 57

**ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



15

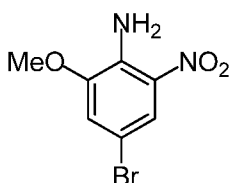
#### 2-metoxi-6-nitroanilina



20

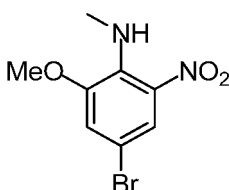
A una solución de 2-amino-3-nitrofenol (2,55 g, 16,55 mmol) disuelta en DMF (35 ml), se le añadió carbonato potásico (2,52 g, 18,20 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min antes de añadirse Mel (1,138 ml, 18,20 mmol) y se dejó agitar la reacción a TA durante 2 h. Se añadió agua (75 ml) para interrumpir la reacción y el producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua para dar 2,26 g de 2-metoxi-6-nitroanilina (81 %). CL-EM  $m/z$  168,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,74 (tiempo de ret.)

#### 4-bromo-2-metoxi-6-nitroanilina



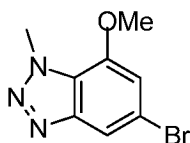
5 A una solución de 2-metoxi-6-nitroanilina (2,26 g, 13,44 mmol) disuelta en AcOH (50 ml), se le añadieron NaOAc (1,654 g, 20,16 mmol) y bromo (0,762 ml, 14,78 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió agua (75 ml) para interrumpir la reacción y el producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 2,78 g de 4-bromo-2-metoxi-6-nitroanilina (84 %). CL-EM  $m/z$  246,9/248,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,93 (tiempo de ret.).

#### 4-bromo-2-metoxi-N-metil-6-nitroanilina



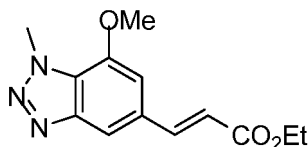
10 A una solución de 4-bromo-2-metoxi-6-nitroanilina (2,76 g, 11,17 mmol) disuelta en DMF (50 ml), se le añadió lentamente NaH (300 mg, 12,50 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después, se añadió yoduro de metilo (0,768 ml, 12,29 mmol). Se añadió agua (60 ml) para interrumpir la reacción y el producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 2,82 g de 4-bromo-2-metoxi-N-metil-6-nitroanilina (97 %). CL-EM  $m/z$  260,9/263 (M+H)<sup>+</sup>, 1,03 (tiempo de ret.).

#### 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



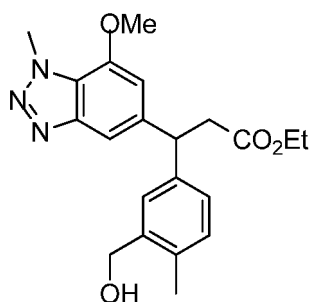
15 A una solución de 4-bromo-2-metoxi-N-metil-6-nitroanilina (2,82 g, 10,80 mmol) disuelta en AcOH glacial (100 ml, 1747 mmol), se le añadió zinc (4,94 g, 76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h 30 min. Se añadió zinc (150 mg, 2,294 mmol) a la mezcla y se dejó agitar la solución hasta que desapareció el color naranja (aproximadamente 30 min). La mezcla se filtró y el sólido se lavó copiosamente con EtOAc, después el filtrado se concentró para conseguir el compuesto de diamina. El producto en bruto se disolvió en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 %) (50 ml, 10,80 mmol), se añadió NaNO<sub>2</sub> (0,745 g, 10,80 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C  
20 durante 1 h, 45 min. Se añadió agua (100 ml) para interrumpir la reacción y el producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 1,28 g de 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (49 %). CL-EM  $m/z$  241,9/243,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,83 (tiempo de ret.).

#### 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



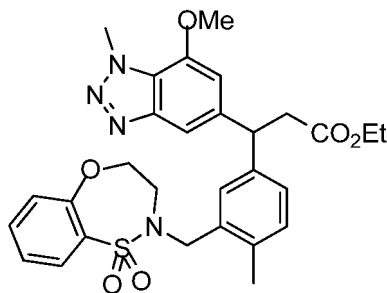
25 A una solución de 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (974 mg, 4,02 mmol) disuelta en DMF (15 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,108 ml, 12,07 mmol), acrilato de etilo (4,29 ml, 40,2 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (271 mg, 1,207 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (980 mg, 3,22 mmol) y la mezcla de reacción se puso en microondas a 150 °C durante 2 h. Se añadió agua (50 ml) para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. Después,  
30 la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces y la capa orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró, después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 820 mg de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (78 %). CL-EM  $m/z$  262 (M+H)<sup>+</sup>, 0,90 (tiempo de ret.).

#### 3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



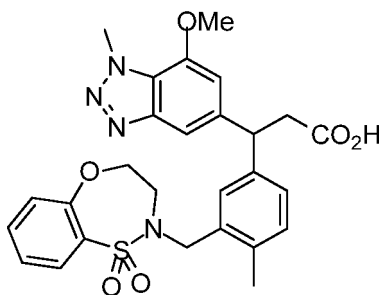
5 A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (790 mg, 3,02 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml), se le añadieron [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (502 mg, 0,907 mmol), ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (1506 mg, 9,07 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,969 ml, 6,95 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 45 min. La mezcla se disolvió en agua (25 ml) y EtOAc (25 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces, después, la capa orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 560 mg de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (48 %). CL-EM *m/z* 384,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,91 (tiempo de ret.).

10 **3-(3-((1,1-Dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



15 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (483 mg, 1,260 mmol) disuelta en THF seco (15 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepina (376 mg, 1,889 mmol), (E)-1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (636 mg, 2,52 mmol) y tributilfosfina (0,622 ml, 2,52 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró una vez que terminó la adición y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h. La solución se disolvió en EtOAc y acetona (50/50 20 ml), se adsorbió en isoluto y el disolvente se retiró. Después, la mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 365 mg de 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (51 %). CL-EM *m/z* 565,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,15 (tiempo de ret.).

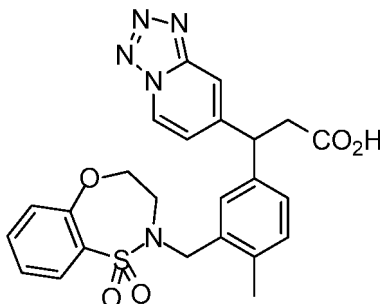
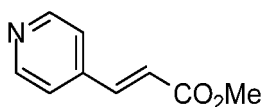
20 **ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



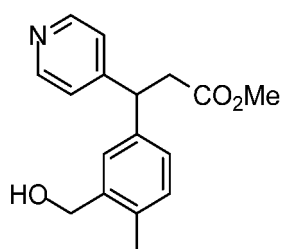
25 A una solución de 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (365 mg, 0,646 mmol) disuelta en MeOH (20 ml), se le añadió NaOH (1 N) (1,293 ml, 1,293 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La solución se acidificó con HCl 1 N hasta pH ~ 2-3, y la mezcla se filtró para dar ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (311 mg, 0,580 mmol, rendimiento del 90 %). CL-EM *m/z* 537,4 (M+H)<sup>+</sup>, 0,98 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 58

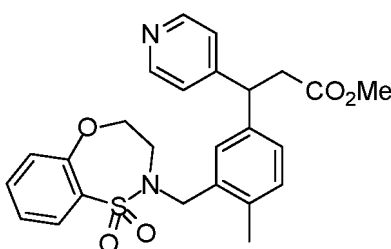
30 **ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazol[1,5-a]**

**piridin-7-il)propanoico****3-(piridin-4-il)acrilato de (E)-metilo**

- 5 A una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de metilo (2,033 ml, 11,20 mmol) disuelta en THF seco (10 ml), se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (1,257 g, 11,20 mmol) disuelto en THF seco (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 25 min. Después, se añadió isonicotinaldehído (0,880 ml, 9,34 mmol) disuelto en THF seco (10 ml) a la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (60 ml) a la solución y después EtOAc; las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces y después la capa orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró para dar 1,511 g de 3-(piridin-4-il)acrilato de (E)-metilo (99 %). CL-EM *m/z* 163,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,41 (tiempo de ret.).

**3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(piridin-4-il)propanoato de metilo**

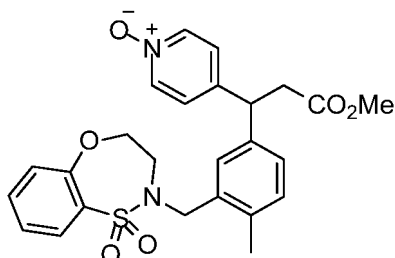
- 15 A una solución de 3-(piridin-4-il)acrilato de (E)-metilo (511 mg, 3,13 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (6 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (780 mg, 4,70 mmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (173 mg, 0,313 mmol) y TEA (0,873 ml, 6,26 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) para interrumpir la reacción y se añadió EtOAc; las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces; después la capa orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 360 mg de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(piridin-4-il)propanoato de metilo (13 %) CL-EM *m/z* 286,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,54 (tiempo de ret.).

**3-(3-((1,1-Dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(piridin-4-il)propanoato de metilo**

- 25 A una solución agitada de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(piridin-4-il)propanoato de metilo (360 mg, 1,262 mmol) disuelta en THF seco (7 ml) enfriada a 0 °C, se le añadieron 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (264 mg, 1,325 mmol), DIAD (0,491 ml, 2,52 mmol) y PS-PPh<sub>3</sub> (1,15 g, 2,52 mmol). El baño de hielo se retiró una vez que terminó la adición, y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 430 mg de 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(piridin-4-il)propanoato de metilo (rendimiento del 73 %). CL-EM *m/z* 467,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,79 (tiempo

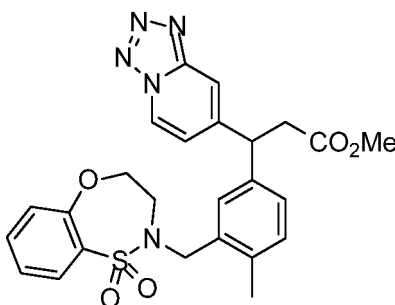
de ret.).

**1-óxido de 4-(1-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-metoxi-3-oxopropil)piridina**



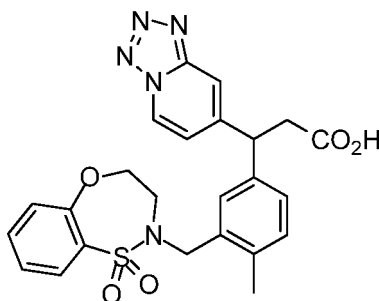
- 5 A una solución de 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metil-fenil)-3-(piridin-4-il)propanoato de metilo (430 mg, 0,922 mmol) disuelta en MeOH (10 ml), se le añadió hexahidrato de monoperoxifalato de magnesio (456 mg, 0,922 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se retiró, la mezcla se disolvió en MeOH y se purificó a través de cromatografía de fase inversa para dar 180 mg de 1-óxido de 4-(1-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-metoxi-3-oxopropil)piridina
- 10 (40,5 %). CL-EM  $m/z$  483,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

**3-(3-((1,1-Dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazol[1,5-a]piridin-7-il)propanoato de metilo**



- 15 A 1-óxido de 4-(1-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-metoxi-3-oxopropil)piridina (180 mg, 0,373 mmol), se le añadieron fosforazidato de difenilo (482  $\mu$ l, 2,238 mmol) y piridina (75  $\mu$ l, 0,933 mmol), después la mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó agitando a 120 °C durante 30 h. Se añadió agua (5 ml), después se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces; después, la capa orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 96,1 mg de 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazol[1,5-a]piridin-7-il)propanoato de metilo (28 %). CL-EM  $m/z$  508,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,98 (tiempo de ret.).
- 20

**ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazol[1,5-a]piridin-7-il)propanoico**

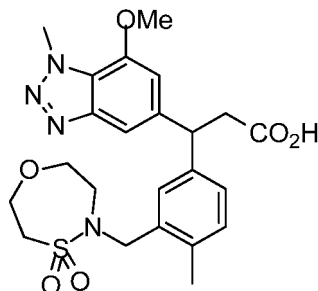


- 25 A una solución de 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metil-fenil)-3-(tetrazol[1,5-a]piridin-7-il)propanoato de metilo (96,1 mg, 0,189 mmol) disuelta en MeOH (6 ml), se le añadió NaOH 1 N (0,379 ml, 0,379 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 3 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 2, se concentró a presión reducida y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100 mm, 5  $\mu$  de columna), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 35 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 65 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron con un evaporador disolvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un vial con MeCN y se secaron en una corriente
- 30

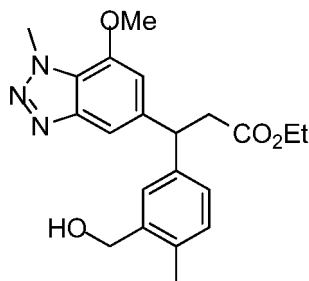
de N<sub>2</sub> a 45 °C para proporcionar 13 mg de ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazol[1,5-a]piridin-7-il)propanoico (14 %). CL-EM *m/z* 508,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,98 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 59

5 **ácido 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxatazepan-5-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

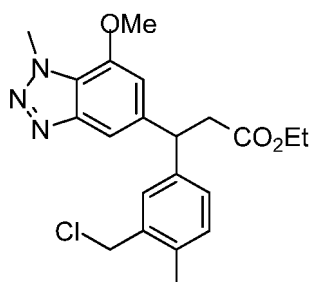


**3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



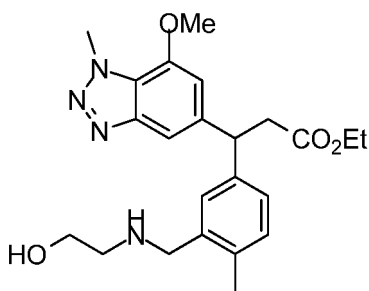
10 A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (2 g, 7,65 mmol) y ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (3,177 g, 19,13 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (6,00 ml), se le añadieron [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,863 g, 1,56 mmol) y TEA (4,13 ml, 31,8 mmol) y la mezcla se puso en microondas a 100 °C durante 9 h. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc; después el filtrado se lavó con agua dos veces y salmuera una vez. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 885 mg de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (30,2 %). CL-EM *m/z* 384,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,92 (tiempo de ret.).

**3-(3-(Clorometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



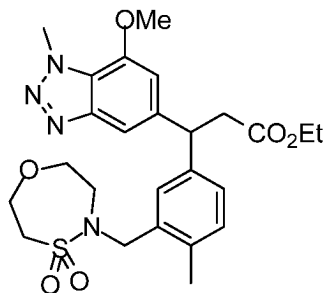
20 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (416 mg, 1,085 mmol) disuelta en DCM (6 ml), se le añadió cloruro de tionilo (0,119 ml, 1,627 mmol) y la mezcla se agitó a TA. El disolvente se retiró para conseguir 466 mg de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (466 mg, 1,160 mmol, rendimiento del 107 %). CL-EM *m/z* 402,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,13 (tiempo de ret.).

**3-(3-((2-Hidroxietil)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



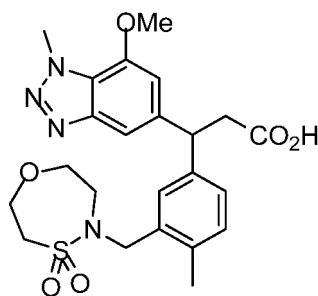
5 A una solución de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (156,5 mg, 0,389 mmol) disuelta en THF (4 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,133 ml, 0,974 mmol) y etanolamina (0,177 ml, 2,92 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 65 h. El disolvente se retiró, la mezcla se disolvió en MeOH y se purificó a través de cromatografía de fase inversa para conseguir 50,8 mg de 3-(3-(((2-hidroxiethyl)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (30,6 %). CL-EM *m/z* 427,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,70 (tiempo de ret.).

**3-(3-((4,4-Dioxido-1,4,5-oxatiazepan-5-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



10 A una solución de 3-(3-(((2-hidroxiethyl)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50,8 mg, 0,119 mmol) disuelta en DCM (1,5 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,081 ml, 0,596 mmol) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,019 ml, 0,179 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 90 min. El disolvente se retiró; la mezcla se disolvió con MeOH (1,5 ml) y se purificó a través de cromatografía de fase inversa para proporcionar 57,5 mg de 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxatiazepan-5-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (94 %). CL-EM *m/z* 517,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,01 (tiempo de ret.).

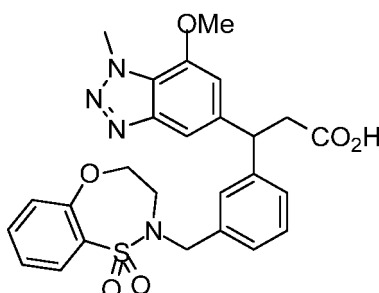
**ácido 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxatiazepan-5-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



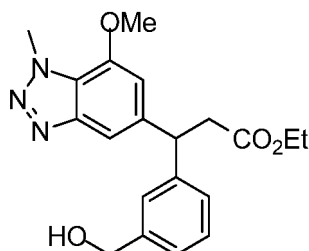
20 A una solución de 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxatiazepan-5-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (57,7 mg, 0,112 mmol) disuelta en THF (2 ml), se le añadió una solución de LiOH 50 mg/ml (1,336 ml, 2,79 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 40 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 2-3; se concentró a presión reducida y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100 mm, 5 u columna), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 25 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 % ) a CH<sub>3</sub>CN al 55 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron con un evaporador disolvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un vial con MeCN, y se secaron en atmósfera de corriente de N<sub>2</sub> a 45 °C para conseguir 11,7 mg de ácido 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxatiazepan-5-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (21 %). CL-EM *m/z* 489,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,85 (tiempo de ret.).

30 **Ejemplo 60**

ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



3-(3-(Hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo

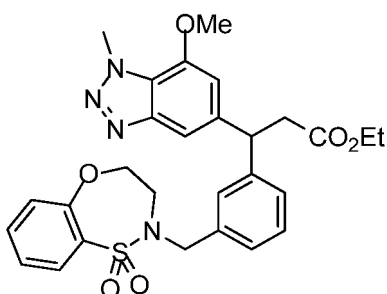


5

A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,83 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (1,90 g, 12,50 mmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,423 g, 0,765 mmol) y TEA (1,227 ml, 8,80 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 1 h. Se añadió agua (35 ml) a la mezcla que se extrajo con EtOAc tres veces; la capa orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 779 mg de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,1 %). CL-EM *m/z* 370,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

10

3-(3-((1,1-Dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



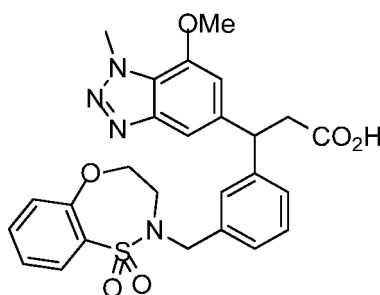
15

A una solución enfriada a 0 °C de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,5 mg, 0,150 mmol) disuelta en THF seco (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepina (30,8 mg, 0,155 mmol), DIAD (53 µl, 0,273 mmol) y PS-PPh<sub>3</sub> (169 mg, 0,270 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 90 min. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 60 mg de 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (72,5 %). CL-EM *m/z* 551,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,10 (tiempo de ret.).

20

ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico

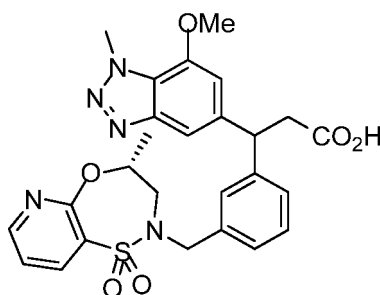




5 A una solución de 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (60 mg, 0,109 mmol) disuelta en MeOH (2 ml), se le añadió una solución de NaOH 1 N (0,272 ml, 0,272 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 45 min. La mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 2-3, se concentró a presión reducida y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100 mm, 5 u de columna), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 35 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 % ) a CH<sub>3</sub>CN al 60 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron con un evaporador disolvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un vial con MeCN y se secaron en atmósfera de corriente de N<sub>2</sub> a 45 °C para proporcionar 10 mg de ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (17,56 %). CL-EM *m/z* 523,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,95 (tiempo de ret.).

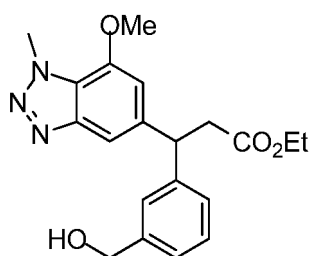
#### Ejemplo 61

**ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



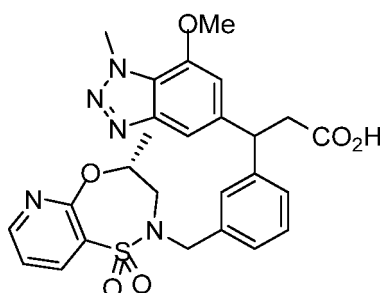
15

**3-(3-(Hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



20 A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,83 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (1,90 g, 12,50 mmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,423 g, 0,765 mmol) y TEA (1,227 ml, 8,80 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 1 h. Se añadió agua (35 ml) a la mezcla que se extrajo con EtOAc tres veces; la capa orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 779 mg de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,1 %). CL-EM *m/z* 370,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

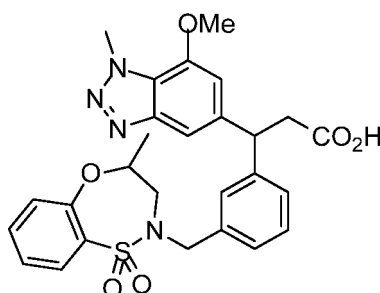
25 **ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



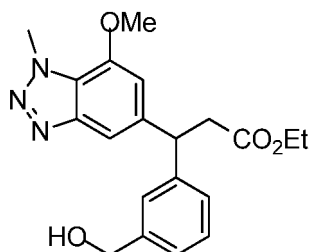
5 A una solución agitada de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,135 mmol) disuelta en THF seco (2 ml), se la añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (31,3 mg, 0,146 mmol), DIAD (0,078 ml, 0,400 mmol) y PS-PPh<sub>3</sub> (253 mg, 0,405 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró una vez que terminó la adición y la mezcla se agitó a TA durante 96 h. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró; después la mezcla se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió NaOH 1 N (0,406 ml, 0,406 mmol) y la mezcla se calentó en microondas durante 1 h a 100 °C. La mezcla resultante se acidificó con HCl 1 N, se añadió hasta pH = 3, se concentró a presión reducida y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100 mm, 5 u de columna), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 25 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 % ) a CH<sub>3</sub>CN al 50 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 % ) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron con un evaporador disolvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un vial con MeCN y se secaron en atmósfera de corriente de N<sub>2</sub> a 45 °C para proporcionar 24,3 mg del producto deseado, ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (33,4 %). CL-EM *m/z* 538,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,88 (tiempo de ret.).

#### 15 Ejemplo 62

**ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



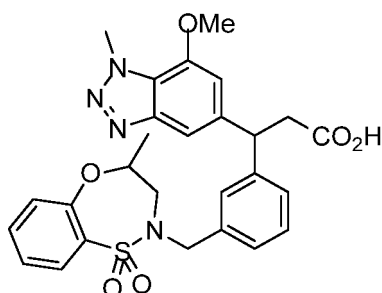
**3-(3-(Hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



20 A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,83 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (1,90 g, 12,50 mmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,423 g, 0,765 mmol) y TEA (1,227 ml, 8,80 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 1 h. Se añadió agua (35 ml) a la mezcla que se extrajo con EtOAc tres veces; la capa orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 779 mg de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,1 %). CL-EM *m/z* 370,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

25

**ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

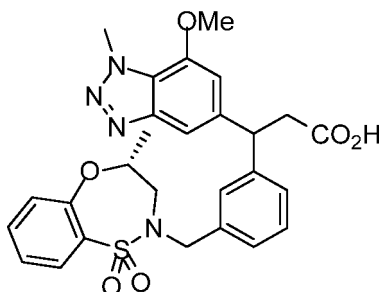


5 A una solución agitada de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,135 mmol) disuelta en THF seco (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (53,3 mg, 0,249 mmol), DIAD (0,088 ml, 0,400 mmol) y PS-PPh<sub>3</sub> (169 mg, 0,271 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró después de 20 min y la mezcla se agitó a TA durante 50 h. La mezcla se filtró, se concentró, se disolvió en MeOH (2 ml); después se añadió NaOH 1 N (1,088 ml, 1,088 mmol) y la mezcla se calentó en microondas durante 2 h a 100 °C (después de 1 h, 34-10).

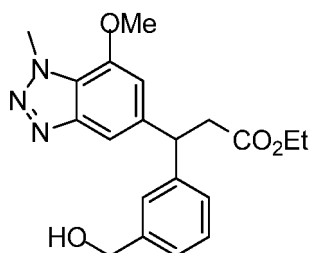
10 La mezcla resultante se acidificó con HCl 6 N (182 ml), después se añadió HCl 1 N hasta pH = 2. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100 mm, 5 u de columna), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 35 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 65 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron con un evaporador disolvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un vial con MeCN y se secaron en atmósfera de corriente de N<sub>2</sub> a 45 °C, después se evaporaron y se entregaron al equipo de purificación para conseguir 27,7 mg de ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (38,1 %). CL-EM *m/z* 537,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,98 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 63

**ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

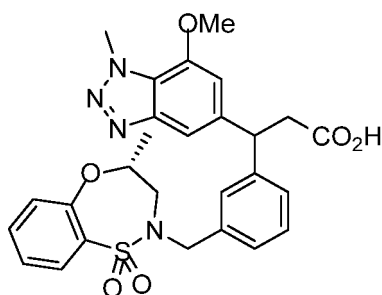


20 **3-(3-(Hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



25 A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,83 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (1,90 g, 12,50 mmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,423 g, 0,765 mmol) y TEA (1,227 ml, 8,80 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 1 h. Se añadió agua (35 ml) a la mezcla que se extrajo con EtOAc tres veces; la capa orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 779 mg de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,1 %). CL-EM *m/z* 370,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

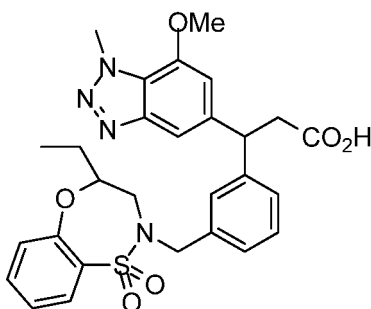
30 **ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



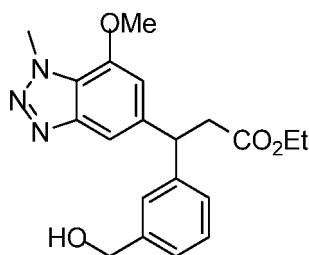
5 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (40 mg, 0,108 mmol) disuelta en THF seco (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (23,09 mg, 0,108 mmol), DIAD (0,040 ml, 0,206 mmol) y PS-PPh<sub>3</sub> (135 mg, 0,217 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró una vez que terminó la adición y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se filtró, se concentró, se disolvió en MeOH (2 ml), después se añadió NaOH 1 N (0,434 ml, 0,434 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 2 h. La mezcla resultante se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 2, se concentró a presión reducida y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100 mm, 5 u de columna), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 35 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 65 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron con un evaporador disolvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un vial con MeCN, y se secaron en atmósfera de corriente de N<sub>2</sub> a 45 °C para conseguir 21,9 mg de ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (37,7 %). CL-EM *m/z* 537,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,01 (tiempo de ret.).

#### 15 Ejemplo 64

**ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

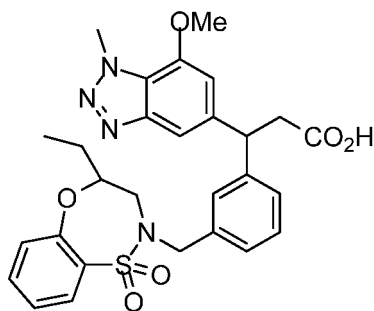


**3-(3-(Hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



20 A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,83 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (1,90 g, 12,50 mmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,423 g, 0,765 mmol) y TEA (1,227 ml, 8,80 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 1 h. Se añadió agua (35 ml) a la mezcla que se extrajo con EtOAc tres veces; la capa orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 779 mg de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,1 %). CL-EM *m/z* 370,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

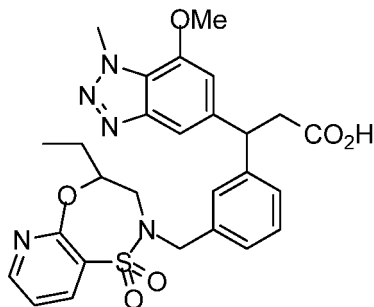
**ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



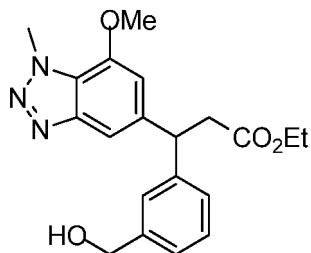
5 A una solución agitada de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (40 mg, 0,108 mmol) disuelta en THF seco (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatazepina (25,8 mg, 0,114 mmol), DIAD (0,042 ml, 0,217 mmol) y PS-PPh<sub>3</sub> (135 mg, 0,217 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró una vez que terminó la adición y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se filtró, se concentró, se disolvió en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH 1 N (0,541 ml, 0,541 mmol) y la mezcla se puso en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 2-3, se concentró a presión reducida y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100 mm, 5 u de columna), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 40 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 % ) a CH<sub>3</sub>CN al 65 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron con un evaporador disolvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un vial con MeCN, y se secaron en atmósfera de corriente de N<sub>2</sub> a 45 °C para conseguir 21,3 mg de ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (35,7 %). CL-EM *m/z* 551,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,01 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 65

15 **ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



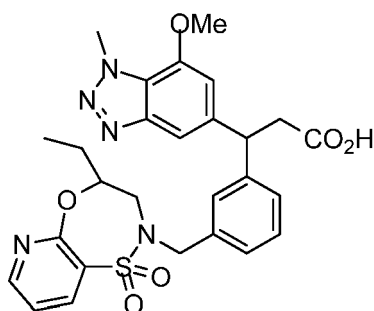
#### 3-(3-(Hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



20 A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,83 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (1,90 g, 12,50 mmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,423 g, 0,765 mmol) y TEA (1,227 ml, 8,80 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 1 h. Se añadió agua (35 ml) a la mezcla que se extrajo con EtOAc tres veces; la capa orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 779 mg de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,1 %). CL-EM *m/z* 370,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

25

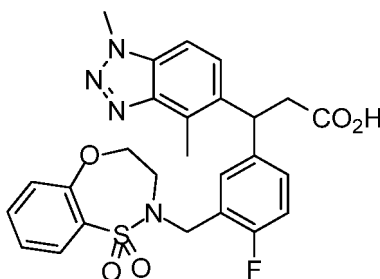
#### ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



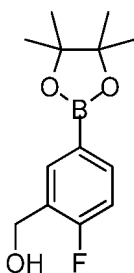
A una solución agitada de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (40 mg, 0,108 mmol) disuelta en THF seco (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5] oxatiazepina (26,0 mg, 0,114 mmol), DIAD (0,042 ml, 0,217 mmol) y PS-PPh<sub>3</sub> (135 mg, 0,217 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró una vez que terminó la adición y la solución se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se filtró, se concentró, se disolvió en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH 1 N (0,541 ml, 0,541 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 N, se añadió hasta pH = 2-3, se concentró a presión reducida y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100 mm, 5 u de columna), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 30 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 55 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron con un evaporador disolvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un vial con MeCN y se secaron en atmósfera de corriente de N<sub>2</sub> a 45 °C para conseguir 18,3 mg de ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (30,6 %). CL-EM *m/z* 552,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 (tiempo de ret.).

#### 15 Ejemplo 66

**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico**

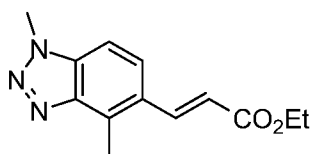


**(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol**



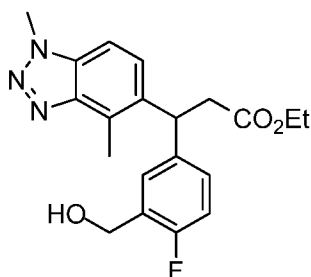
Una suspensión de (5-bromo-2-fluorofenil)metanol (1046 mg, 5,10 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (15 ml) se trató con acetato potásico (1903 mg, 19,39 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1555 mg, 6,12 mmol) y se puso en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min antes de añadir (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (215 mg, 0,306 mmol), después la mezcla (la cual se dividió en 2 viales de microondas de 20 ml debido al volumen) se puso en microondas a 120 °C durante 30 min. La solución combinada se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc; después la mezcla de color oscuro se lavó con agua tres veces y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 762 mg de (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (59,2 %). CL-EM *m/z* 235,0 (M-18)<sup>+</sup>, 0,94 (tiempo de ret.).

**3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo**



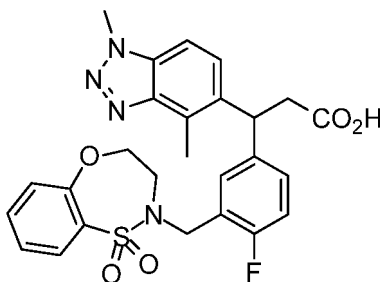
5 A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000 mg, 4,42 mmol) disuelta en DMF (14 ml), se le añadieron acrilato de etilo (4,24 ml, 39,8 mmol), DIPEA (2,70 ml, 15,48 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (539 mg, 1,769 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (199 mg, 0,885 mmol) y la solución se calentó en microondas a 100 °C durante 3 h. la mezcla resultante se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc, después se lavó con agua dos veces y una vez con salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 627,3 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (57,8 %). CL-EM *m/z* 246,0 (M+1)<sup>+</sup>, 0,85 (tiempo de ret.).

### 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo



10 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (490 mg, 1,998 mmol) y (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (762 mg, 3,02 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (6 ml), se le añadieron [RhC(cod)]<sub>2</sub> (65 mg, 0,132 mmol) y TEA (0,557 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se filtró, se disolvió en agua (10 ml) y EtOAc y las capas se separaron. Después la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 400 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo (53,9 %). CL-EM *m/z* 372,2 (M+1)<sup>+</sup>, 0,84 (tiempo de ret.).

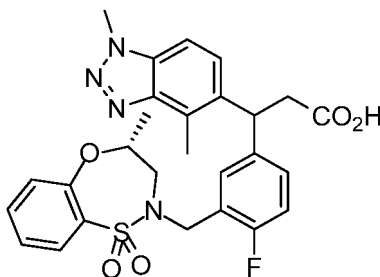
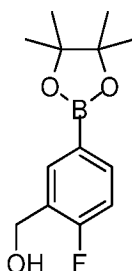
20 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico**



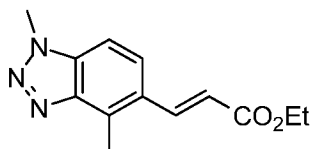
25 A una solución agitada de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo (40 mg, 0,108 mmol) disuelta en THF seco (3 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (22,53 mg, 0,113 mmol), DIAD (0,042 ml, 0,215 mmol) y PS-PPh<sub>3</sub> (135 mg, 0,215 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró una vez que terminó la adición y la mezcla se agitó a TA durante 1 h 45 min. La mezcla se filtró, se concentró, se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió NaOH 1 N (0,538 ml, 0,538 mmol) y después la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 2-3, se concentró a presión reducida y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100 mm, 5 u de columna), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 35 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) a 30 CH<sub>3</sub>CN al 60 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron con un evaporador disolvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un vial con MeCN y se secaron en atmósfera de corriente de N<sub>2</sub> a 45 °C para conseguir 17,9 mg de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico (31,7 %). CL-EM *m/z* 525,3 (M+1)<sup>+</sup>, 0,94 (tiempo de ret.).

35 **Ejemplo 67**

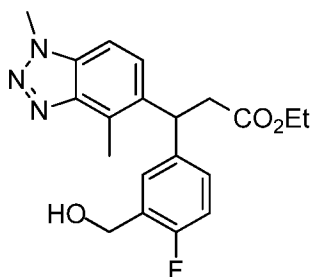
**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-**

**benzo[b] [1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico****(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol**

- 5 Una suspensión de (5-bromo-2-fluorofenil)metanol (1046 mg, 5,10 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (15 ml) se trató con acetato potásico (1903 mg, 19,39 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1555 mg, 6,12 mmol) y se puso en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min antes de añadir  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (215 mg, 0,306 mmol), después la mezcla (la cual se dividió en 2 viales de microondas de 20 ml debido al volumen) se puso en microondas a 120 °C durante 30 min. La solución combinada se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc; después la mezcla de color oscuro se lavó con agua tres veces y una vez con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 762 mg de (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (59,2 %). CL-EM  $m/z$  235,0 ( $\text{M}-18$ )<sup>+</sup>, 0,94 (tiempo de ret.).

**3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo**

- 15 A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000 mg, 4,42 mmol) disuelta en DMF (14 ml), se le añadieron acrilato de etilo (4,24 ml, 39,8 mmol), DIPEA (2,70 ml, 15,48 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (539 mg, 1,769 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (199 mg, 0,885 mmol) y la solución se calentó en microondas a 100 °C durante 3 h. la mezcla resultante se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc, después se lavó con agua dos veces y una vez con salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 627,3 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (57,8 %). CL-EM  $m/z$  246,0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>, 0,85 (tiempo de ret.).

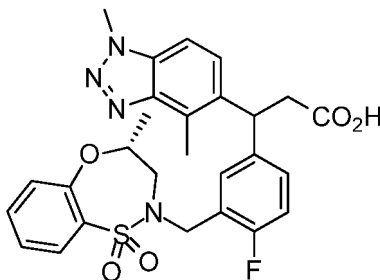
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo**

- 25 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (490 mg, 1,998 mmol) y (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (762 mg, 3,02 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (6 ml), se le añadieron  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (65 mg, 0,132 mmol) y TEA (0,557 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se calentó en



microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se filtró, se disolvió en agua (10 ml) y EtOAc y las capas se separaron. Después la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 400 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo (53,9 %). CL-EM *m/z* 372,2 (M+1)<sup>+</sup>, 0,84 (tiempo de ret.).

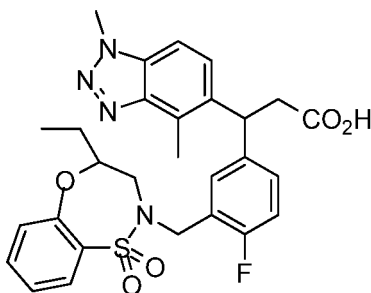
**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



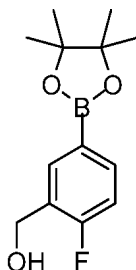
A una solución agitada de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo (40,9 mg, 0,110 mmol) disuelta en THF seco (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepina (24,66 mg, 0,116 mmol), diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-diisopropilo (0,043 ml, 0,220 mmol) y PS-PPh<sub>3</sub> (138 mg, 0,220 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró después de 20 min y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se filtró, se concentró, se disolvió en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH 1 N (0,551 ml, 0,551 mmol) y la mezcla se calentó en microondas durante 1 h a 100 °C. La mezcla se acidificó con HCl 1 N, se añadió a la mezcla hasta pH = 2-3, se concentró a presión reducida y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100 mm, 5 u de columna), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 35 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 65 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron con un evaporador disolvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un vial con MeCN y se secaron en atmósfera de corriente de N<sub>2</sub> a 45 °C para conseguir 7,4 mg de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (12,48 %). CL-EM *m/z* 532,2 (M+1)<sup>+</sup>, 0,99 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 68

**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico**



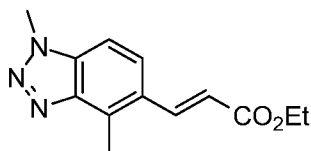
**(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol**



Una suspensión de (5-bromo-2-fluorofenil)metanol (1046 mg, 5,10 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (15 ml) se trató con acetato potásico (1903 mg, 19,39 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1555 mg, 6,12 mmol) y se puso en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min antes de añadir (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (215 mg, 0,306 mmol), después la mezcla (la cual se dividió en 2 viales de microondas de 20 ml debido al volumen) se puso en

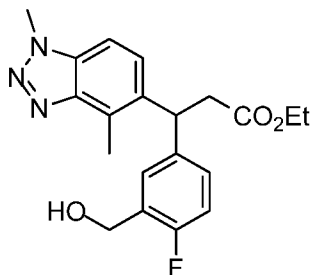
microondas a 120 °C durante 30 min. La solución combinada se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc; después la mezcla de color oscuro se lavó con agua tres veces y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 762 mg de (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (59,2 %). CL-EM *m/z* 235,0 (M-18)<sup>+</sup>, 0,94 (tiempo de ret.).

5 **3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo**



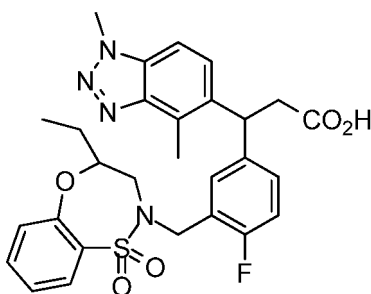
10 A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000 mg, 4,42 mmol) disuelta en DMF (14 ml), se le añadieron acrilato de etilo (4,24 ml, 39,8 mmol), DIPEA (2,70 ml, 15,48 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (539 mg, 1,769 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (199 mg, 0,885 mmol) y la solución se calentó en microondas a 100 °C durante 3 h. la mezcla resultante se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc, después se lavó con agua dos veces y una vez con salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 627,3 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (57,8 %). CL-EM *m/z* 246,0 (M+1)<sup>+</sup>, 0,85 (tiempo de ret.).

15 **3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo**



20 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (490 mg, 1,998 mmol) y (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (762 mg, 3,02 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (6 ml), se le añadieron [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (65 mg, 0,132 mmol) y TEA (0,557 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se filtró, se disolvió en agua (10 ml) y EtOAc y las capas se separaron. Después la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 400 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo (53,9 %). CL-EM *m/z* 372,2 (M+1)<sup>+</sup>, 0,84 (tiempo de ret.).

25 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico**

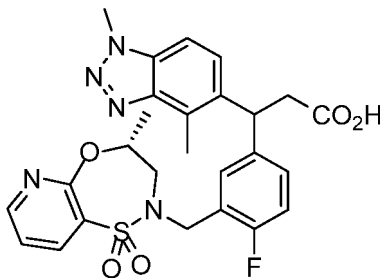


30 A una solución agitada de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo (40 mg, 0,108 mmol) disuelta en THF seco (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepina (25,7 mg, 0,113 mmol), DIAD (0,042 ml, 0,215 mmol) y PS-PPh<sub>3</sub> (135 mg, 0,215 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró después de 10 min y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se filtró, se concentró, se disolvió en MeOH (2,000 ml), después se añadió NaOH 1 N (0,538 ml, 0,538 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 45 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl 1 N se añadió hasta pH = 2-3, se concentró a presión reducida y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100 mm, 5 u de columna), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 25 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 % ) a 35 CH<sub>3</sub>CN al 50 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron con un evaporador disolvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un vial con MeCN y se secaron en atmósfera

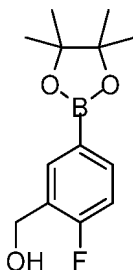
de corriente de N<sub>2</sub> a 45 °C para conseguir 27,1 mg de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-il)-3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico (45,5 %). CL-EM *m/z* 553,2 (M+1)<sup>+</sup>, 1,05 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 69

- 5 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

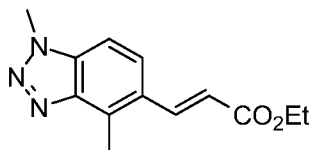


### (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol



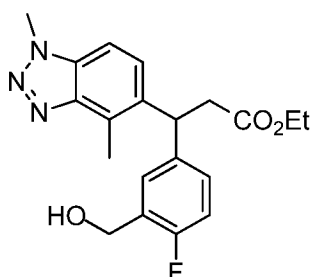
- 10 Una suspensión de (5-bromo-2-fluorofenil)metanol (1046 mg, 5,10 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (15 ml) se trató con acetato potásico (1903 mg, 19,39 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1555 mg, 6,12 mmol) y se puso en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min antes de añadir (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (215 mg, 0,306 mmol), después la mezcla (la cual se dividió en 2 viales de microondas de 20 ml debido al volumen) se puso en microondas a 120 °C durante 30 min. La solución combinada se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc; después
- 15 la mezcla de color oscuro se lavó con agua tres veces y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 762 mg de (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (59,2 %). CL-EM *m/z* 235,0 (M-18)<sup>+</sup>, 0,94 (tiempo de ret.).

### 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



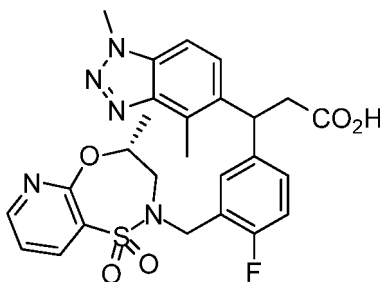
- 20 A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000 mg, 4,42 mmol) disuelta en DMF (14 ml), se le añadieron acrilato de etilo (4,24 ml, 39,8 mmol), DIPEA (2,70 ml, 15,48 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (539 mg, 1,769 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (199 mg, 0,885 mmol) y la solución se calentó en microondas a 100 °C durante 3 h. la mezcla resultante se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc, después se lavó con agua dos veces y una vez con salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice
- 25 para conseguir 627,3 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (57,8 %). CL-EM *m/z* 246,0 (M+1)<sup>+</sup>, 0,85 (tiempo de ret.).

### 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (490 mg, 1,998 mmol) y (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (762 mg, 3,02 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (6 ml), se le añadieron [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (65 mg, 0,132 mmol) y TEA (0,557 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se filtró, se disolvió en agua (10 ml) y EtOAc y las capas se separaron. Después la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para conseguir 400 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo (53,9 %). CL-EM *m/z* 372,2 (M+1)<sup>+</sup>, 0,84 (tiempo de ret.).

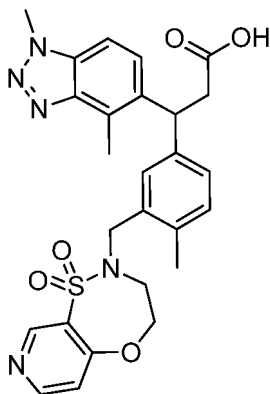
10 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

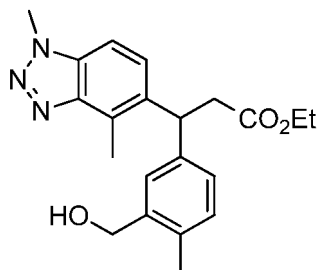


A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo (40 mg, 0,108 mmol) disuelta en THF seco (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (25 mg, 0,117 mmol), DIAD (0,042 ml, 0,215 mmol) y PS-PPh<sub>3</sub> (135 mg, 0,215 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró después de durante 10 min y la mezcla se agitó a TA durante 2 h 30 min. La mezcla se concentró, se disolvió en MeOH (2,000 ml) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se acidificó con HCl 1 N, se añadió hasta pH = 2-3, después la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100 mm, 5 u de columna), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 30 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 % ) a CH<sub>3</sub>CN al 55 %/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 % ) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron con un evaporador disolvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un vial con MeCN y se secaron en atmósfera de corriente de N<sub>2</sub> a 45 °C para conseguir 28,5 mg del producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (49,0 %). CL-EM *m/z* 540,2 (M+1)<sup>+</sup>, 0,84 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 70

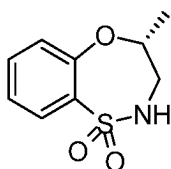
**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



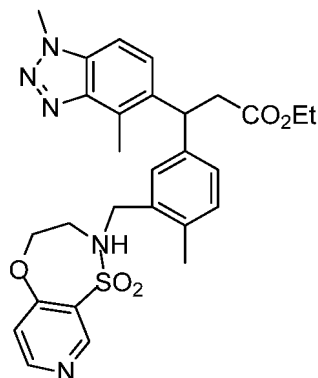
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**

Se trató 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,631 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml) con ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (406 mg, 2,446 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,341 ml, 2,446 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (45,1 mg, 0,082 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min para dar 410 mg (68,4 %) del compuesto del título.

CL-EM *m/z* 368,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

**1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina**

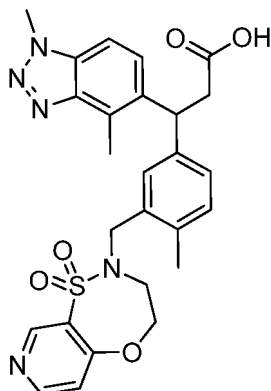
Se trató (R)-1-aminopropan-2-ol (0,198 ml, 2,57 mmol) en THF (5 ml) y agua (1,250 ml) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (355 mg, 2,57 mmol) y después, lentamente cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,340 ml, 2,57 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 + 2\*10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar 690 mg de (R)-2-amino-N-(2-hidroxipropil)benceno sulfonamida en bruto. Se añadió (R)-2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida (690 mg, 2,96 mmol) en DMSO (4 ml) a KOt-Bu (996 mg, 8,87 mmol), después se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se acidificó con HCl (1 N) a pH 7, se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 525 mg (83 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 214,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,58 (tiempo de ret.).

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**

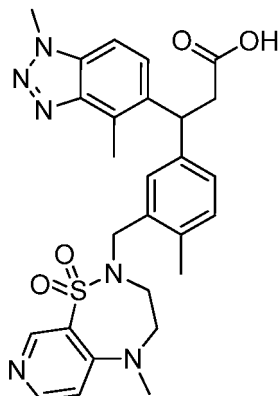
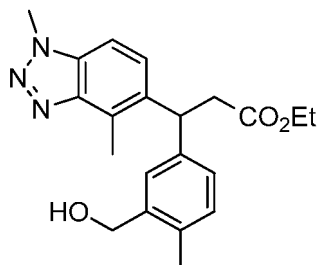
A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (160 mg, 0,435 mmol), 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina (92 mg, 0,457 mmol) y ADDP (220 mg, 0,871 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (176 mg, 0,871 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. Se añadieron ADDP (220 mg, 0,871 mmol) y tributilfosfina (176 mg, 0,871 mmol) y la reacción se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa de condición neutra para dar 110 mg (46 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 550,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,01 (tiempo de ret.).

ácido

**3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-**

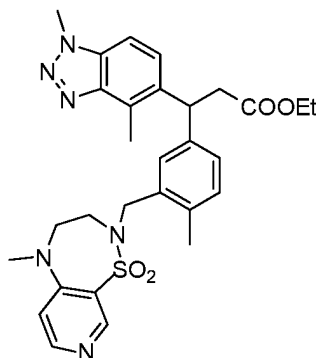
**b)[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

5 Se disolvió 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (110 mg, 0,200 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,400 ml), después se añadió LiOH (47,9 mg, 2,001 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45  $\mu\text{m}$  y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu\text{m}/12\text{ nm}$  50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 20 %/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  durante 10 min para dar 101 mg (97 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  550,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 1,01 (tiempo de ret.).

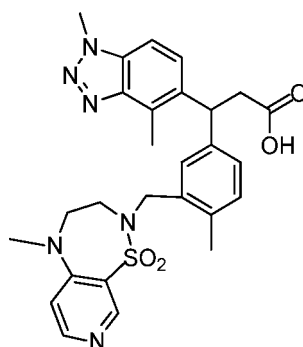
10 **Ejemplo 71****ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico****3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**

15 Se añadió 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,631 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml) a ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (406 mg, 2,446 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,341 ml, 2,446 mmol) y  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (45,1 mg, 0,082 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min para dar 410 mg (68,4 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  368,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

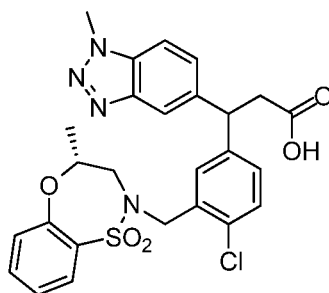
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[4,3-f]**

**f[1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de etilo**

A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (145 mg, 0,394 mmol), 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-f][1,2,5]tiadiazepina (80 mg, 0,375 mmol) y ADDP (189 mg, 0,750 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (152 mg, 0,750 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. Se añadieron más tributilfosfina (152 mg, 0,750 mmol) y ADDP (189 mg, 0,750 mmol) y se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu$ m/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 60 mg (28,4 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 566,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,82 (tiempo de ret.).

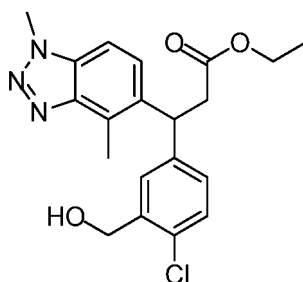
**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico**

Se disolvió 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de etilo (60 mg, 0,107 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,200 ml), después se añadió LiOH (25,5 mg, 1,066 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45  $\mu$ m y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu$ m/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 20 mg (35 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 534,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,68 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 72****ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

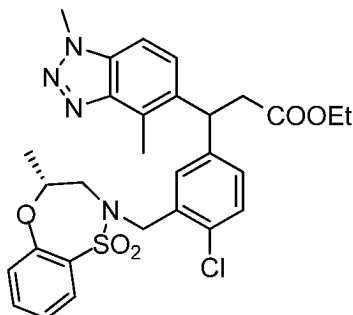
25

**3-(4-Cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



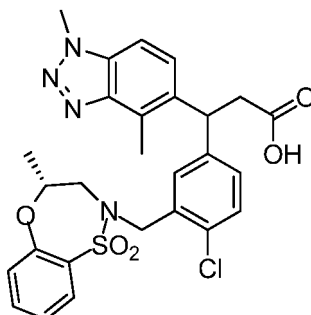
A una suspensión de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (300 mg, 1,223 mmol), (2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (657 mg, 2,446 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,707 ml, 5,10 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (10 ml) a TA, se le añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (33,8 mg, 0,061 mmol). La suspensión resultante se calentó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera (1x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 35 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0 %/hexanos al 70 % durante 35 min. CL-EM *m/z* 388,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,92 (tiempo de ret.).

10 **3-(4-Cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,206 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (66,0 mg, 0,309 mmol) y ADDP (156 mg, 0,619 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (125 mg, 0,619 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. Se añadieron tributilfosfina adicional (125 mg, 0,619 mmol) y ADDP (156 mg, 0,619 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 55 mg (45,7 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 583,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,21 (tiempo de ret.).

**ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



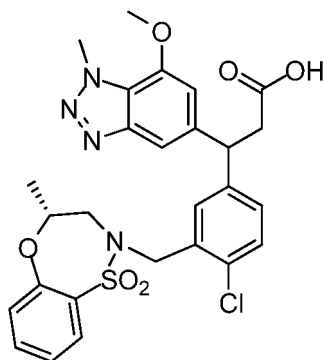
Se disolvió 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55 mg, 0,094 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,400 ml), después se añadió LiOH (22,59 mg, 0,943 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 μm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 32 mg (61,1 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 555,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,98 (tiempo



de ret.).

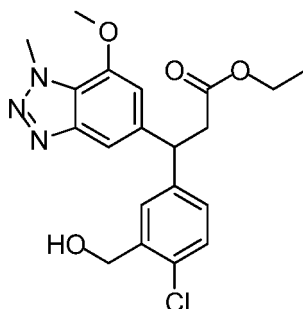
### Ejemplo 73

ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



5

3-(4-Cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo

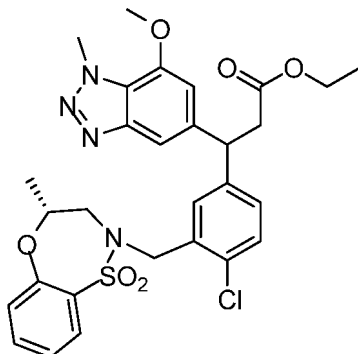


10

Se añadió 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,765 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml) a (2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (370 mg, 1,378 mmol), Et<sub>3</sub>N (116 mg, 1,148 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (21,17 mg, 0,038 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después de 30 % al 100 % durante 20 min para dar 120 mg (38,8 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 404,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,95 (tiempo de ret.).

15

3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



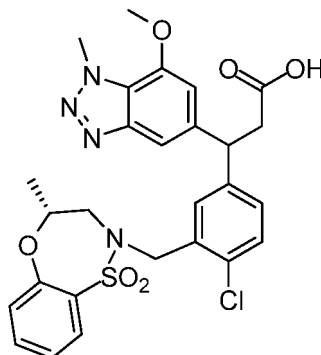
20

A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,297 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (63,4 mg, 0,297 mmol) y ADDP (75,0 mg, 0,297 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,073 ml, 0,297 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. Se añadieron más tributilfosfina (0,073 ml, 0,297 mmol) y ADDP (75 mg, 0,297 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar

25

45 mg (25,3 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  599,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,24 (tiempo de ret.).

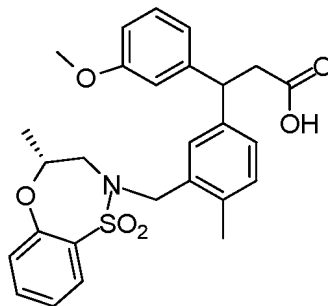
**ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



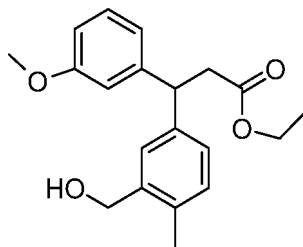
- 5 Se disolvió 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (45 mg, 0,075 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,400 ml), después se añadió LiOH (17,99 mg, 0,751 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45  $\mu$ m y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu$ m/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 28 mg (65,3 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  571,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,07 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 74

- 15 **ácido 3-(3-metoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

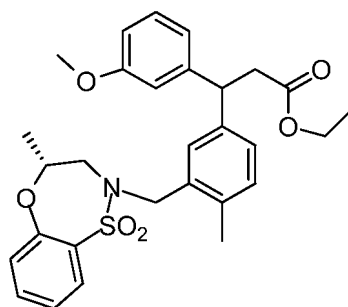


#### 3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metoxifenil)propanoato de etilo



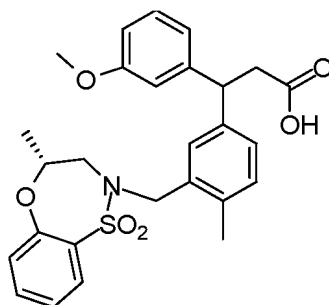
- 20 Se añadió 3-(3-metoxifenil)acrilato de (E)-etilo (300 mg, 1,455 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml) a ácido 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (362 mg, 2,182 mmol), Et<sub>3</sub>N (221 mg, 2,182 mmol) y [Rh-Cl(cod)]<sub>2</sub> (40,2 mg, 0,073 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 350 mg (73,3 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  311,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,03 (tiempo de ret.).

**3-(3-metoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metoxifenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,305 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepina (78 mg, 0,365 mmol) y ADDP (154 mg, 0,609 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,150 ml, 0,609 mmol). El baño de hielo retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu$ m/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 130 mg (82 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  524,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,27 (tiempo de ret.).

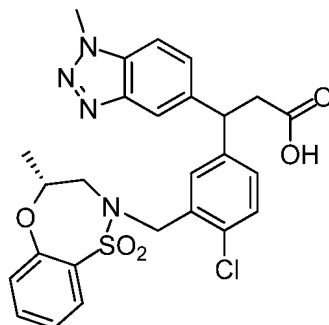
10 **ácido 3-(3-metoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)methyl)fenil)propanoico**



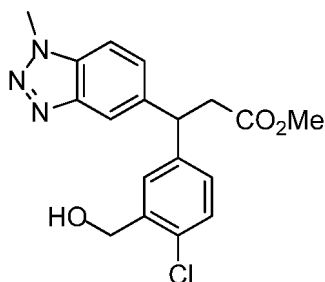
Se disolvió 3-(3-metoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)methyl)fenil)propanoato de etilo (130 mg, 0,248 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,400 ml), después se añadió LiOH (49,5 mg, 2,069 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45  $\mu$ m y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu$ m/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 70 mg (68,3 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  496,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,12 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 75

20 **ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)methyl)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

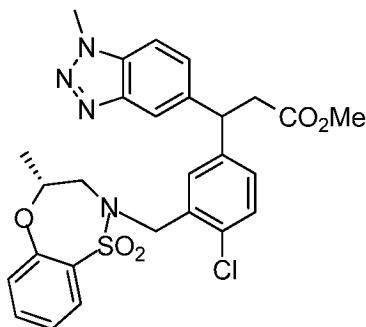


**3-(4-Cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo**



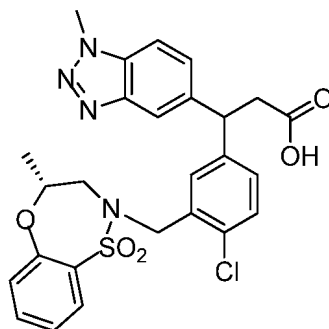
Se añadió dietilfosonoacetato de metilo (0,125 ml, 0,683 mmol) en THF (2,500 ml) a KOtBu (77 mg, 0,683 mmol) y se agitó a TA durante 10 min antes de añadir 1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehído (100 mg, 0,620 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió agua (15 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio deseado, 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-metilo en forma de un sólido de color blanco ligeramente naranja. A este intermedio se le añadió 1,4-dioxano (4,50 ml) y agua (1,5 ml), después (2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (333 mg, 1,241 mmol), TEA (0,259 ml, 1,861 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (17,16 mg, 0,031 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se extrajo con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 88 mg (39,4 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 360,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,83 (tiempo de ret.).

15 **3-(4-Cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo**



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (88 mg, 0,245 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (62,6 mg, 0,293 mmol) y ADDP (123 mg, 0,489 mmol) en THF a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (99 mg, 0,489 mmol). El baño de hielo retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 55 mg (40,5 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 555,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,13 (tiempo de ret.).

25 **ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

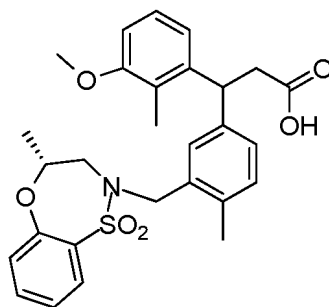


Se disolvió 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (55 mg, 0,099 mmol) en (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió

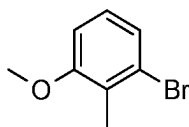
LiOH (19,78 mg, 0,826 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45  $\mu\text{m}$  y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu\text{m}/12\text{ nm}$  50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 20 %/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  durante 10 min para dar 38 mg (85 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  541,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,02 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 76

**ácido 3-(3-metoxi-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

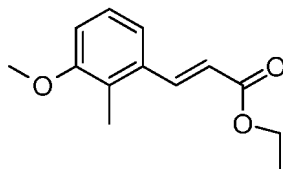


### 10 1-bromo-3-metoxi-2-metilbenceno



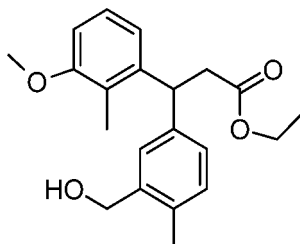
A 3-bromo-2-metilfenol (500 mg, 2,67 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato potásico (1108 mg, 8,02 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min antes de añadirse MeI (0,836 ml, 13,37 mmol) y se dejó que la reacción se agitase a 50 °C durante 2 h. La reacción se lavó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml + 3x 20 ml) y se concentró para dar 450 mg (80 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  305,9 (M+H)<sup>+</sup>, 1,09 (tiempo de ret.).

**3-(3-metoxi-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo**



A una solución de 1-bromo-3-metoxi-2-metilbenceno (515 mg, 2,56 mmol) en DMF (10 ml) a TA, se le añadieron acrilato de etilo (2564 mg, 25,6 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,68 ml, 15,37 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (312 mg, 1,025 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (115 mg, 0,512 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 35 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0 %/hexanos al 50 % durante 35 min. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar 450 mg (80 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  220,9 (M+H)<sup>+</sup>, 1,11 (tiempo de ret.).

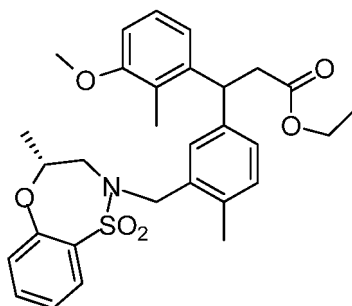
**3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metoxi-2-metilfenil)propanoato de etilo**



Se añadió 3-(3-metoxi-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,908 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml)

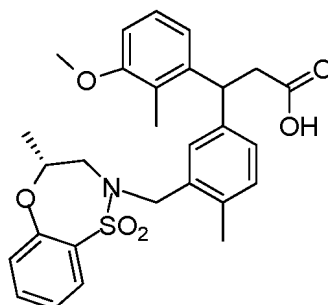
a ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (226 mg, 1,362 mmol), Et<sub>3</sub>N (138 mg, 1,362 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (22,39 mg, 0,045 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 190 mg (61,1 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 321,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,08 (tiempo de ret.).

**3-(3-metoxi-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metoxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (60 mg, 0,175 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (44,8 mg, 0,210 mmol) y ADDP (88 mg, 0,350 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,086 ml, 0,350 mmol). El baño de hielo retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 45 mg (47,8 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 538,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,40 (tiempo de ret.).

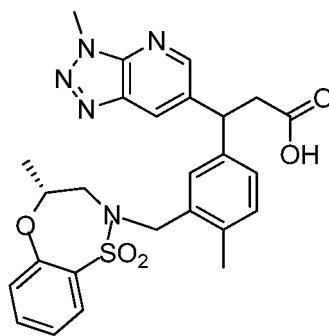
**ácido 3-(3-metoxi-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



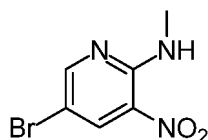
Se disolvió 3-(3-metoxi-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (45 mg, 0,084 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió LiOH (1,670 mg, 0,070 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 μm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 22 mg (61 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 510,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,19 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 77**

**ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)propanoico**

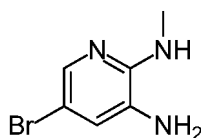


### 5-Bromo-N-metil-3-nitropiridin-2-amina



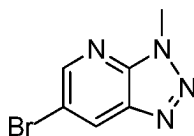
5 A una solución de 5-bromo-3-nitropiridin-2-amina (3 g, 13,76 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (0,605 g, 15,14 mmol). Después de 30 min, se añadió MeI (0,946 ml, 15,14 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min, tiempo después del cual se añadió para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de Hexanos al 100 % a EtOAc al 80 % durante 10 35 min) para dar 1,5 g (47 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 231,8, 233,8 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 (tiempo de ret.).

### 5-Bromo-N2-metilpiridin-2,3-diamina,



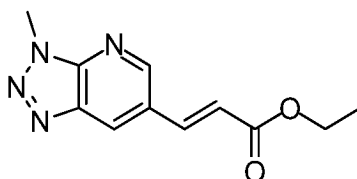
15 A una solución de 5-bromo-N2-metilpiridin-2,3-diamina (800 mg, 3,45 mmol) en EtOH (20 ml) a TA, se le añadió SnCl<sub>2</sub> ■ 2 H<sub>2</sub>O (3112 mg, 13,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 80 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a pH=7, después se extrajo con EtOAc (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró para dar 720 mg (103 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 202,1, 203,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,33 (tiempo de ret.).

### 6-Bromo-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina



20 A una solución de 5-bromo-N2-metilpiridin-2,3-diamina (720 mg, 3,56 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,90 μl, 35,6 mmol) a TA, se le añadió NaNO<sub>2</sub> (246 mg, 3,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, tiempo después del cual se añadió para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró para dar 694 mg (91 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 212,8, 214,8 (M+H)<sup>+</sup>, 0,66 (tiempo de ret.).

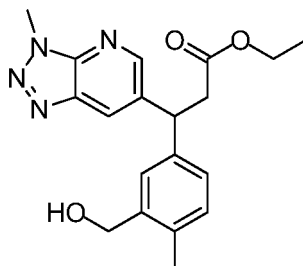
### 3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 6-bromo-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (200 mg, 0,939 mmol) en DMF (8 ml) a TA, se le

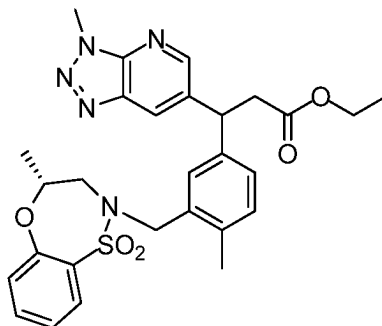
añadieron acrilato de etilo (940 mg, 9,39 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (728 mg, 5,63 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (114 mg, 0,376 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (42,2 mg, 0,188 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 35 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0 %/hexanos al 50 % durante 35 min. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar 195 mg (89 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 233,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,78 (tiempo de ret.).

**3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)propanoato de etilo**



Se añadió 3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,861 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml) a ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (257 mg, 1,550 mmol), Et<sub>3</sub>N (131 mg, 1,292 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (21,23 mg, 0,043 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 137 mg (44,9 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 355,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,82 (tiempo de ret.).

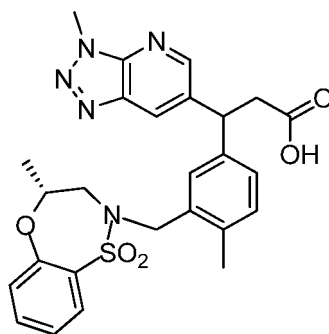
**3-(4-Metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)propanoato de etilo**



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,226 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (57,8 mg, 0,271 mmol) y ADDP (114 mg, 0,451 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,111 ml, 0,451 mmol). El baño de hielo retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 90 mg (72 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 550,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,11 (tiempo de ret.).

**ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)propanoico**

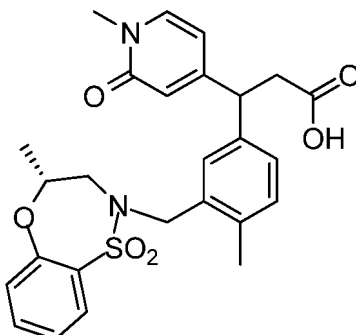




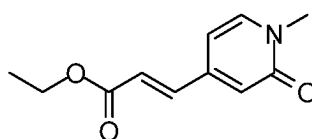
5 Se disolvió 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)propanoato de etilo (90 mg, 0,164 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió LiOH (3,27 mg, 0,136 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45  $\mu\text{m}$  y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu\text{m}/12\text{ nm}$  50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 20 %/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  durante 10 min para dar 50 mg (70 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  522,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,96 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 78

10 **ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

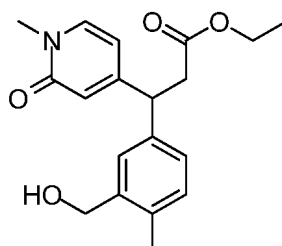


### 3-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo



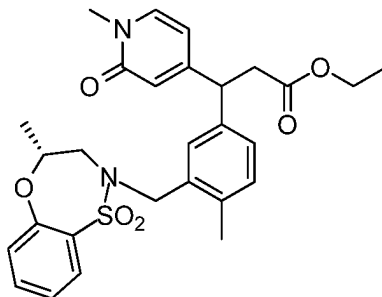
15 A una solución de 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (370 mg, 1,968 mmol) en DMF (20 ml), se le añadieron acrilato de etilo (1182 mg, 11,81 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (180 mg, 0,590 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1017 mg, 7,87 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (66,3 mg, 0,295 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120  $^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 100 % a MeOH al 80 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 35 min) para dar 334 mg (82 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  207,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,67 (tiempo de ret.).

### 3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo



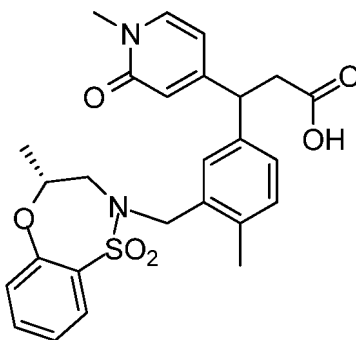
A 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (140 mg, 0,676 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenilborónico (202 mg, 1,216 mmol), Et<sub>3</sub>N (103 mg, 1,013 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (16,66 mg, 0,034 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de 0-30 % (MeOH (7 %): NH<sub>4</sub>OH (3 %) en DCM (90 %))/DCM durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 120 mg (53,9 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 330,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,73 (tiempo de ret.).

**3-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (60 mg, 0,182 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (46,6 mg, 0,219 mmol) y ADDP (92 mg, 0,364 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (73,7 mg, 0,364 mmol). El baño de hielo retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 15 mg (15 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 525,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,01 (tiempo de ret.).

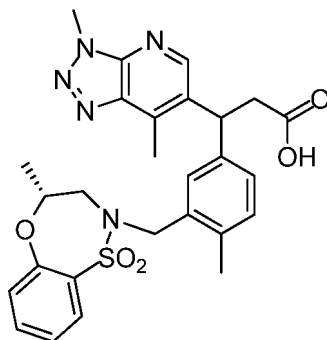
**ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



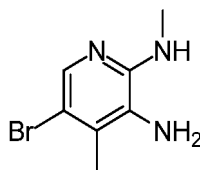
Se disolvió 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (80 mg, 0,152 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió LiOH (36,5 mg, 1,525 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 μm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 5 mg (7 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 497,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 79**

**ácido 3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

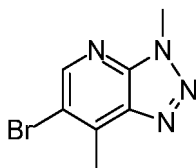


### 5-Bromo-N2,4-dimetilpiridin-2,3-diamina



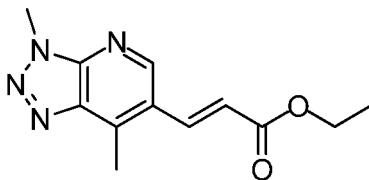
5 A una solución de 5-bromo-N,4-dimetil-3-nitropiridin-2-amina (1000 mg, 4,06 mmol) en EtOH (20 ml) a TA, se le añadió SnCl<sub>2</sub> 2H<sub>2</sub>O (3668 mg, 16,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a pH=7, después se extrajo con EtOAc (3x40 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró para dar 720 mg (82 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 216,0, 218,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,54 (tiempo de ret.).

### 6-Bromo-3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina



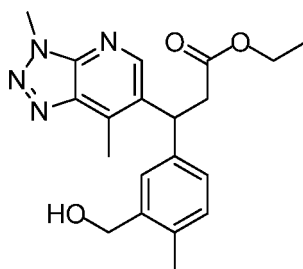
10 A una solución de 5-bromo-N,4-dimetilpiridin-2,3-diamina (720 mg, 3,33 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,78 μl, 33,3 mmol) a TA, se le añadió NaNO<sub>2</sub> (230 mg, 3,33 mmol) en 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, tiempo después del cual se añadió para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró para dar 750 mg (99 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 227,0, 229,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,75 (tiempo de ret.).

### 3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)acrilato de (E)-etilo



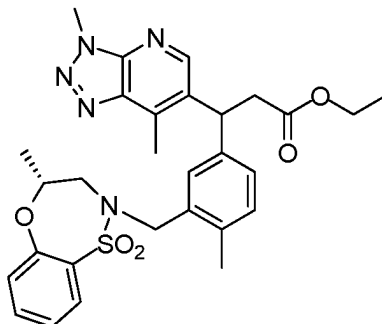
20 A una solución de 6-bromo-3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (200 mg, 0,881 mmol) en DMF (8 ml) a TA, se le añadieron acrilato de etilo (882 mg, 8,81 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (683 mg, 5,28 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (107 mg, 0,352 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (39,6 mg, 0,176 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 35 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0 %/hexanos al 50 % durante 35 min. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar 140 mg (65 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 247,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,79 (tiempo de ret.).

### 3-(3,7-Dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



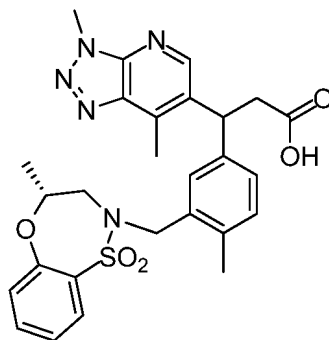
A 3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)acrilato de (E)-etilo (140 mg, 0,568 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml), se le añadieron ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (170 mg, 1,023 mmol), Et<sub>3</sub>N (86 mg, 0,853 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (14,02 mg, 0,028 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de 0-30 % (MeOH (7 %): NH<sub>4</sub>OH (3 %) en DCM (90 %))/DCM durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 70 mg (33 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 369,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,85 (tiempo de ret.).

10 **3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



A una solución de 3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (70 mg, 0,190 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (48,6 mg, 0,228 mmol) y ADDP (96 mg, 0,380 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,094 ml, 0,380 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 80 mg (74 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 564,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,13 (tiempo de ret.).

ácido **3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

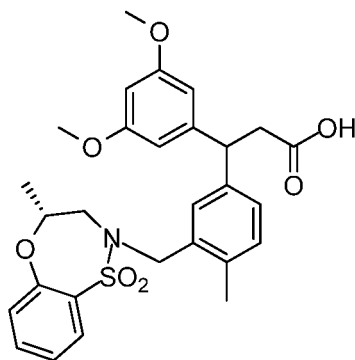


25 Se disolvió 3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (80 mg, 0,142 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió LiOH (34,0 mg, 1,419 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 μm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm

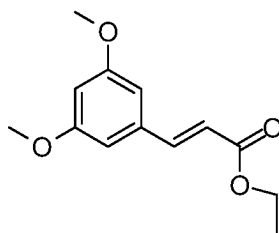
de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 7 mg (10 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 535,9.3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,98 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 80

- 5 **ácido 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

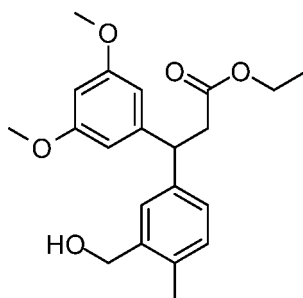


### 3-(3,5-dimetoxifenil)acrilato de (E)-etilo



- 10 A una solución de 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (400 mg, 1,843 mmol) en DMF (10 ml) a TA, se le añadieron acrilato de etilo (1845 mg, 18,43 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,926 ml, 11,06 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (224 mg, 0,737 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (83 mg, 0,369 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en
- 15 bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 35 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0 % /hexanos al 50 % durante 35 min. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar 390 mg (90 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 237,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,04 (tiempo de ret.).

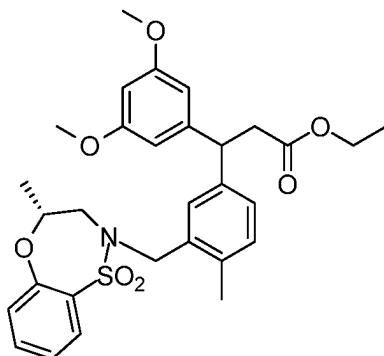
### 3-(3,5-Dimetoxifenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



- 20 A 3-(3,5-dimetoxifenil)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,847 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml), se le añadieron ácido 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (253 mg, 1,524 mmol), Et<sub>3</sub>N (128 mg, 1,270 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (20,87 mg, 0,042 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró,
- 25 después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de 0-30 % (MeOH (7 %): NH<sub>4</sub>OH (3 %) en DCM (90 %))/DCM durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 90 mg (30 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 341,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,01 (tiempo de ret.).

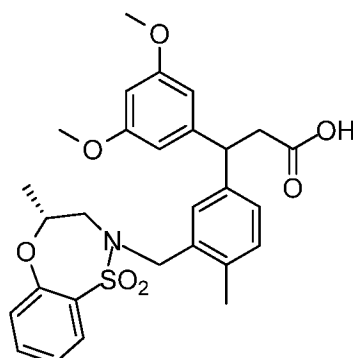
### 3-(3,5-Dimetoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-

## ii)metilfenil)propanoato de etilo



5 A una solución de 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (90 mg, 0,251 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (80 mg, 0,377 mmol) y ADDP (127 mg, 0,502 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,124 ml, 0,502 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 109 mg (78 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 554,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,30 (tiempo de ret.).

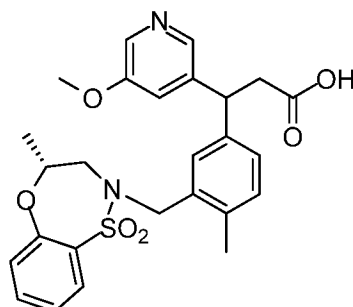
10 **ácido 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



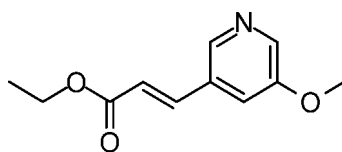
15 Se disolvió 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (109 mg, 0,197 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se trató con LiOH (47,1 mg, 1,969 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 μm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 53 mg (52 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 526,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,11 (tiempo de ret.).

## Ejemplo 81

20 **ácido 3-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

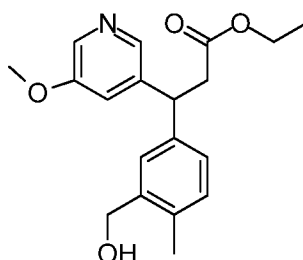


25 **3-(5-Metoxipiridin-3-il)acrilato de (E)-etilo**



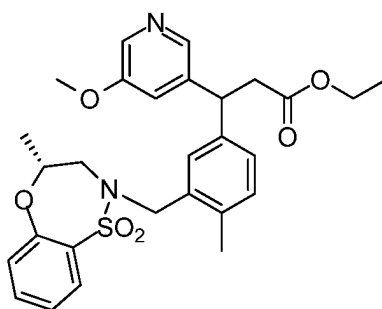
A una solución de 3-bromo-5-metoxipiridina (500 mg, 2,66 mmol) en DMF (20 ml), se le añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1375 mg, 10,64 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (243 mg, 0,798 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (90 mg, 0,399 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 2 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100 % a MeOH al 80 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 35 min) para dar 450 mg (82 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 207,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,64 (tiempo de ret.).

10 **3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)propanoato de etilo**



A una suspensión de 3-(5-metoxipiridin-3-il)acrilato de (E)-etilo (150 mg, 0,724 mmol), se le añadieron ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (144 mg, 0,869 mmol), Et<sub>3</sub>N (220 mg, 2,172 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (35,7 mg, 0,072 mmol) a TA en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (1,000 ml). La suspensión resultante se calentó a 95 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y después se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de Hexanos al 100 % a EtOAc al 80 % durante 35 min) para dar 130 mg (54,5 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 330,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,67 (tiempo de ret.).

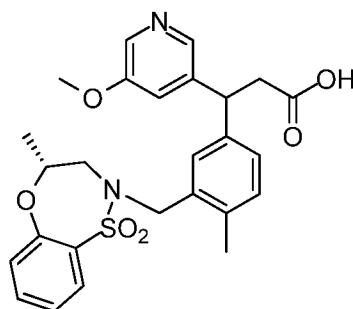
15 **3-(5-Metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)propanoato de etilo (70 mg, 0,213 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (68,0 mg, 0,319 mmol) y ADDP (107 mg, 0,425 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,105 ml, 0,425 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 80 mg (72 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 525,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,01 (tiempo de ret.).

20 **ácido 3-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

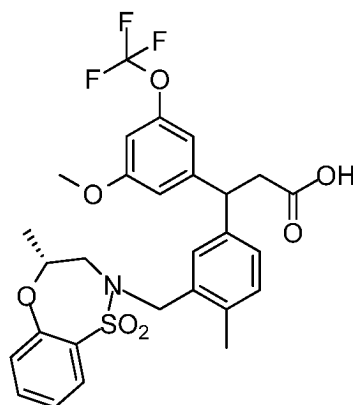
25 30



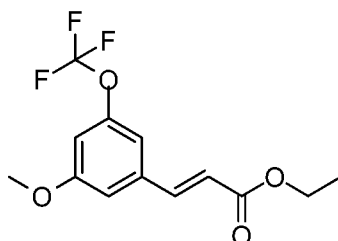
5 Se disolvió 3-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (109 mg, 0,208 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió LiOH (49,8 mg, 2,078 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45  $\mu\text{m}$  y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu\text{m}/12\text{ nm}$  50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 20 %/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  durante 10 min para dar 37 mg (40 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  497,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 82

10 **ácido 3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



### (E)-etil-3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)acrilato

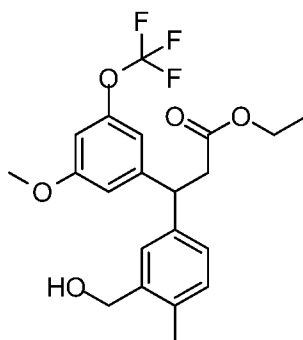


15 A una solución de 1-bromo-3-metoxi-5-(trifluorometoxi)benzoceno (300 mg, 1,107 mmol) en DMF (5 ml) a TA, se le añadieron acrilato de etilo (1108 mg, 11,07 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (858 mg, 6,64 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (135 mg, 0,443 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (49,7 mg, 0,221 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y se concentró para dar el producto en bruto.

20 El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 35 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0 %/hexanos al 50 % durante 35 min. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar 215 mg (67 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  291,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,20 (tiempo de ret.).

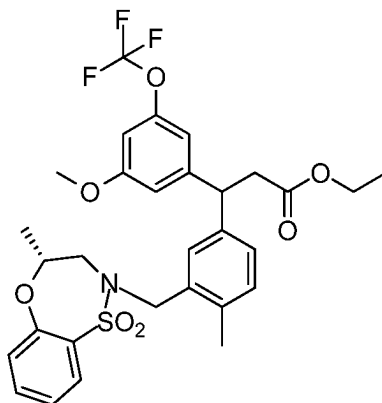
### 3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de etilo





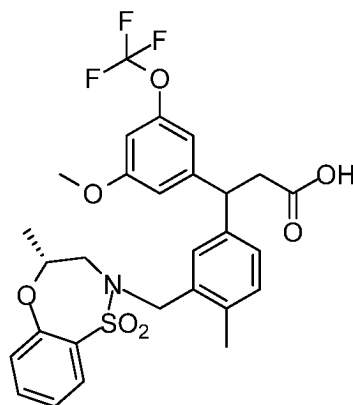
A 3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)acrilato de (E)-etilo (115 mg, 0,396 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml), se le añadieron ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (118 mg, 0,713 mmol), Et<sub>3</sub>N (60,1 mg, 0,594 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (9,77 mg, 0,020 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min para dar 120 mg (73 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 395,1(M+H)<sup>+</sup>, 1,16 (tiempo de ret.).

10 **3-(3-Metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,121 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (31,0 mg, 0,145 mmol) y ADDP (61,2 mg, 0,242 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,060 ml, 0,242 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 40 mg (55 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 608,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,42 (tiempo de ret.).

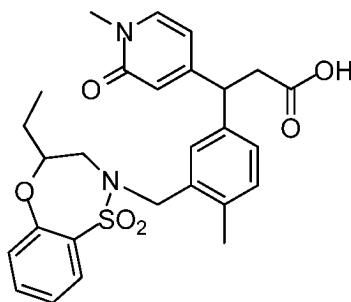
ácido **3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



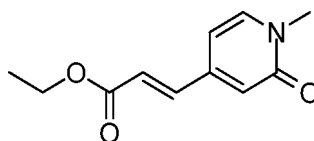
Se disolvió 3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (40 mg, 0,066 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió LiOH (15,76 mg, 0,658 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45  $\mu\text{m}$  y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu\text{m}/12\text{ nm}$  50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 20 %/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  durante 10 min para dar 17 mg (44 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  580,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,25 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 83

10 **ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico**

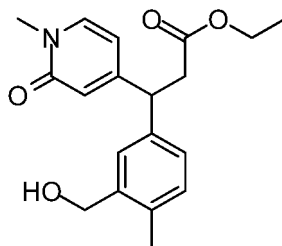


### 3-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo



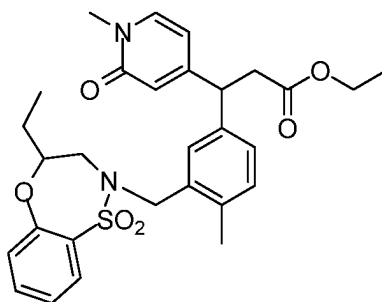
15 A una solución de 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1000 mg, 5,32 mmol) en DMF (20 ml), se le añadieron acrilato de etilo (3195 mg, 31,9 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (486 mg, 1,596 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2750 mg, 21,27 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (179 mg, 0,798 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 2 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 100 % a MeOH al 80 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 35 min) para dar 334 mg (77 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  207,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,67 (tiempo de ret.).

### 3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo



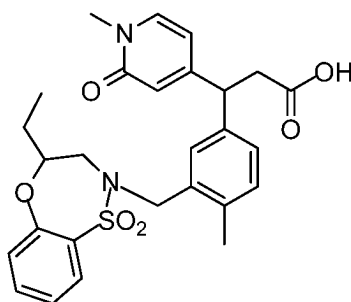
25 3-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (580 mg, 2,80 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml), se añadió a ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (836 mg, 5,04 mmol), Et<sub>3</sub>N (425 mg, 4,20 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (69,0 mg, 0,140 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min para dar 500 mg (54 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  330,1.1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,71 (tiempo de ret.).

### 3-(3-((4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo



5 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,243 mmol), 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (66,2 mg, 0,291 mmol) y ADDP (123 mg, 0,486 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (98 mg, 0,486 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 90 mg (69 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 539,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,05 (tiempo de ret.).

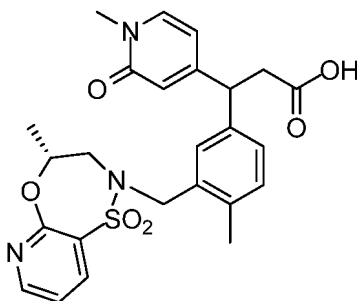
10 **ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico**



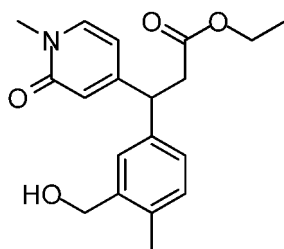
15 Se disolvió 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metil fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,278 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió LiOH (66,7 mg, 2,78 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 μm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 45 mg (32 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 511,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 (tiempo de ret.).

20 **Ejemplo 84**

**ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

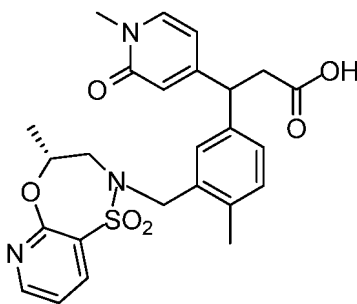


**3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo**



3-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (580 mg, 2,80 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml), se añadió a ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (836 mg, 5,04 mmol), Et3N (425 mg, 4,20 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (69,0 mg, 0,140 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min para dar 500 mg (54 %) del compuesto del título. CL-EM m/z 330,1.1(M+H)<sup>+</sup>, 0,71 (tiempo de ret.).

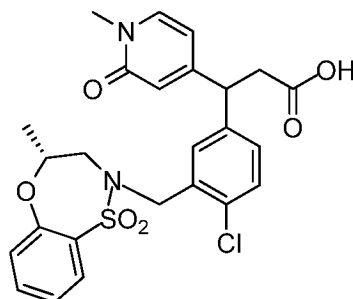
**ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



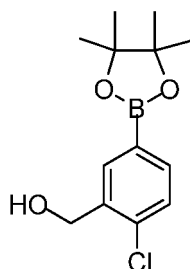
A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,243 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (62,4 mg, 0,291 mmol) y ADDP (123 mg, 0,486 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (98 mg, 0,486 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 190 mg de 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo en bruto. Se disolvió 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (150 mg, 0,285 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió LiOH (68,3 mg, 2,85 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 µm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 42 mg (30 %) del compuesto del título. CL-EM m/z 498,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,73 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 85

**ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico**

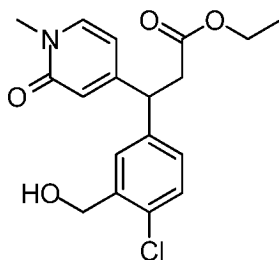


**(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol**



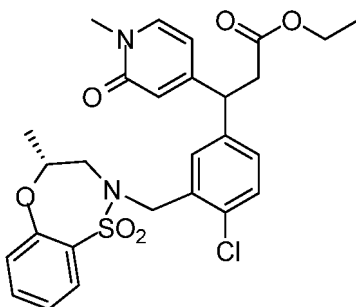
Una suspensión de (5-bromo-2-clorofenil)metanol (700 mg, 3,16 mmol), acetato potásico (1179 mg, 12,01 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (963 mg, 3,79 mmol) desgasificado con una corriente de nitrógeno durante ~ 10 min, tiempo después del cual se añadió  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (133 mg, 0,190 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas a alta potencia. Después de este tiempo, la suspensión se enfrió y se filtró a través de celite usando EtOAc para lavar el celite. La solución de color oscuro se lavó con agua (4x suavemente), salmuera (1x), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (12 g, carga sólida) usando Combiflash Companion que eluyó a 30 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 40 min nm. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 350 mg (41 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  251,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 1,01 (tiempo de ret.).

### 3-(4-Cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo



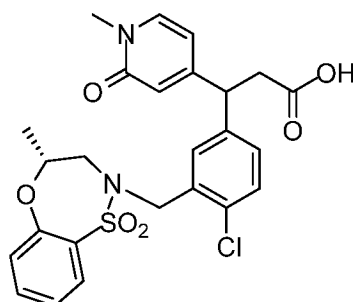
A 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (150 mg, 0,724 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml), se le añadieron (2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (350 mg, 1,303 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (110 mg, 1,086 mmol) y  $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$  (17,85 mg, 0,036 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min para dar 162 mg (64 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  350,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,74 (tiempo de ret.).

### 3-(4-Cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (162 mg, 0,463 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (178 mg, 0,834 mmol) y ADDP (117 mg, 0,463 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,114 ml, 0,463 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. Se añadieron 2 equiv. más de tributilfosfina y ADDP y se dejó ejecutando durante el fin de semana. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 150 mg (60 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  545,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 1,05 (tiempo de ret.).

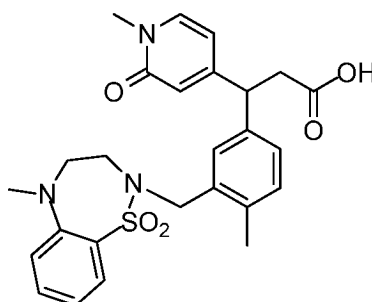
**ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico**



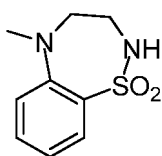
5 Se disolvió 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,275 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió LiOH (65,9 mg, 2,75 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45  $\mu\text{m}$  y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu\text{m}/12\text{ nm}$  50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 20 %/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  durante 10 min para dar 74 mg (52 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  517,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,90 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 86**

**ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico**

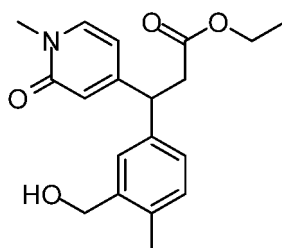


15 **1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobencof[1,2,5]tiadiazepina**



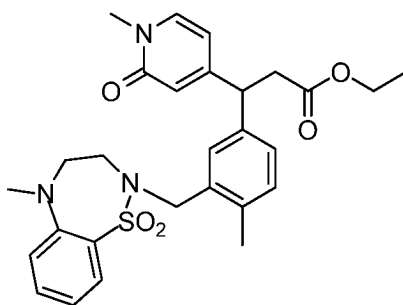
20 3-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (580 mg, 2,80 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml), se añadió a ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (836 mg, 5,04 mmol), Et3N (425 mg, 4,20 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (69,0 mg, 0,140 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró. El producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 500 mg (54 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  330,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,71 (tiempo de ret.).

25 **3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo**



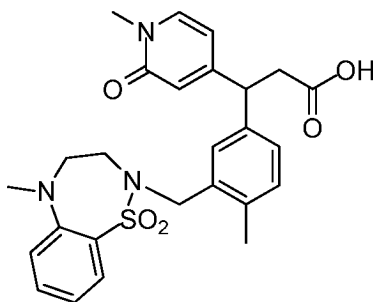
3-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (580 mg, 2,80 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml), se añadió a ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenilborónico (836 mg, 5,04 mmol), Et<sub>3</sub>N (425 mg, 4,20 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (69,0 mg, 0,140 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min para dar 500 mg (54 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 330,1.1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,71 (tiempo de ret.).

**3-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,243 mmol), 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina (61,9 mg, 0,291 mmol) y ADDP (123 mg, 0,486 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (98 mg, 0,486 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. Se añadieron 2 equiv. más de tributilfosfina y ADDP y se dejó ejecutándose durante un fin de semana. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 80 mg (63 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 524,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,98 (tiempo de ret.).

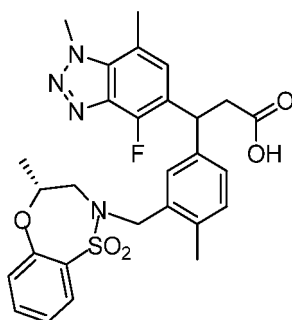
**ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico**



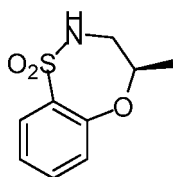
Se disolvió 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (80 mg, 0,153 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió LiOH (36,6 mg, 1,528 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 μm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 37 mg (49 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 496,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,85 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 87**

**ácido 3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

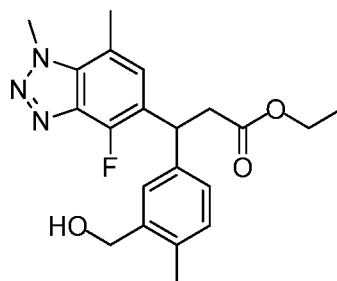


**1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina**



5 A (R)-1-aminopropan-2-ol (2,023 ml, 25,7 mmol) en THF (40 ml) y agua (10,00 ml), se le añadió  $K_2CO_3$  (3551 mg, 25,7 mmol) y después lentamente, cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (3,40 ml, 25,7 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 + 2\*10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró para dar 6750 mg de (R)-2-fluoro-N-(2-hidroxiopropil)bencenosulfonamida en bruto. Se añadió (R)-2-fluoro-N-(2-hidroxiopropil)bencenosulfonamida (4,56 ml, 28,7 mmol) en DMSO (16 ml) a KOt-Bu (3223 mg, 28,7 mmol), después se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (50 ml), se acidificó con HCl (1 N) a pH ~7, se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para dar 4700 mg (60 %) del compuesto del título. CL-EM m/z 216,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,57 (tiempo de ret.).

**3-(4-Fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**

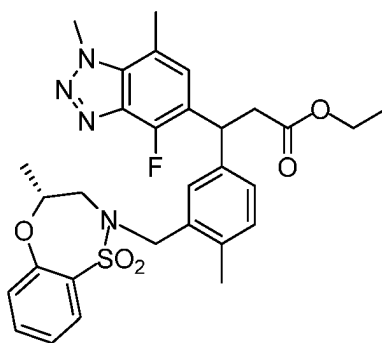


15 A 3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,760 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenilborónico (227 mg, 1,367 mmol),  $Et_3N$  (0,159 ml, 1,140 mmol) y  $[RhCl(cod)]_2$  (18,73 mg, 0,038 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min para dar 146 mg (50 %) del compuesto del título. CL-EM m/z 386,3(M+H)<sup>+</sup>, 0,96 (tiempo de ret.).

**3-(4-Fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**

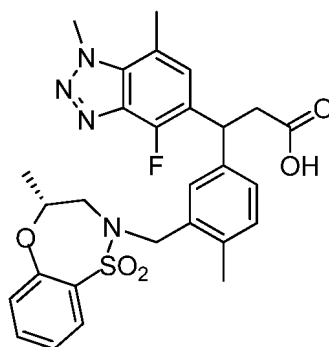
25





- A una solución de 3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metil-fenil)propanoato de etilo (146 mg, 0,379 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepina (242 mg, 1,136 mmol) y ADDP (191 mg, 0,758 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,187 ml, 0,758 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. Se añadieron 2 equiv. más de tributilfosfina y ADDP y se dejó ejecutándose durante un fin de semana. Se comprobó la CLEM después de 50 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 139 mg (63 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 581,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,21 (tiempo de ret.).

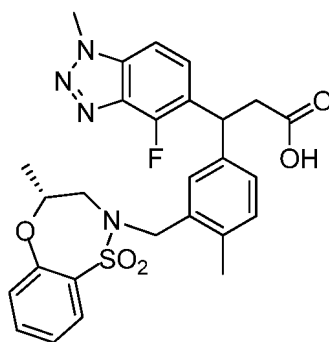
**ácido 3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

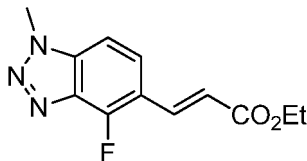


- Se disolvió 3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (139 mg, 0,239 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió LiOH (57,3 mg, 2,394 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 µm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min para dar 37 mg (49 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 553,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,05 (tiempo de ret.).

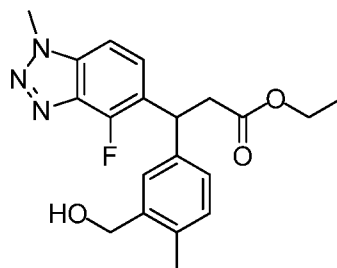
#### Ejemplo 88

- ácido 3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

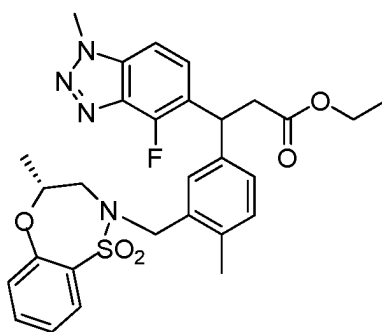


**3-(4-Fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo**

A una solución de 5-bromo-4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (780 mg, 3,39 mmol), 3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-ilio (672 mg, 6,78 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (20 ml), se le añadieron trifenilfosfina (178 mg, 0,678 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,945 ml, 6,78 mmol), después Pd(OAc)<sub>2</sub> (152 mg, 0,678 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo : EtOAc=3:1) para dar 400 mg (46,4 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 250,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,63 (tiempo de ret.).

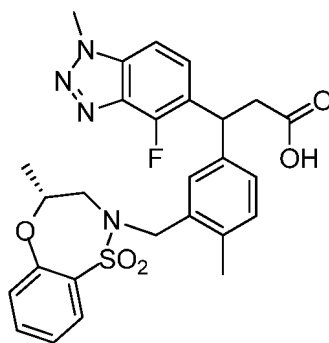
**3-(4-Fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**

A 3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,802 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (240 mg, 1,444 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,168 ml, 1,204 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (19,78 mg, 0,040 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min para dar 173 mg (58 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 372,2(M+H)<sup>+</sup>, 0,86 (tiempo de ret.).

**3-(4-Fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**

A una solución de 3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (173 mg, 0,466 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (298 mg, 1,397 mmol) y ADDP (235 mg, 0,932 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,230 ml, 0,932 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 110 mg (42 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 537,3(M+H)<sup>+</sup>, 1,15 (tiempo de ret.).

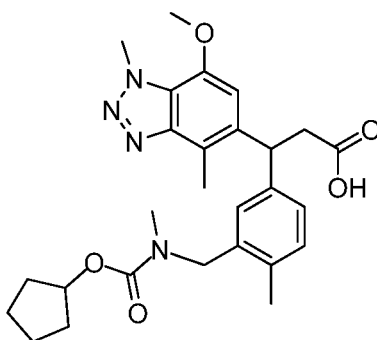
**ácido 3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



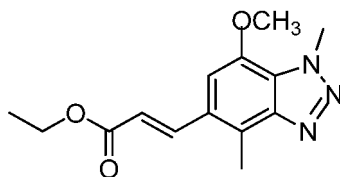
Se disolvió 3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (110 mg, 0,194 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió LiOH (46,5 mg, 1,941 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45  $\mu\text{m}$  y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu\text{m}/12\text{ nm}$  50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 20 %/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  durante 10 min para dar 37 mg (49 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  553,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,05 (tiempo de ret.).

#### 10 Ejemplo 89

**ácido 3-(3-(((ciclopentiloxi)carbonil)(metil)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

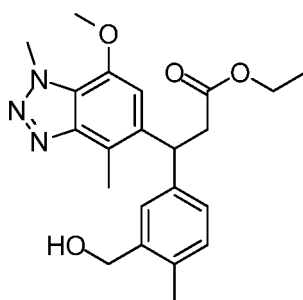


**3-(7-Metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo**



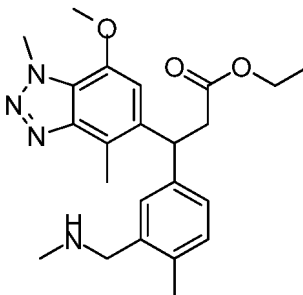
A una solución de 5-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000 mg, 3,90 mmol) en DMF (20 ml), se le añadieron acrilato de etilo (2346 mg, 23,43 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (357 mg, 1,171 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2019 mg, 15,62 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (131 mg, 0,586 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 110 °C durante 1 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando de Hexanos al 100 % a EtOAc al 80 %/Hexanos durante 35 min) para dar 950 mg (88 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  276,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,97 (tiempo de ret.).

**25 3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



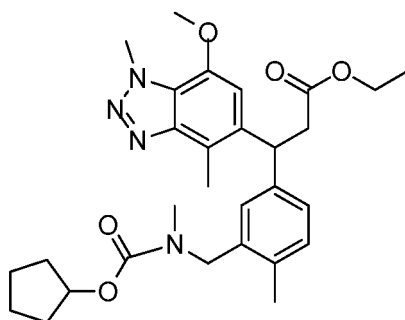
5 A 3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (150 mg, 0,545 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,00 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenilborónico (163 mg, 0,981 mmol), Et<sub>3</sub>N (83 mg, 0,817 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (13,43 mg, 0,027 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, después, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) usando un Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min, después, del 30 % al 100 % durante 20 min para dar 170 mg (70 %) del compuesto del título. CL-EM m/z 398,2(M+H)<sup>+</sup>, 0,93 (tiempo de ret.).

10 **3-(3-(Clorometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



15 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (350 mg, 0,881 mmol) disuelto en DCM (6 ml), se le añadió cloruro de tionilo (0,096 ml, 1,321 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 48 h. Después de verificar mediante CL-EM, la mezcla se evaporó con un evaporador V10 al vacío para conseguir 326 mg en bruto de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. 1). Al 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo en bruto (200 mg, 0,481 mmol) disuelto en THF (2 ml), se le añadieron metanamina (14,93 mg, 0,481 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (249 mg, 1,923 mmol) y la mezcla se calentó en condiciones de microondas (120 °C, 1 h, alto) después, la mezcla se evaporó con un evaporador rotavap al vacío, se disolvió en DCM y se purificó a través de Combi flash para dar 170 mg (70 %) del compuesto del título. CL-EM m/z 411,2(M+H)<sup>+</sup>, 0,70 (tiempo de ret.).

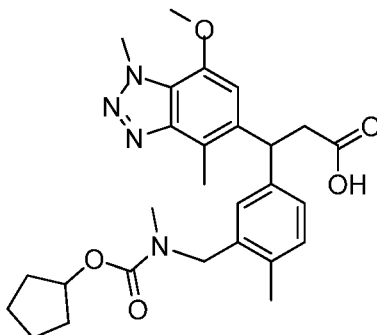
20 **3-(3-(((Ciclopentiloxi)carbonil)(metil)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



25 A una solución de 3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((metilamino)metil)fenil)propanoato de etilo (90 mg, 0,219 mmol) y Et<sub>3</sub>N (33,3 mg, 0,329 mmol) en DCM (4 ml), en un baño de hielo, se le añadió gota a gota una solución de clorocarbonato de ciclopentilo (0,055 ml, 0,438 mmol) en DCM (1 ml). La solución resultante se sacó del baño de hielo y se dejó agitar durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó además con DCM y se lavó con agua (3x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 52 mg (60 %) del compuesto del título. CL-EM m/z 523,4(M+H)<sup>+</sup>, 1,26 (tiempo de ret.).

de ret.).

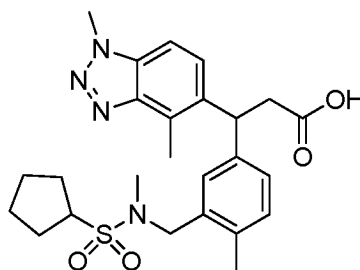
**ácido 3-(3-(((ciclopentiloxi)carbonil)(metil)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



5 Se disolvió 3-(3-(((ciclopentiloxi)carbonil)(metil)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (60 mg, 0,115 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml), después se añadió LiOH (27,5 mg, 1,148 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45  $\mu\text{m}$  y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu\text{m}/12\text{ nm}$  50 x 20 mm de columna preparatoria),  
10 que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 20 %/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  durante 10 min para dar 10 mg (17 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  495,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 1,08 (tiempo de ret.).

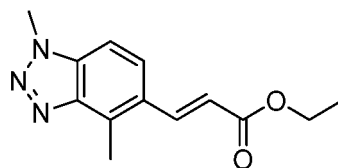
#### Ejemplo 90

**Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilciclopentanosulfonamido)metil)fenil)propanoico**



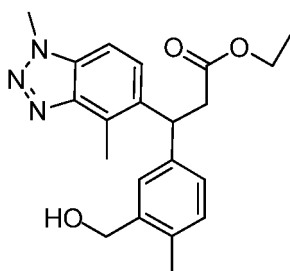
15

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo**



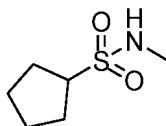
A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1100 mg, 4,87 mmol) en DMF (5 ml) a TA, se le añadieron acrilato de etilo (3,11 ml, 29,2 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,40 ml, 19,46 mmol), tri-  
20 tolilfosfina (444 mg, 1,460 mmol), seguido de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (164 mg, 0,730 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150  $^\circ\text{C}$  durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (662 mg, 2,70 mmol, rendimiento del 55,5 %) y un lote menos puro (481 mg, 1,961 mmol, rendimiento del 40,3 %). CL-EM  $m/z$  246,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,85 min (tiempo de ret.).  
25

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



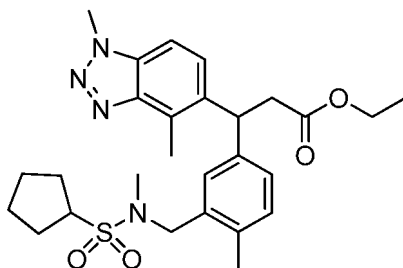
5 A una suspensión de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1200 mg, 4,89 mmol), ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenilborónico (974 mg, 5,87 mmol) y  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (271 mg, 0,489 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml) a TA, se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,046 ml, 14,68 mmol). La suspensión resultante se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 60 min a 150 °C. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (1290 mg, 3,51 mmol, rendimiento del 71,8 %) y un lote menos puro (453 mg). CL-EM  $m/z$  367,8 (M+H)<sup>+</sup>, 0,86 min (tiempo de ret.)

10 **N-Metilciclopentanosulfonamida**



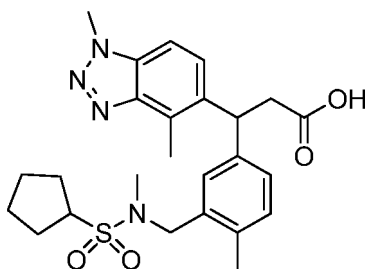
15 Se añadió metilamina-THF 2,0 M THF (2,5 ml, 5 mmol) a una solución de cloruro de ciclopentanosulfonilo (0,3 ml, 2,275 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante 20 h. Se añadió DCM (2 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. Se volvió a disolver en DCM (4 ml) y se añadieron 0,5 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (212 mg, 1,299 mmol, rendimiento del 57,1 %). CL-EM  $m/z$  163,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,48 min (tiempo de ret.)

20 **3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilciclopentanosulfonamido)metil)fenil)propanoato de etilo**



25 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (70 mg, 0,191 mmol), N-metilciclopentanosulfonamida (31,1 mg, 0,191 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (96 mg, 0,381 mmol) en nitrógeno en THF (3 ml) agitada a 0 °C, se le añadió tri-n-butilfosfina (0,094 ml, 0,381 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 40 min, durante la cual se generó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante 18 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el compuesto del título (34 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 34,8 %). CL-EM  $m/z$  513,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,15 min (tiempo de ret.)

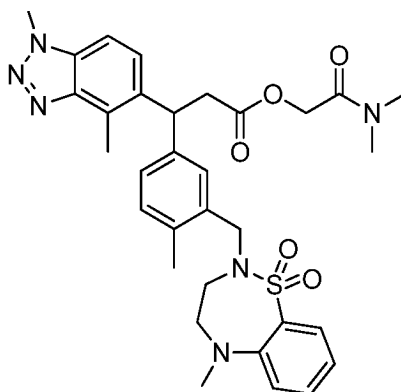
30 **Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilciclopentanosulfonamido)metil)fenil)propanoico**



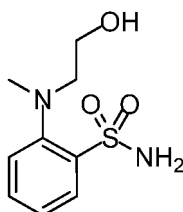
A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilciclopentanosulfonamido)metil)fenil)propanoato de etilo (34 mg, 0,066 mmol) en MeOH (2 ml) a TA, se le añadió una solución 2 M de LiOH (0,332 ml, 0,663 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a absorción normal durante 30 min a 85 °C. Se acidificó con HCl 1 N a pH ~ 1 y después se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas. Al producto resultante se le añadieron 0,1 ml de una solución 2 M de LiOH y 1 ml de MeOH. La mezcla se agitó durante 6 h. Se añadió EtOAc y se extrajo para obtener la capa orgánica 1. La capa acuosa se ajustó a pH a 1 con HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc para obtener la capa orgánica 2. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y después se purificaron por HPLC preparativa en condiciones ácidas para dar el compuesto del título (13 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 40,4 %) en forma de un sólido. CL-EM *m/z* 485,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,91 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 91

3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo

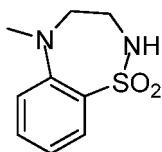


### 2-((2-Hidroxietil)(metil)amino)benzenosulfonamida



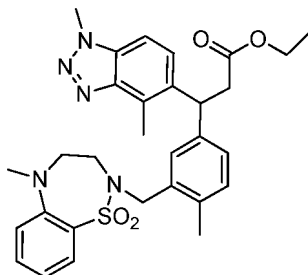
Se calentó 2-fluorobencenosulfonamida (1,80 g, 10,28 mmol) en 2-(metilamino)etanol (8,25 ml, 103 mmol) con irradiación de microondas a 130 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se ajustó a pH a ~5 con HCl 6 N, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró para dar el compuesto del título (1,975 g, 8,58 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 231,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,55 min (tiempo de ret.).

### 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina



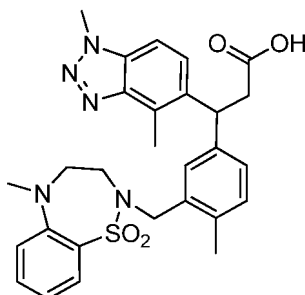
5 A 2-((2-hidroxietil)(metil)amino)benzenosulfonamida (1,975 g, 8,58 mmol) en THF (100 ml), se le añadieron DIAD (2,001 ml, 10,29 mmol), PS-PpH<sub>3</sub> (4,29 g, 12,86 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título. Este material se trituró con éter dos veces para dar el compuesto del título (1,04 g, 4,90 mmol, rendimiento del 57,1 %) (27-A3) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 213,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,56 min (tiempo de ret.).

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



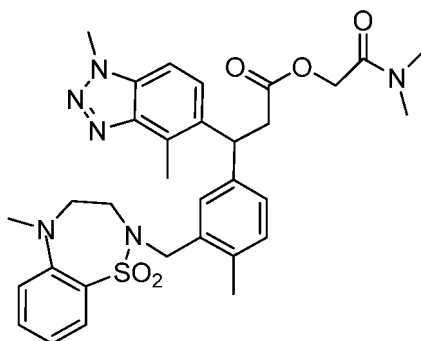
10 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (580 mg, 1,578 mmol), 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina (352 mg, 1,657 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (797 mg, 3,16 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C, se le añadió tri-*n*-butilfosfina (0,779 ml, 3,16 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (659 mg, 1,173 mmol, rendimiento del 74,3 %) en forma de un aceite. CL-EM *m/z* 561,9 (M+H)<sup>+</sup>, 1,13 min (tiempo de ret.).

15 **Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico**



20 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (659 mg, 1,173 mmol) en MeOH (5 ml), se le añadieron varias gotas de THF. La mezcla se agitó a TA se le añadió una solución 2 M de LiOH (5,87 ml, 11,73 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 17 h. El pH se ajustó a 1 con HCl 1 N. Ningún sólido precipitó de la solución. Se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (652 mg, 1,222 mmol, rendimiento del 104 %) en forma de un sólido. CL-EM *m/z* 533,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,99 min (tiempo de ret.).

25 **3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo**



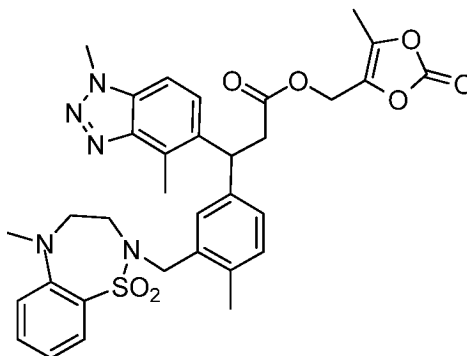
A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (50 mg, 0,094 mmol) en acetona (1 ml), se le añadió 2-



bromo-N,N-dimetilacetamida (31,1 mg, 0,187 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 50 min a 100 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (35,35 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 61,0 %). CL-EM  $m/z$  619,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,03 min (tiempo de ret.). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7,79 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,62 - 7,48 (m, 3 H), 7,30 (s, 1 H), 7,21 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1 H), 7,18 - 7,05 (m, 3 H), 4,86 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1 H), 4,74 - 4,62 (m, 2 H), 4,25 (s, 3 H), 4,10 (s, 2 H), 3,30 - 3,16 (m, 6 H), 2,99 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 2,76 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 6 H), 2,24 (s, 3 H).

### Ejemplo 92

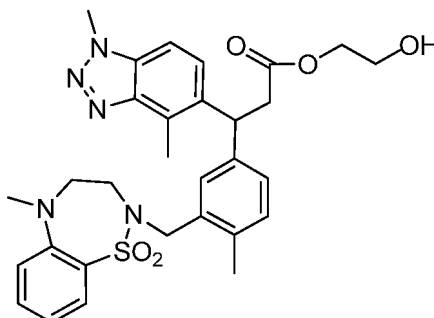
**(5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato**



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (60 mg, 0,112 mmol) en acetona (1 ml), se le añadió 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (33,4 mg, 0,225 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 50 min a 100 °C, otros 50 min a 100 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (31 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 42,7 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM  $m/z$  646,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,10 min (tiempo de ret.) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7,78 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,64 - 7,46 (m, 3 H), 7,34 - 7,03 (m, 5 H), 4,94 - 4,75 (m, 3 H), 4,23 (s, 3 H), 4,08 (s, 2 H), 3,29 - 3,16 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 1,96 (s, 3 H).

### Ejemplo 93

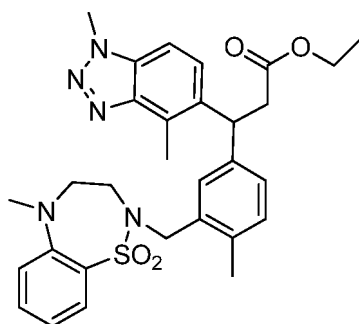
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-hidroxietilo**



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió dicloruro de oxalilo (0,059 ml, 0,412 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se añadió etano-1,2-diol (64,0 mg, 1,031 mmol) y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (36 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 60,5 %). CL-EM  $m/z$  578,4 (M+H)<sup>+</sup>, 0,96 min (tiempo de ret.) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7,78 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,62 - 7,46 (m, 3 H), 7,31 - 7,02 (m, 5 H), 4,85 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 4,75 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1 H), 4,25 (s, 3 H), 4,09 (s, 2 H), 3,91 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2 H), 3,46 (c,  $J$  = 5,1 Hz, 2 H), 3,30 - 3,25 (m, 2 H), 3,18 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 4 H), 2,99 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H).

### Ejemplo 94

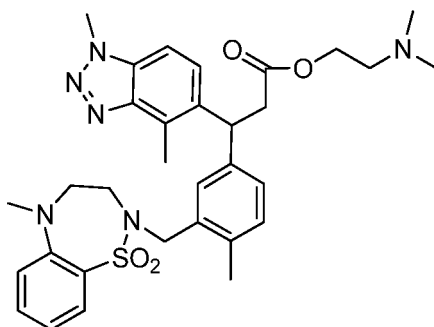
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



5 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,136 mmol), 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina (43,3 mg, 0,204 mmol) y ADDP (68,7 mg, 0,272 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, se le añadió tri-n-butilfosfina (0,067 ml, 0,272 mmol). Después de la adición, el baño de hielo se retiró y se agitó a TA durante 20 h. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (31 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 40,6 %). CL-EM  $m/z$  562,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,18 min (tiempo de ret.) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7,79 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,63 - 7,45 (m, 3 H), 7,33 - 7,04 (m, 5 H), 4,83 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 4,25 (s, 3 H), 4,09 (s, 2 H), 3,94 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 3,30 - 3,12 (m, 6 H), 2,99 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 1,03 (t, 3 H).

#### 10 Ejemplo 95

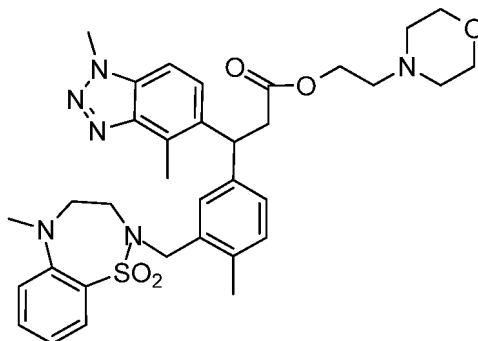
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)etilo**



15 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,036 ml, 0,412 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se añadió 2-(dimetilamino)etanol (0,104 ml, 1,031 mmol) y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (31 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 49,7 %) en forma de un sólido. CL-EM  $m/z$  605,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,88 min (tiempo de ret.) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7,79 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,62 - 7,46 (m, 3 H), 7,31 - 7,04 (m, 5 H), 4,83 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 4,25 (s, 3 H), 4,09 (s, 2 H), 3,96 (t,  $J$  = 5,8 Hz, 2 H), 3,28 (s a, 2 H), 3,17 (t,  $J$  = 8,5 Hz, 4 H), 2,99 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,32 - 2,19 (m, 5 H), 2,03 (s, 6 H).

#### 20 Ejemplo 96

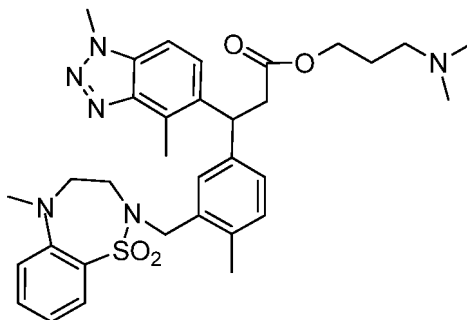
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-morfolinoetilo**



5 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,036 ml, 0,412 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se añadió 2-morfolinoetanol (13,52 mg, 0,103 mmol) y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (32,9 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 49,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM  $m/z$  647,4 (M+H)<sup>+</sup>, 0,86 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 97

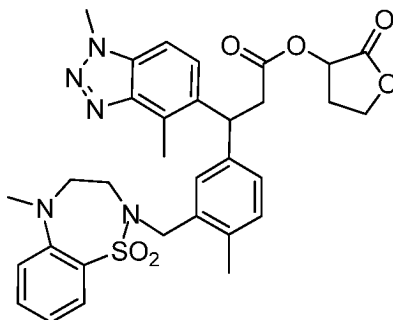
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(dimetilamino)propilo**



10 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,036 ml, 0,412 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se añadió 3-(dimetilamino)propan-1-ol (106 mg, 1,031 mmol) y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (50,8 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM  $m/z$  619,5 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 98

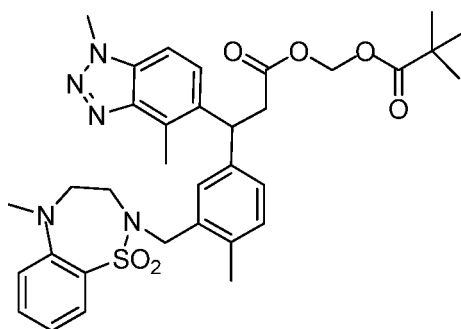
20 **2-Oxotetrahidrofurano-3-il-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato**



25 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (60 mg, 0,112 mmol) en acetona (1 ml), se le añadió 3-bromodihidrofuran-2(3H)-ona (0,026 ml, 0,281 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 50 min a 100 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (50 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 72,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM  $m/z$  618,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,03 min (tiempo de ret.) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,56 - 7,41 (m, 3 H), 7,21 (s, 1 H), 7,17 - 7,06 (m, 2 H), 7,05 - 6,95 (m, 2 H), 5,32 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,78 (s a, 1 H), 4,29 - 4,07 (m, 5 H), 4,02 (s, 2 H), 3,23 - 3,18 (m, 4 H), 3,15 - 3,08 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 2,39 - 2,27 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 1,94 - 1,78 (m, 1 H).

#### Ejemplo 99

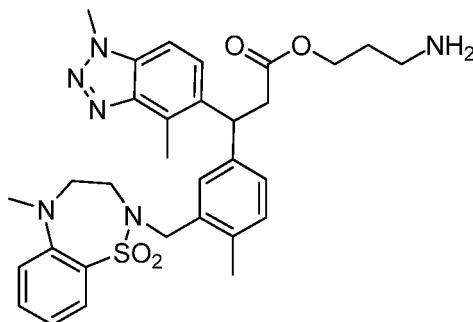
**Pivalato de ((3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoil)oxi)metilo**



5 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (60 mg, 0,112 mmol) en acetona (1 ml), se le añadió pivalato de clorometilo (33,9 mg, 0,225 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 50 min a 100 °C. Se añadieron pivalato de clorometilo (33,9 mg, 0,225 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,047 ml, 0,337 mmol) y se calentó en microondas durante 50 min a 100 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (35 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 48,1 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 648,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,24 min (tiempo de ret.) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,62 - 7,49 (m, 3 H), 7,27 (s, 1 H), 7,24 - 7,13 (m, 2 H), 7,13 - 7,04 (m, 2 H), 5,60 (s, 2 H), 4,84 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 4,24 (s, 3 H), 4,08 (s, 2 H), 3,30 - 3,22 (m, 4 H), 3,19 (s, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 0,92 (s, 9 H).

#### Ejemplo 100

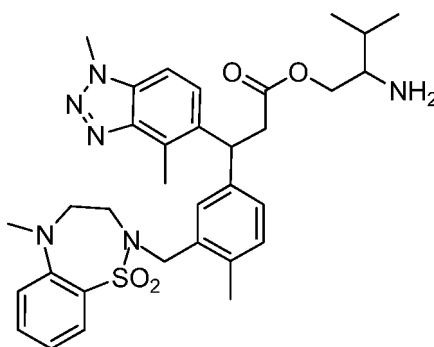
##### 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-aminopropilo



15 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió dicloruro de oxalilo (0,059 ml, 0,412 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se añadió (3-hidroxiopropil)carbamato de *terc*-butilo (0,040 ml, 0,412 mmol) y se agitó durante 2 h. Se añadió HCl 4 M HCl en dioxano (0,129 ml, 0,515 mmol) y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 38,5 %) en forma de un sólido de color rosa claro. CL-EM *m/z* 591,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,86 min (tiempo de ret.) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,47 (m, 5 H), 7,28 (s, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,18 - 7,05 (m, 3 H), 4,84 (s, 1 H), 4,25 (s, 3 H), 4,09 (s, 2 H), 3,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 6 H), 2,99 (s, 3 H), 2,77 (s, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 1,76 (d, 2 H).

#### Ejemplo 101

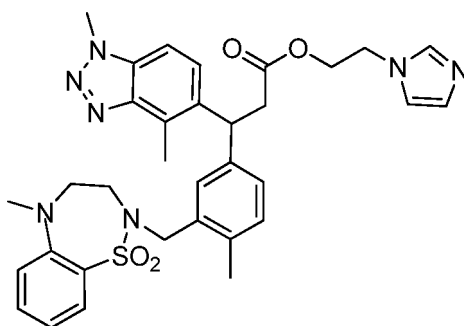
##### 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-amino-3-metilbutilo



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (60 mg, 0,112 mmol) en DCM (2 ml), se le añadieron dicloruro de oxalilo (0,064 ml, 0,450 mmol) y una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se añadió (1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (68,6 mg, 0,337 mmol) y se agitó durante 2 h. Se añadieron 30 mg de (1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo y se agitó a durante 18 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (50 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 60,7 %) en forma de un sólido de color rosa. CL-EM  $m/z$  619,4 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 min (tiempo de ret.).

#### 10 Ejemplo 102

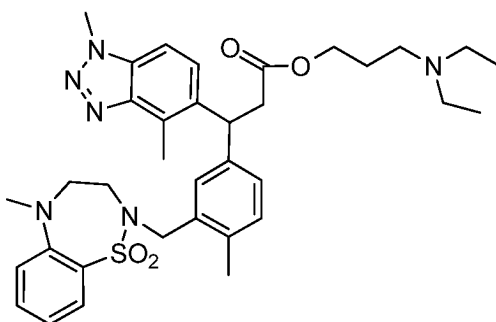
**2-(1H-imidazol-1-il)etil-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato**



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (50 mg, 0,094 mmol) en acetona (1 ml), se le añadieron clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-1H-imidazol (31,3 mg, 0,187 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,065 ml, 0,468 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 2 h a 100 °C. Se filtró la sal y el filtrado se volvió a disolver en DMF (1 ml). Se añadieron clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-1H-imidazol (31,3 mg, 0,187 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,065 ml, 0,468 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 1 h a 120 °C. Se filtró el sólido y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (31 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 52,7 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM  $m/z$  628,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 min (tiempo de ret.) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,78 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1 H), 7,64 - 7,44 (m, 4 H), 7,28 - 7,17 (m, 2 H), 7,16 - 7,01 (m, 4 H), 6,83 (s, 1 H), 4,79 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 4,25 (s, 3 H), 4,21 - 4,05 (m, 6 H), 3,29 - 3,14 (m, 6 H), 2,98 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H).

#### 25 Ejemplo 103

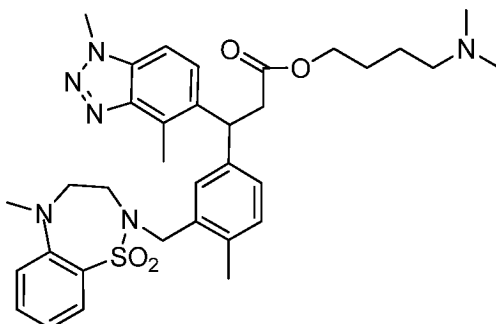
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(dietilamino)propilo**



5 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,036 ml, 0,412 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. 3-(dietilamino)propan-1-ol (135 mg, 1,031 mmol) se añadió y se agitó durante 18 h. 1 ml de THF se añadió y se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (31,6 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 47,4 %) en forma de un sólido. CL-EM  $m/z$  647,4 (M+H)<sup>+</sup>, 0,92 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 104

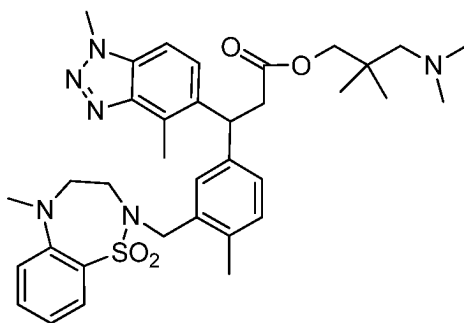
10 **3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 4-(dimetilamino)butilo**



15 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,036 ml, 0,412 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. 4-(dimetilamino)butan-1-ol (121 mg, 1,031 mmol) se añadió y se agitó durante 18 h. 1 ml de THF se añadió y se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (38,6 mg, 0,061 mmol, rendimiento del 59,2 %) en forma de un sólido. CL-EM  $m/z$  633,5 (M+H)<sup>+</sup>, 0,93 min (tiempo de ret.).

20 **Ejemplo 105**

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo**

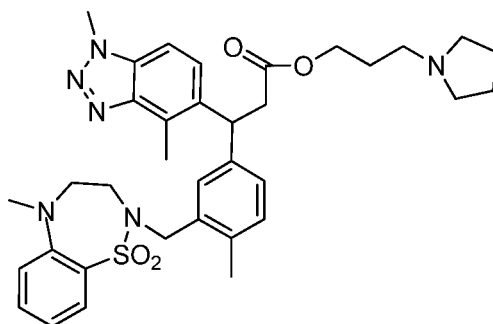


25 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (50 mg, 0,094 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,033 ml, 0,375 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió

3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol (123 mg, 0,937 mmol) y se agitó durante 20 h. Se calentó a 50 °C durante 17 h. Se añadió 1 ml de THF y se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el compuesto del título (11,8 mg, 0,018 mmol, 19, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido. CL-EM  $m/z$  647,5 (M+H)<sup>+</sup>, 0,94 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 106

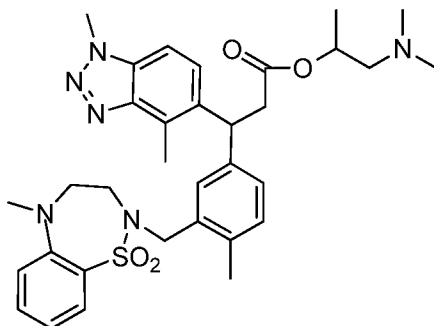
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 3-(pirrolidin-1-il)propilo**



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,036 ml, 0,412 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (12,11 mg, 0,094 mmol) y THF (1 ml) y se calentaron en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el compuesto del título (11,2 mg, 0,017 mmol, 18, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido. CL-EM  $m/z$  645,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,93 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 107

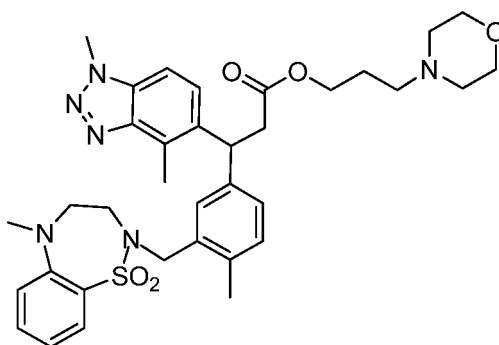
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 1-(dimetilamino)propan-2-ilo**



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico (50 mg, 0,094 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,033 ml, 0,375 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se añadió 1-(dimetilamino)propan-2-ol (97 mg, 0,937 mmol) y se agitó durante 17 h. se añadió 1 ml de THF y se calentó en un microondas Biotage a absorción normal durante 40 min a 100 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el compuesto del título (14,9 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 25,7 %) en forma de un sólido. CL-EM  $m/z$  619,4 (M+H)<sup>+</sup>, 0,91 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 108

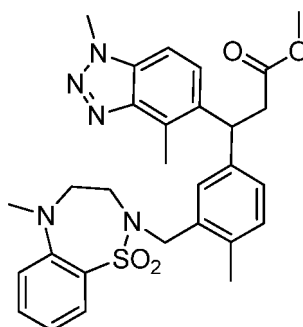
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 3-morfolinopropilo**



5 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (50 mg, 0,094 mmol) en DMF (1 ml), se le añadieron clorhidrato de 4-(3-cloropropil)morfolina (37,5 mg, 0,187 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,065 ml, 0,468 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 1 h a 120 °C, 1 h a 150 °C. La reacción se filtró y el filtrado se concentró y se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el compuesto del título (27,5 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 44,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 661,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,92 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 109

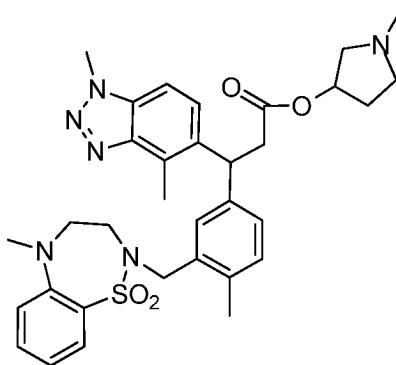
10 **3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de metilo**



15 El compuesto del título se obtuvo (7,8 mg, 0,014 mmol) a partir del procedimiento de purificación para 1,1-dióxido de 2-(5-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-hidroxipropil)-2-metilbencil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina. CL-EM: *m/z* 548,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,11 min. (tiempo de ret.)

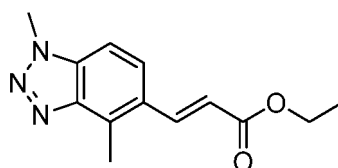
#### Ejemplo 110

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de metilpirrolidin-3-ilo**



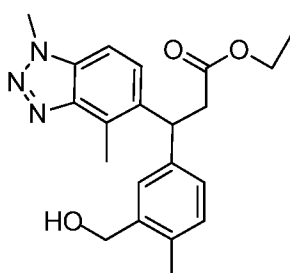
20 **3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo**





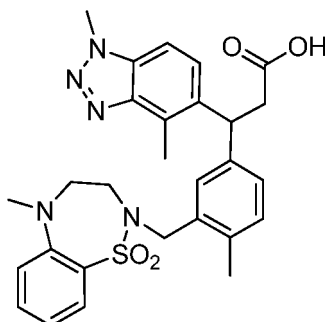
A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1100 mg, 4,87 mmol) en DMF (5 ml) a TA, se le añadieron acrilato de etilo (3,11 ml, 29,2 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,40 ml, 19,46 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (444 mg, 1,460 mmol), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (164 mg, 0,730 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (1x), y salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (450 mg, 1,835 mmol, rendimiento del 37,7 %) y un lote impuro. El lote impuro se trituró con éter para dar el compuesto del título (740 mg, 3,02 mmol, rendimiento del 62,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM *m/z* 246,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,88 min (tiempo de ret.).

10 **3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



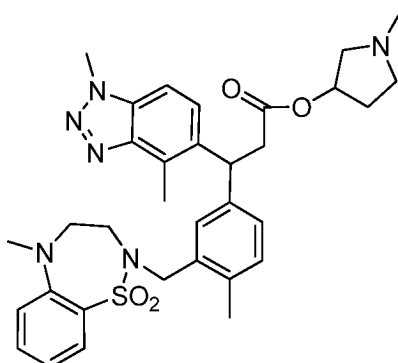
A una suspensión de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1200 mg, 4,89 mmol), ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (974 mg, 5,87 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (241 mg, 0,489 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml) a TA, se le añadió Et<sub>3</sub>N (2,046 ml, 14,68 mmol). La suspensión resultante se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 60 min a 150 °C. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (1,04 g, 2,83 mmol, rendimiento del 57,9 %) en forma de un aceite. CL-EM *m/z* 367,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 min (tiempo de ret.).

20 **Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico**



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1040 mg, 2,83 mmol), 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina (631 mg, 2,97 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1428 mg, 5,66 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió tri-*n*-butilfosfina (1,397 ml, 5,66 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 20 h. Se añadió una solución 2 M de LiOH (9,91 ml, 19,81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N, se diluyó y se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica se combinó y se concentró. Se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (818 mg, 1,533 mmol, rendimiento del 54,2 %) en forma de un aceite y un lote menos puro (401 mg, 0,751 mmol, rendimiento del 26,5 %). CL-EM *m/z* 534,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,98 min (tiempo de ret.).

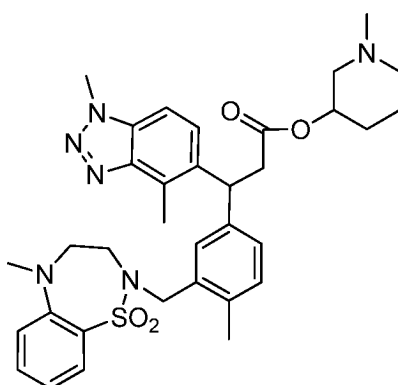
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-metilpirrolidin-3-ilo**



5 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (50 mg, 0,094 mmol) (N26428-95-A1) en DCM (2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,033 ml, 0,375 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió 1-metilpirrolidin-3-ol (95 mg, 0,937 mmol) y se agitó durante 20 h. Se añadió un ml de DMF y la reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (12 mg, 0,019 mmol, 20, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido. CL-EM  $m/z$  617,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,91 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 111

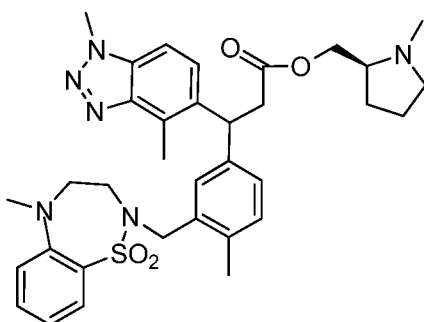
10 **3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-metilpiperidin-3-ilo**



15 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (50 mg, 0,094 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,033 ml, 0,375 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió 1-metilpiperidin-3-ol (108 mg, 0,937 mmol) y se agitó durante 20 h. Se añadió 1 ml de DMF y se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (14 mg, 0,022 mmol, 23, rendimiento del 69 %). CL-EM  $m/z$  631,5 (M+H)<sup>+</sup>, 0,92 min (tiempo de ret.).

#### 20 Ejemplo 112

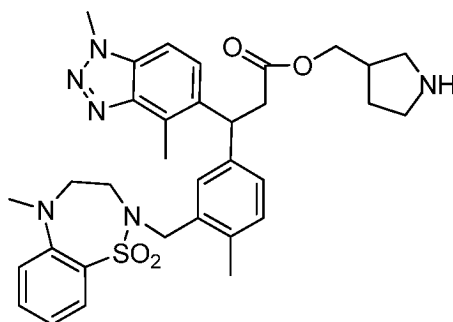
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de ((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metilo**



5 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (40 mg, 0,075 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,026 ml, 0,300 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (86 mg, 0,750 mmol) y se agitó durante 20 h. Se calentó a 50 °C durante 17 h. Se añadió 1 ml de THF y se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (14,2 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 30,0 %) en forma de un sólido. CL-EM *m/z* 647,5 (M+H)<sup>+</sup>, 0,94 min (tiempo de ret.)

#### Ejemplo 113

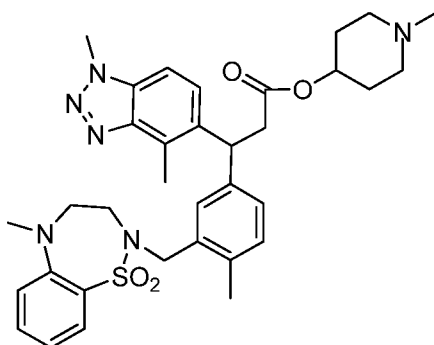
10 **3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de pirrolidin-3-ilmetilo**



15 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (40 mg, 0,075 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,026 ml, 0,300 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C, 30 min a 100 °C. Se añadió HCl 4 M en dioxano (0,094 ml, 0,375 mmol) y se agitó durante 20 h. El disolvente se secó y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (12 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 26,0 %). CL-EM *m/z* 617,4 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 min (tiempo de ret.).

#### 20 Ejemplo 114

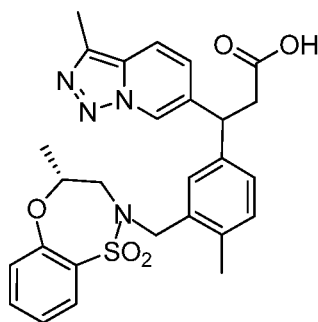
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-metilpiperidin-4-ilo**



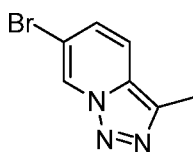
25 A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (50 mg, 0,094 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,033 ml, 0,375 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió 1-metilpiperidin-4-ol (108 mg, 0,937 mmol) y se agitó durante 1 h. Se añadió 1 ml de DMF y se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (24,7 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 41,8 %) se obtuvo en forma de un sólido. CL-EM *m/z* 631,6 (M+H)<sup>+</sup>, 0,91 min (tiempo de ret.).

#### 30 Ejemplo 115

**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-1,2,3-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)propanoico**

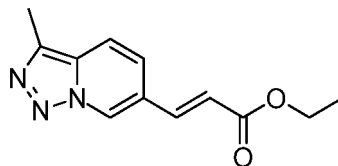


**6-Bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina**



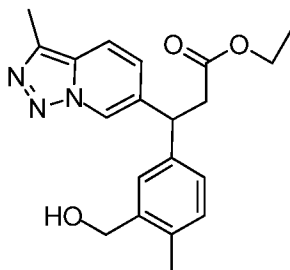
Una mezcla de 1-(5-bromopiridin-2-il)etanona (1 g, 5,00 mmol), hidrato de hidrazina (2,67 ml, 55,0 mmol) en MeOH (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió NaOH 1 N (5 ml) y se extrajo con DCM dos veces. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 8 ml de CHCl<sub>3</sub>, se añadió dióxido de manganeso (1,043 g, 12,00 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 19 h y después durante un adicional de 4 h. Se enfrió, se filtró a través de celite y se concentró para dar el compuesto del título (960 mg, 4,53 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM *m/z* 213,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,67 min (tiempo de ret.).

**3-(3-Metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)acrilato de (E)-etilo**



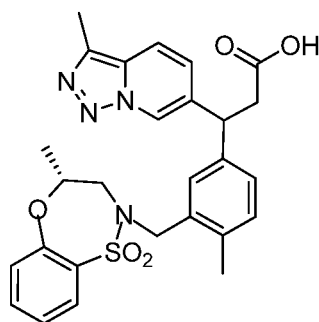
A una solución de 6-bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (200 mg, 0,943 mmol) en DMF (3 ml) a TA, se le añadieron acrilato de etilo (0,602 ml, 5,66 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,659 ml, 3,77 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (86 mg, 0,283 mmol), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (31,8 mg, 0,141 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción en bruto se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (70 mg, 0,303 mmol, rendimiento del 32,1 %) en forma de un sólido. CL-EM *m/z* 246,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,88 min (tiempo de ret.).

**3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)propanoato de etilo**



A una suspensión de 3-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)acrilato de (E)-etilo (220 mg, 0,951 mmol), ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (189 mg, 1,142 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,396 ml, 2,85 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2,000 ml), se le añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (46,9 mg, 0,095 mmol). La suspensión resultante se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 60 min a 130 °C. Se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (194 mg, 0,549 mmol, rendimiento del 57,7 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM *m/z* 354,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,85 min (tiempo de ret.).

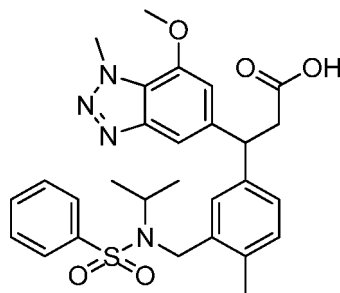
**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)propanoico**



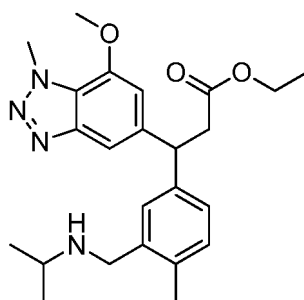
5 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)propanoato de etilo (90 mg, 0,255 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (57,0 mg, 0,267 mmol) y 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina (129 mg, 0,509 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió tri-n-butilfosfina (0,126 ml, 0,509 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a TA durante 20 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutrales para dar el intermedio de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)propanoato de etilo. Este se disolvió en MeOH (2 ml). Se añadió una solución 2 M de LiOH (0,891 ml, 1,783 mmol) y la mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 2. Se purificó con HPLC preparativa en condiciones ácidas para dar el compuesto del título (64,4 mg, 0,124 mmol, rendimiento del 48,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM  $m/z$  521,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,97 min (tiempo de ret.)

#### Ejemplo 116

15 **3-(3-((N-Isopropilfenilsulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**

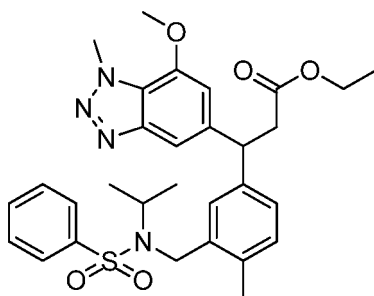


**3-(3-((Isopropilamino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



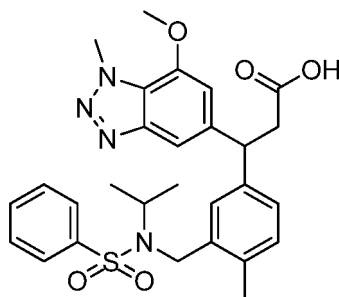
20 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,391 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,271 ml, 1,956 mmol) en DCM (4 ml) a -78 °C, se le añadió gradualmente cloruro de metanosulfonilo (0,076 ml, 0,978 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 2,5, a esta temperatura en una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,076 ml, 0,978 mmol), después se agitó durante 2 h más. Después, se añadió propan-2-amina (0,333 ml, 3,91 mmol) y la mezcla se dejó que volviese a TA mientras que se agitaba durante un adicional de 18 h. Después, la mezcla se recogió en DCM y se lavó con una solución de NaCl (4x) y NaHCO<sub>3</sub> (1x). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo (231 mg, 83 %). CL-EM  $m/z$  425 (M+H)<sup>+</sup>, 0,78 min. (tiempo de ret.).

**3-(3-((N-Isopropilfenilsulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



5 A una solución de 3-(3-((isopropilamino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (231 mg, 0,544 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,379 ml, 2,72 mmol) en DCM (6 ml) en un baño de hielo, se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,105 ml, 0,816 mmol). Después, esta mezcla se calentó a TA y se agitó durante 18 h. Después de este tiempo, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,035 ml, 0,272 mmol) y se agitó durante 1 h, después se añadió Et<sub>3</sub>N (0,152 ml, 1,088 mmol). La reacción se agitó durante 3 h adicionales. Después de este tiempo, la solución se diluyó adicionalmente con DCM, se lavó con agua (3 x) y salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y eluyendo, EtOAc al 0-60 %/Hex para dar el compuesto del título (70 mg, 22,78 %). CL-EM *m/z* 565 (M+H)<sup>+</sup>, 1,25 min. (tiempo de ret.).

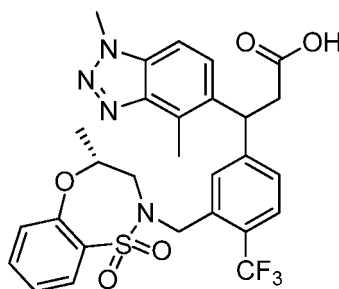
**Ácido 3-(3-((N-isopropilfenilsulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



15 A una solución de 3-(3-((N-isopropilfenilsulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (70 mg, 0,110 mmol) en THF (1 ml) y agua (1 ml), se le añadió LiOH (13,21 mg, 0,552 mmol). Esta se dejó en agitación durante 17 h. Después de este tiempo, se añadió gota a gota HCl 1 N a la mezcla de reacción hasta que la mezcla fue a pH 1. La solución ácida se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar un sólido. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Sunfire 19x100 mm 5 u de columna preparatoria) que eluyó a 18 ml/min a un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 0-80 %/agua durante 10 min para dar el compuesto del título (51 mg, 86 %). CL-EM *m/z* 537 (M+H)<sup>+</sup>, 1,06 min. (tiempo de ret.).

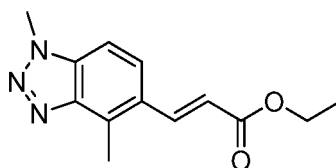
#### Ejemplo 117

**Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico**



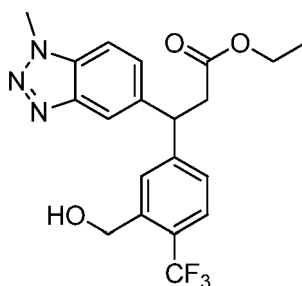
25

**3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo**



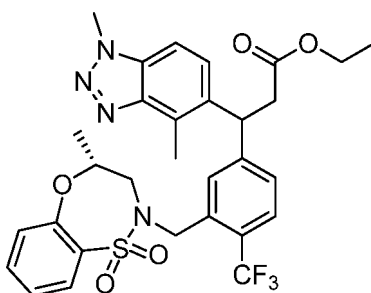
5 A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (2 g, 8,85 mmol) en DMF (60 ml), se le añadieron acrilato de etilo (5,78 ml, 53,1 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (6,16 ml, 35,4 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,808 g, 2,65 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,298 g, 1,327 mmol). Las mezclas se dividieron uniformemente en 4 viales de microondas de 20 ml, después se sometieron a microondas a 120 °C a alta absorción durante 2 h. Después de este tiempo, las mezclas de reacciones separadas se combinaron y se filtraron a través de celite que se lavó a través de con EtOAc. Después, el filtrado se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. Después, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y eluyendo, EtOAc al 0-40 %/Hex para dar el compuesto del título (1,719 g, 71,3 %). CL-EM *m/z* 246 (M+H)<sup>+</sup>, 0,86 min. (tiempo de ret.).

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo**



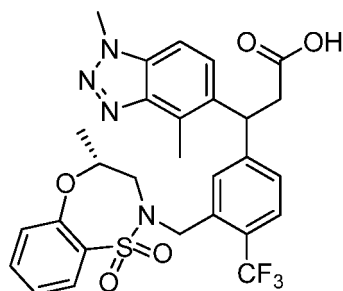
15 A una suspensión de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (369 mg, 1,223 mmol), 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,815 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,170 ml, 1,223 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (6 ml), se le añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (20,10 mg, 0,041 mmol) y se dejó en agitación a 95 °C durante 1 h. El 1,4-dioxano se retiró a presión reducida y la mezcla se filtró a través de celite que se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera (1x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. Después, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y eluyendo, EtOAc al 0-60 %/Hex para dar el compuesto del título (238 mg, 69,3 %). CL-EM *m/z* 422 (M+H)<sup>+</sup>, 0,96 min. (tiempo de ret.).

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo**



25 En argón y en un baño de hielo, se disolvieron 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (238 mg, 0,565 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (516 mg, 1,694 mmol) en THF (5 ml), y después, tributilfosfina (0,282 ml, 1,130 mmol). La mezcla de reacción se agitó 5 min y después, se añadió ADDP (285 mg, 1,130 mmol). Después, esta se agitó durante 10 min y después se calentó a 23 °C y se agitó durante 64 h. Después, la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y tributilfosfina adicional (0,282 ml, 1,130 mmol) y ADDP (285 mg, 1,130 mmol) y se dejó agitar durante 3 h adicionales. Después de este tiempo, el disolvente se retiró a presión reducida. Después, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y eluyendo, EtOAc al 0-50 %/Hex para dar el compuesto del título (344 mg, 95 %). CL-EM *m/z* 617 (M+H)<sup>+</sup>, 1,23 min. (tiempo de ret.).

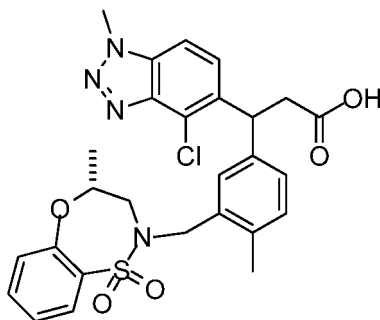
35 **Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico**



5 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil) propanoato de etilo (344 mg, 0,558 mmol) en THF (4 ml) y agua (2 ml), se le añadió LiOH (66,8 mg, 2,79 mmol). Esta se dejó en agitación durante 18 h. Después de este tiempo, se añadió gota a gota HCl 1 N a la mezcla de reacción hasta que la mezcla fue a pH 1. La solución ácida se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Atlantics T3, 19x100 mm, 5 u de columna prep.) que eluyó a 18 ml/min a un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 40-70 %/agua durante 10 min para dar el compuesto del título (169 mg, 51,5 %). CL-EM *m/z* 589 (M+H)<sup>+</sup>, 1,1 min. (tiempo de ret.).

#### 10 Ejemplo 118

**Ácido 3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

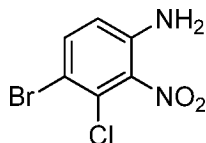


#### 3-Cloro-2-nitroanilina



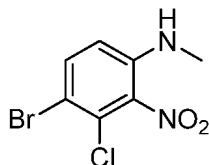
15 Una solución de ácido 3-cloro-2-nitrobenzoico (20 g, 99 mmol) y Et<sub>3</sub>N (20,74 ml, 149 mmol) en DMF (100 ml), se trató con fosforazidato de difenilo (32,8 g, 119 mmol) seguido de agitación a TA durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se trató con agua (200 ml) seguido de calentamiento a 100 °C durante 1 h. La solución se enfrió y el matraz se equipó con un cabezal de destilación de corto recorrido y la DMF se retiró por destilación a alto vacío. El residuo sólido se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con agua (3x) y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 10 g (53,4 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 173,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,67 (tiempo de ret.).

#### 20 4-Bromo-3-cloro-2-nitroanilina

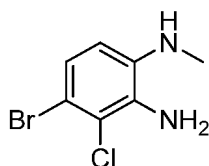


25 Se disolvieron 3-cloro-2-nitroanilina (10 g, 57,9 mmol) y NBS (10,31 g, 57,9 mmol) en AcOH (500 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 45 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se añadió a 1,5 l de agua. El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó a alto vacío para dar 10 g (68,6 %) del compuesto del título.

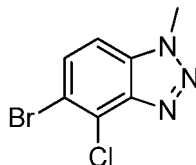


**4-Bromo-3-cloro-N-metil-2-nitroanilina**

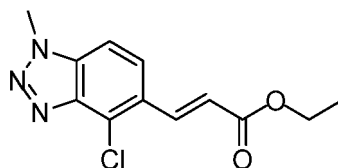
5 A una solución de la 4-bromo-3-cloro-2-nitroanilina (10 g, 39,8 mmol) en DMF (300 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (1,145 g, 47,7 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió Mel (2,98 ml, 47,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 30 min adicionales. Se añadió agua (10 ml). El precipitado de color rojo se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó para dar 6 g (56,8 %) del compuesto del título.

**4-Bromo-3-cloro-N1-metilbenceno-1,2-diamina**

10 A 4-bromo-3-cloro-N-metil-2-nitroanilina (6 g, 22,60 mmol) en AcOH (200 ml), se le añadió zinc (4,43 g, 67,8 mmol) en pequeñas porciones. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el sólido se lavó copiosamente con EtOAc. Las soluciones combinadas se concentraron para dar 5 g (80 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 235,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,76 (tiempo de ret.).

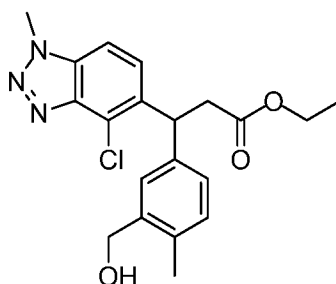
**5-Bromo-4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol**

15 A 4-bromo-3-cloro-N1-metilbenceno-1,2-diamina (5 g, 21,23 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml, 188 mmol) a 0 °C, se le añadió NaNO<sub>2</sub> (2,051 g, 29,7 mmol) en pequeñas porciones durante 20 minutos. Después de agitar 30 min adicionales, se añadieron 200 ml de agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Las aguas madre se dejaron en reposo durante 16 h y se formó un segundo lote de precipitado, que se recogió como antes. Los sólidos combinados se colocaron en columnas en EtOAc para eliminar las sales inorgánicas para dar 3,73 g (71,3 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 245,9 (M+H)<sup>+</sup>, 1,69 (tiempo de ret.).

**3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo**

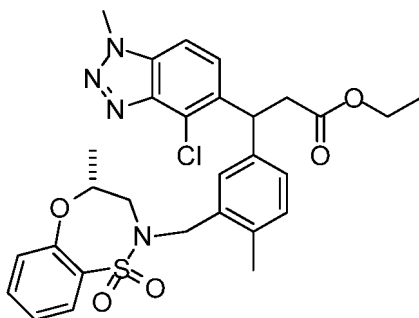
25 Una solución de 5-bromo-4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (739 mg, 3,0 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (135 mg, 0,600 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (365 mg, 1,200 mmol), DMF (3 ml), acrilato de etilo (3,93 ml, 36,0 mmol) y base de Hunig (4,19 ml, 24,00 mmol) se combinaron en un vial de microondas y se burbujeó una corriente de Ar a través de la mezcla durante 1 min y después el vial se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 130 °C a alta absorción durante 3 h. Se enfrió, se añadieron más Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,067 g, 0,30 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (183 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con una corriente de Ar y la mezcla resultante se cerró herméticamente y se calentó en el microondas durante 2 h a 130 °C. La reacción se diluyó con EtOAc (75 ml), se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y el filtrado se lavó con agua (3 x 50 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró hasta un sólido de color pardo oscuro. El producto bruto se preadsorbió en un soporte inerte y se purificó en un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 40 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de hexanos a EtOAc al 60 %/hexanos durante 35 min. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron para proporcionar 535 mg (67 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 266,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,84 (tiempo de ret.).

35 **3-(4-Cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



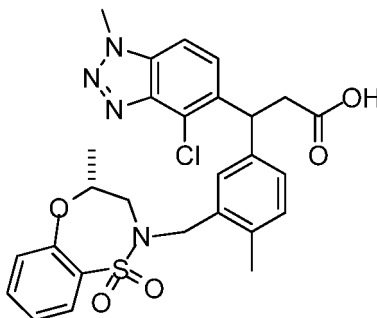
5 A 3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,8 g, 3,01 mmol) en 1,4-dioxano (20,00 ml) y agua (10 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,750 g, 4,52 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,420 ml, 3,01 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,074 g, 0,151 mmol). Se burbujeó argón a través de la reacción durante 3 min y después  
 10 la mezcla se calentó a 95 °C de temp. interna durante 1,5 h. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2 X 50 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró, se preadsorbió en un soporte inerte y el producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 40 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de hexanos a EtOAc al 100 % durante 30 min. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron para proporcionar 953 mg (82 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 388,0 390,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,85 (tiempo de ret.).

**3-(4-Cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



15 En argón, se disolvieron 3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (125 mg, 0,322 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (84 mg, 0,394 mmol) en THF (2,5 ml) y se enfrió a 4 °C en un baño de hielo y después, se añadió tributilfosfina (0,161 ml, 0,645 mmol). Se agitó 5 min y después, se añadió ADDP (163 mg, 0,645 mmol). Se agitó 10 min y después, se calentó a 23 °C y se agitó durante 3 h para proporcionar una suspensión de color pardo. Los volátiles se retiraron *al vacío* y la  
 20 reacción en bruto se preadsorbió en un soporte inerte y el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (12 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando de hexanos a EtOAc al 70 %/hexanos durante 25 min. Las fracciones deseadas se agruparon para proporcionar 180 mg (96 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 582,9 585,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,14 (tiempo de ret.).

**Ácido 3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

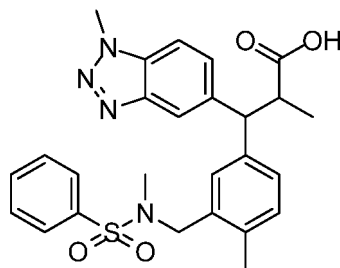


25 Se disolvió 3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (178 mg, 0,305 mmol) en THF (3 ml) y se añadió una solución de LiOH (146 mg, 6,11 mmol) disuelta en agua (3 ml). La mezcla resultante de 2 fases se diluyó con MeOH (1 ml) y se obtuvo una suspensión homogénea aunque turbia. Se agitó 1,5 h y la reacción se concentró *al vacío* y la  
 30 mezcla residual se combinó con HCl 1 M (20 ml) y EtOAc (75 ml) y el EtOAc se lavó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y NaCl acuoso

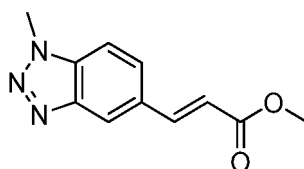
5 saturado (20 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (4 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45  $\mu\text{m}$  y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5  $\mu\text{m}/12\text{ nm}$  50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 10 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1 %) a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron *al vacío* para proporcionar 153 mg de ácido 3-(4-Cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (90 %). CL-EM  $m/z$  555,0 556,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,99 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 119

10 **Ácido metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico** 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-

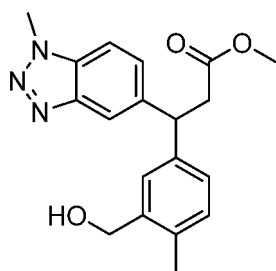


**3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-metilo**



15 A una suspensión de  $\text{KOt-Bu}$  (2,61 g, 23,27 mmol) en THF (115 ml) a 0 °C, se le añadió 2-(dimetoxi-fosforil)acetato de metilo (4,50 ml, 27,9 mmol). Después de 1 h y 15 min, se añadió 1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehído (3 g, 18,61 mmol) en pequeñas porciones durante 15 min. La solución resultante se agitó durante 1 h y 15 min adicionales. Se añadieron  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y agua para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un polvo de color naranja (3,678 g, 91 %). CL-EM  $m/z$  218 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,67 min (tiempo de ret.), pureza del 100 %.

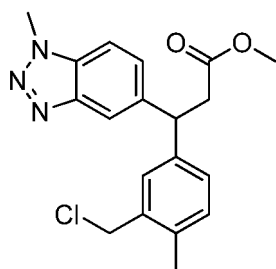
20 **3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo**



25 A una suspensión de ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (1,142 g, 6,88 mmol), 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-metilo (1 g, 4,60 mmol) y  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (0,255 g, 0,517 mmol) en agua (20,00 ml) y 1,4-dioxano (50 ml), en un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra agitadora y un condensador de reflujo, se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,276 ml, 9,21 mmol). La suspensión resultante se calentó a 95 °C y se dejó agitar durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. Después, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y eluyendo, EtOAc al 0-40 %/ $\text{DCM}$  para dar el compuesto del título (583 mg, 33,6 %). CL-EM  $m/z$  340 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,77 min (tiempo de ret.), pureza del 90 %.

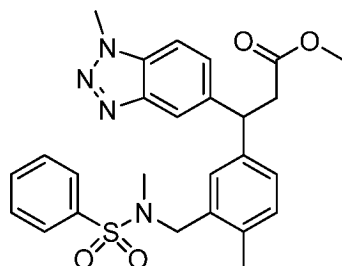
30

**3-(3-(Clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo**



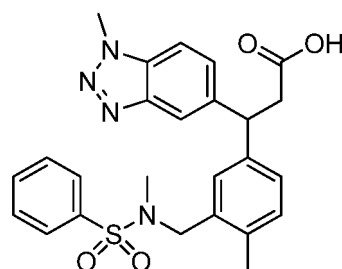
5 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (580 mg, 1,538 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2 ml, 14,35 mmol) en DCM (26 ml) a -78 °C, se le añadió gradualmente cloruro de mesilo (0,300 ml, 3,85 mmol). Después, la mezcla se calentó a 23 °C durante 1 h y se agitó durante 22 h en una atmósfera de argón. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y con salmuera (1x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo en forma de un sólido de color pardo (1,323 g, 240 %). CL-EM *m/z* 358,2, 360,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,09 min (tiempo de ret.), pureza del 79 %.

**3-(1-Metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato de metilo**



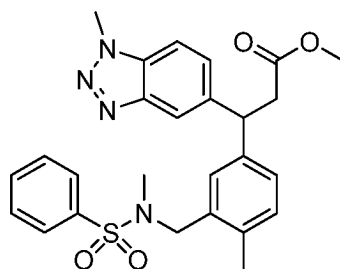
10 A una solución de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (1,3 g, 2,87 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml), se le añadieron yoduro potásico (0,238 g, 1,435 mmol), carbonato potásico (0,754 g, 5,45 mmol) y N-metilbencenosulfonamida (0,483 ml, 3,44 mmol) y la solución resultante se dejó agitar a 23 °C durante 19,5 h adicionales. Después, la temperatura se elevó a 50 °C durante un adicional de 20 h y la mezcla de reacción se enfrió a 4 °C durante ~60 h (durante el fin de semana). La reacción después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Después, las capas orgánicas combinadas se combinaron y se lavaron con agua (3x), salmuera (1x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró a presión reducida. Después, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y eluyendo, EtOAc al 0-20 %/DCM para dar el compuesto del título (323 mg, 22,85 %). CL-EM *m/z* 494 (M+H)<sup>+</sup>, 1,08 min (tiempo de ret.), pureza del 100 %.

20 **ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico**



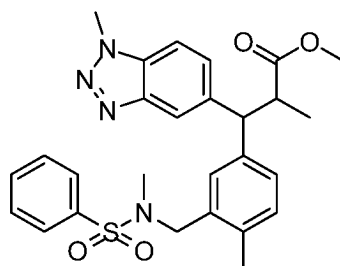
25 A una solución de 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato de metilo (0,32 g, 0,650 mmol) en THF (10 ml), MeOH (5,00 ml) y agua (5,00 ml), se le añadió LiOH (78 mg, 3,26 mmol) y este se dejó en agitación a temp. ambiente durante 23 h. Después de este tiempo, se añadió gota a gota HCl 1 N a la mezcla de reacción hasta que la mezcla fue a pH 1. La solución ácida se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco (310 mg, 100 %). CL-EM *m/z* 479 (M+H)<sup>+</sup>, 0,94 min (tiempo de ret.), pureza del 100 %.

**3-(1-Metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato de metilo**



A una solución de ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico (100 mg, 0,209 mmol) en DMF (5 ml), se le añadieron carbonato potásico (116 mg, 0,836 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de metilo (117 mg, 0,627 mmol) y esta se dejó en agitación a 23 °C durante 1 h 20 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. Después, la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. Después, el residuo se combinó con una segunda reacción descrita justo debajo para una purificación adicional. En una segunda reacción, se trató una solución de ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico (201 mg, 0,420 mmol) en DMF (11 ml) con carbonato potásico (232 mg, 1,680 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de metilo (235 mg, 1,260 mmol) y esta se dejó en agitación a 23 °C durante 40 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. Después, la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. En este momento, el residuo se combinó con el del primer experimento para la purificación. Después, los residuos resultantes se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y que eluyó, EtOAc al 0-20 %/DCM para dar el compuesto del título (143 mg, rendimiento combinado del 46 %). CL-EM *m/z* 493 (M+H)<sup>+</sup>, 1,08 min (tiempo de ret.), pureza del 100 %.

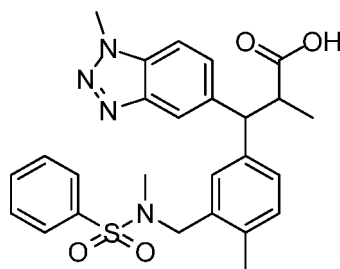
**2-Metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato de metilo**



Se añadió gota a gota n-BuLi 2 M en hexano (0,780 ml, 1,559 mmol) a una solución enfriada en un baño de hielo seco-acetona (~ -70 °C) de diisopropilamina (0,273 ml, 1,949 mmol) en THF (2 ml). Se agitó 10 min y después, el baño de hielo seco-acetona se reemplazó con un baño de hielo y se agitó durante otros 10 min para proporcionar LDA 0,52 M en THF.

Una porción de la LDA 0,52 M en THF (0,325 ml, 0,169 mmol) se añadió a THF (1 ml) y se enfrió en hielo seco-acetona a cerca de -70 °C. A esta, se le añadió gota a gota 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato de metilo (64 mg, 0,130 mmol) en THF (2 ml), enfriándose con baño de hielo seco-acetona (T interna = < -65 °C) y la solución de color amarillo claro se agitó a < -65 °C durante 30 min, el lote se reemplazó con un lote de hielo seco CH<sub>3</sub>CN (~ -40 °C) y se agitó 15 min. Después, se añadió MeI (0,162 ml, 2,60 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a 23 °C y se agitó 30 min. La reacción se interrumpió con agua (10 ml), se diluyó con EtOAc (75 ml), se diluyó adicionalmente con HCl 1 N (20 ml) y la fase orgánica resultante se lavó de nuevo con NaCl acuoso saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 61 mg de una goma de color pardo que fue una mezcla 78:22 de isómeros en base a la CLEM. Los diaestereoisómeros se separaron por HPLC preparativa. (Sunfire C18, 19x100 mm, 5 u; A= Agua + TFA al 0,1 %; B = MeCN + TFA al 0,1 %; 18 ml/min; B al 35 % a B al 65 % en 12 min) para proporcionar 20 mg (34 %) del diastereómero principal del compuesto del título como una mezcla de enantiómeros del mismo, estereoquímica relativa indefinida en el precursor C-2 y C-3 (20 mg) CL-EM *m/z* 506,9 (M+H)<sup>+</sup>, 1,08 (tiempo de ret.) y 7 mg (10 %) del diastereómero menos del compuesto del título como una mezcla de enantiómeros del mismo, estereoquímica relativa indefinida en el precursor C-2 y C-3 CL-EM *m/z* 507,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,08 (tiempo de ret.).

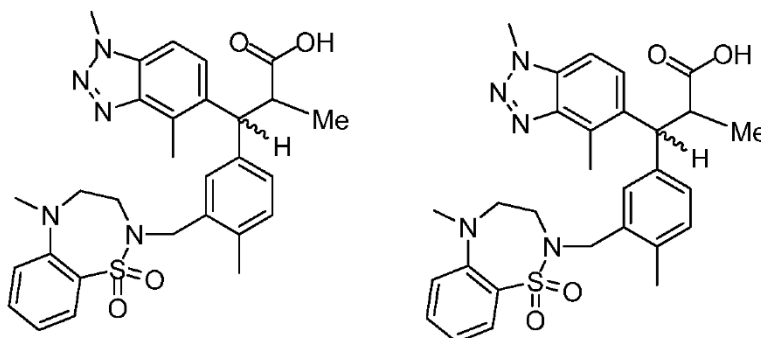
**Ácido 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico**



Se disolvió 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato (20 mg, 0,039 mmol) (un diastereómero individual como una mezcla de enantiómeros de los mismos, la estereoquímica relativa indefinida del precursor C-2 y C-3) (el producto principal de la etapa anterior) en THF (1 ml) y se añadió LiOH acuoso 1 M (0,790 ml, 0,790 mmol) para proporcionar un sistema de 2 fases. Se añadió MeOH (1 ml) formando una fase única turbia y la suspensión se agitó 3 días. El disolvente volátil se retiró y el residuo se diluyó con EtOAc (75 ml) y HCl 1 M acuoso (25 ml). El EtOAc se lavó con agua y NaCl acuoso saturado y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar 16 mg que se purificó por HPLC preparativa (Atlantics T3, 19x100 mm, 5  $\mu$ ; A = Agua+TFA al 0,1 %; B = MeCN +TFA al 0,1 %; 18 ml/min; B al 20 % a B al 65 % en 15 min) para proporcionar 11 mg del compuesto del título como un diastereómero individual que es una mezcla de enantiómeros de los mismos, la estereoquímica relativa indefinida en el precursor C-2 y C-3. CL-EM  $m/z$  493,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,00 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 120

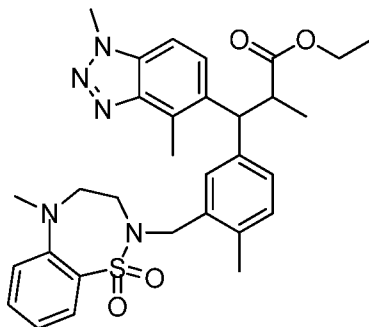
Se disolvió 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico



Diastereómero 1  
Ejemplo 121

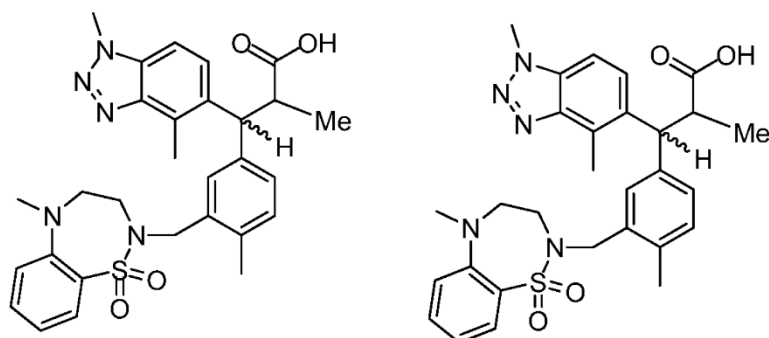
Diastereómero 2  
Ejemplo 122

3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo



Se añadió una solución n-BuLi 2 M en hexanos (1,100 ml, 2,200 mmol) a una solución enfriada en baño de hielo seco-acetona (~ -70 °C) de diisopropilamina (0,381 ml, 2,67 mmol) en THF (2 ml). La solución transparente se agitó a una temp. del baño de acetona con hielo seco durante 10 min y después se calentó en un baño de agua enfriada con hielo y se agitó durante 10 min para proporcionar LDA 0,63 M.

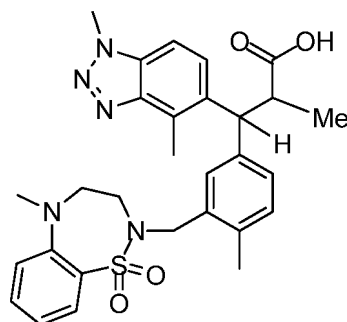
Una porción de la LDA 0,63 M (0,367 ml, 0,231 mmol) diluida con THF (1 ml) se enfrió en un baño de hielo seco-acetona y 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,178 mmol) disuelto en THF (2 ml) se añadió gota a gota ( $T < -65\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). La solución de color rojo se agitó con hielo seco-acetona enfriándose durante 30 min y después un baño de hielo seco-acetona se reemplazó con un baño de hielo seco -  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $\sim -40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y la solución de color rojo se agitó durante 15 min. Se añadió Mel (0,223 ml, 3,56 mmol) en una porción y la solución de color amarillo se calentó a  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó 15 min. Los volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con HCl acuoso 0,5 M (25 ml) y NaCl ac. saturado (25 ml), se secó  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para proporcionar 103 mg de una espuma de color pardo. El producto en bruto se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 mm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 mm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 20 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1 %) a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron *al vacío* para proporcionar 99 mg (97 %) del compuesto del título como una mezcla de isómeros. CL-EM  $m/z$  576,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 1,20 (tiempo de ret.).



Diastereómero 1  
Ejemplo 121

Diastereómero 2  
Ejemplo 122

15 **ácido** 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico



Se disolvió 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (99 mg, 0,172 mmol) en THF (3 ml) y después LiOH (82 mg, 3,44 mmol) disuelto en agua (3 ml) y se añadió MeOH (1 ml) y se obtuvo una solución transparente. Se agitó 20 h a  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después se calentó a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 6 h y se enfrió a  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó en un vial cerrado herméticamente durante 3 días. Después, la reacción se recalentó a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 6 h. El disolvente se evaporó *al vacío* y el residuo se combinó con EtOAc (75 ml) y HCl acuoso 1 M (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml) y el EtOAc combinado se lavó con agua (25 ml) y NaCl acuoso saturado (25 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se concentró para proporcionar 69 mg. El producto en bruto se disolvió en DMSO (3,5 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 mm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 mm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 20 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1 %) a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 85 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1 %) durante 10 min (0,5 ml/inyección).

#### Ejemplo 121

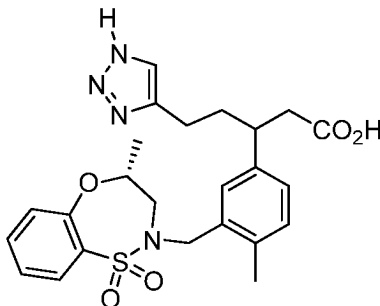
30 La primera fracción en eluir: 16 mg ((17 %) CL-EM  $m/z$  548,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,99 (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 122

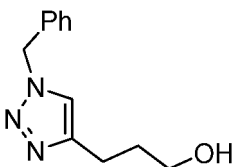
La segunda fracción en eluir: 26 mg (28 %) CL-EM  $m/z$  548,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 1,04 (tiempo de ret.).

## Ejemplo 123

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico

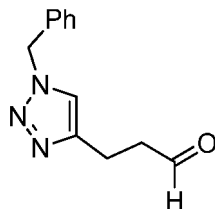


## 5 3-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol



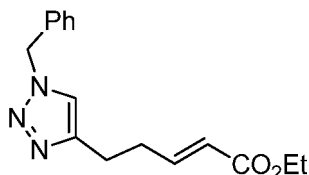
Se añadieron  $\text{CuSO}_4$  (0,60 g, 15 % mol), ascorbato sódico (1,0 g, 20 % mol) y pent-4-in-1-ol (2,32 ml, 24,97 mmol) a una solución de (azidometil)benceno (3,12 ml, 24,97 mmol) en MeOH (100 ml). La solución se agitó a 23 °C durante 2 días. Se evaporó MeOH y la mezcla se dejó diluir con EtOAc y se filtró a través de sílice. La mezcla se concentró, dando 4,8 g (88 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  218,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,59 (tiempo de ret.).

## 3-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanal



Se añadió gota a gota DMSO (2,61 ml, 36,8 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (1,61 ml, 18,41 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) a -78 °C. Después de 2 min, una solución de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (1,0 g, 4,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se añadió lentamente durante 5 min. Después de un adicional de 15 min, se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (5,14 ml, 36,8 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 5 min y después la mezcla se calentó a 23 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (40 g) con Combiflash Companion que eluyó a 40 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0-100 %/Hexano durante 25 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida dando 0,48 g (48 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  216,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,72 (tiempo de ret.).

## 5-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo

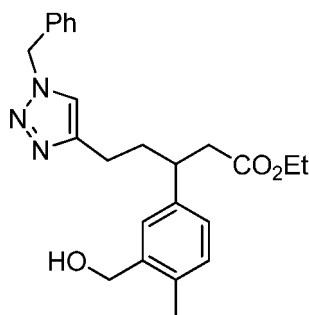


Se añadió NaH (106 mg, 2,66 mmol) a una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (325 mg, 1,45 mmol) en DCM (6 ml) en pequeñas porciones a 0 °C, la mezcla se agitó a 23 °C durante 10 min. Después, se añadió 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanal (260 mg, 1,21 mmol) a 23 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (acuoso saturado) y la solución se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0-100 %/Hexano durante 20 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida dando 0,63 g (52 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$



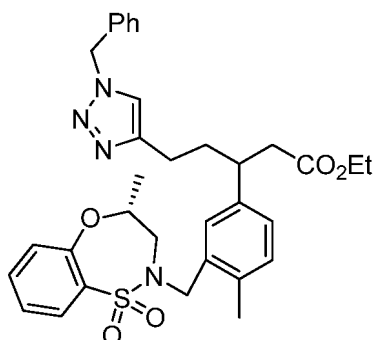
286,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,91 (tiempo de ret.).

**5-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo**



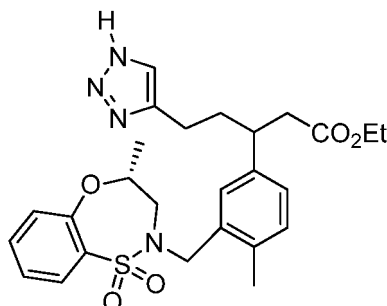
5 Se añadieron ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,24 g, 1,47 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,21 ml, 1,47 mmol) y [Rh-Cl(cod)]<sub>2</sub> (24 mg, 49 μmol) a una solución de 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (0,28 g, 0,98 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2,5 ml). La reacción se calentó en un microondas a 120 °C (alta absorción) durante 1 h, y después se calentó en un microondas a 140 °C (alta absorción) durante otras 2 h. La mezcla de reacción se concentró para conseguir eliminar la mayoría del 1,4-dioxano y se diluyó en EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice  
10 (12 g) con Combiflash Companion que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0-100 %/Hexano durante 20 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida dando 0,28 g (70 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 408,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,97 (tiempo de ret.).

**5-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo**



15 Se añadió tri-*n*-butilfosfina (0,121 ml, 0,491 mmol) a una solución de 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (100 mg, 0,26 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (54,9 mg, 0,26 mmol) y ADDP (124 mg, 0,49 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró después de 20 min y se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0-100 %/Hexano durante 25 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida dando 0,11 g (77 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 603,5 (M+H)<sup>+</sup>, 1,26 (tiempo de ret.).

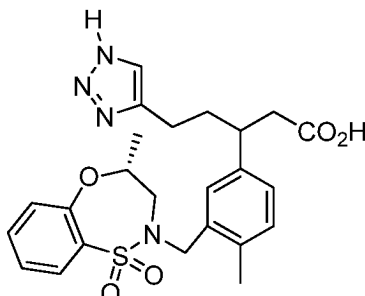
25 **3-(4-Metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo**



Se añadió Pd/C (30 mg, 0,028 mmol, 10 % en peso) a una solución de 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-

((*R*)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (113,6 mg, 0,19 mmol) en MeOH (2 ml) a 23 °C, en 1 atm de H<sub>2</sub> durante 3 días, se filtró y se concentró dando 47,8 mg (50 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 513,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,04 (tiempo de ret.).

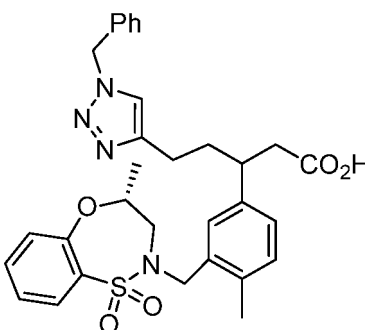
5 **Ácido 3-(4-metil-3-(((*R*)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**



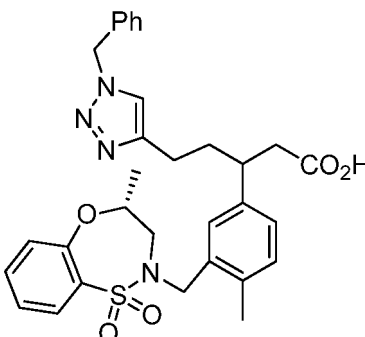
10 Se añadió LiOH (26 mg, 1,09 mmol) a una solución de 3-(4-metil-3-(((*R*)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (27,8 mg, 0,054 mmol) en THF (2,5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N, 1 ml), se concentró y se purificó por un Gilson HPLC (YMC C18 5 mm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min dando 9 mg (34 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 485,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,90 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 124**

15 **Ácido 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((*R*)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**



**Ácido 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((*R*)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**

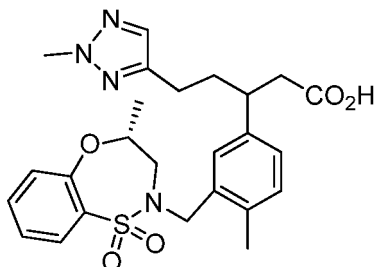


20 Se añadió LiOH (63,6 mg, 2,65 mmol) a una solución de 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((*R*)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (80 mg, 0,13 mmol) en THF (5 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C 18 h y se calentó a 50 °C durante un adicional de 12 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N, 2,65 ml), se concentró y se purificó por un Gilson HPLC (YMC C18 5 mm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min dando 42 mg (55 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 575,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,09 (tiempo de ret.).

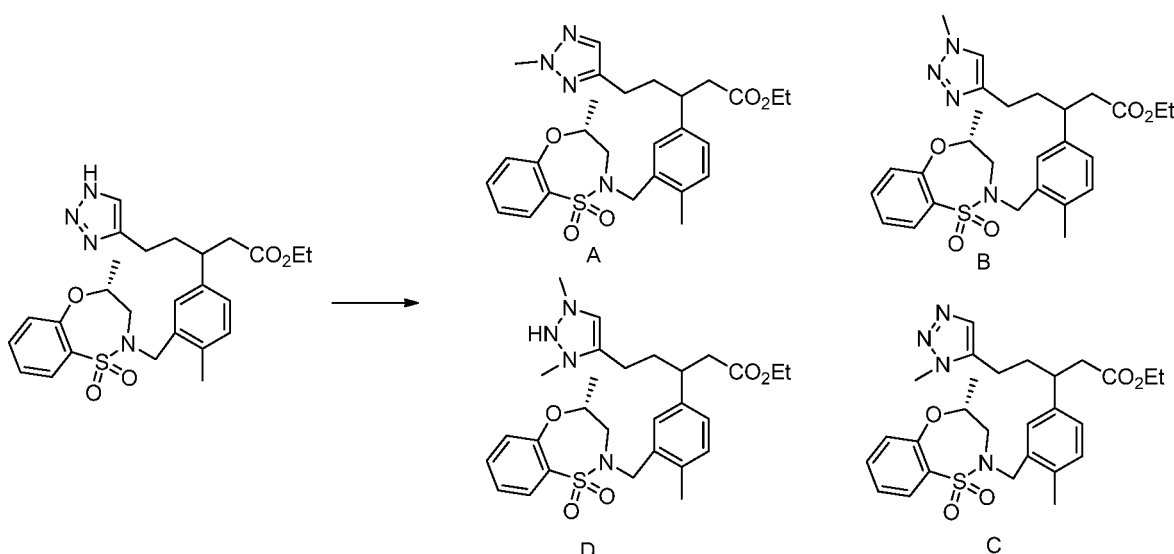
25

## Ejemplo 125

Ácido 5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



5 5-(2-Metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (A)

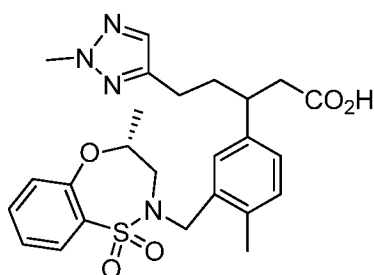


Se añadieron  $K_2CO_3$  (13,35 mg, 0,097 mmol) y yoduro de metilo (6,0  $\mu$ l, 0,097 mmol) a 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (45 mg, 0,088 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se dejó calentar a 23 °C y se agitó durante 16 h. El disolvente se evaporó, se diluyó en EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (4 g) con Combiflash Companion que eluyó a 18 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0-100%/hexano sobre 25 min. Las fracciones que contenían el producto que eluyó primero, se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida dando 11 mg (24 %) del compuesto del título (A) CL-EM  $m/z$  527,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,19 (tiempo de ret.),

Después, se obtuvieron las ulteriores fracciones que contenían una mezcla no separada de 5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (B) y 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (C) CL-EM  $m/z$  527,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,11 (tiempo de ret.);

La cromatografía sobre la misma columna se continuó, que eluyó a 18 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de MeOH al 0-20 %/DCM durante 10 min. Las fracciones del sistema más polar se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida dando 5-(1,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (D) CL-EM  $m/z$  541,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,94 (tiempo de ret.).

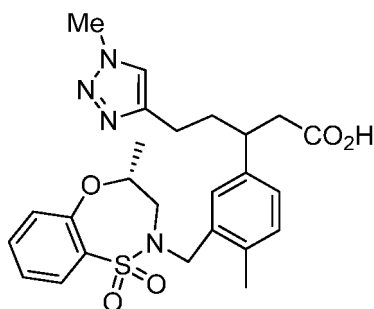
Ácido 5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



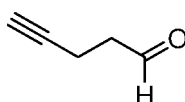
Se añadió LiOH (9,09 mg, 0,38 mmol) a una solución de 5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (10 mg, 0,019 mmol) en THF (1 ml) y H<sub>2</sub>O (0,2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 23 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N, 0,38 ml), se concentró y se purificó por un Gilson HPLC (YMC C18 5 mm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min dando 5,9 mg (63 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 499,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,01 (tiempo de ret.)

### Ejemplo 126

10 **Ácido** **5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**

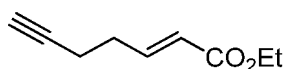


### Pent-4-inal



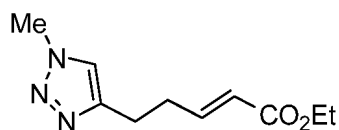
15 Se añadió gota a gota DMSO (5,58 g, 71,4 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (4,53 g, 35,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, se añadió gota a gota 3-pentin-1-ol (2,0 g, 23,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó 15 min. Se añadió Et<sub>3</sub>N (10,84 g, 107,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó un adicional de 15 min, después la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró, dando 0,6 g (31 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,54 (td, J = 7,03, 2,51 Hz, 2 H); 2,68 - 2,76 (m, 2 H); 4,72 (s, 1 H); 9,83 (s, 1 H).

### Hept-2-en-6-inoato de (E)-etilo



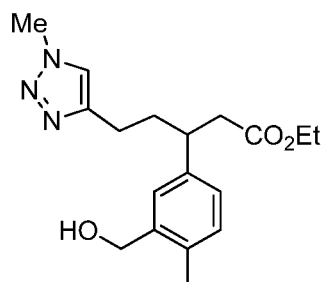
25 Se añadió NaH (1,056 g, 26,4 mmol) en pequeñas porciones a una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (3,03 ml, 14,4 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a 23 °C durante 5 min, se añadió lentamente pent-4-inal en bruto (~1 ml, 12 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 30 min. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl (acuoso saturado) y la solución se extrajo con DCM. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (12 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0-60 %/hexano durante 20 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida dando 1,32 g (72 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 153,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,82 (tiempo de ret.).

### 5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo



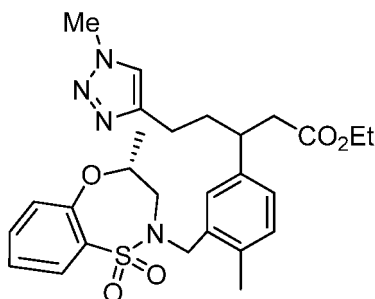
- 5 Se añadieron  $\text{NaN}_3$  (0,077 g, 1,183 mmol),  $\text{CuI}$  (0,2 mg, 1,183  $\mu\text{mol}$ ) y yoduro de metilo (0,074 ml, 1,18 mmol) a una solución de hept-2-en-6-inoato de (E)-etilo (0,2 ml, 1,18 mmol) en agua (5 ml), la mezcla se agitó a 70 °C durante 14 h. La mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de MeOH al 0-20 %/DCM durante 16 min dando 80 mg (32 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  210,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,63 (tiempo de ret.).

**3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo**



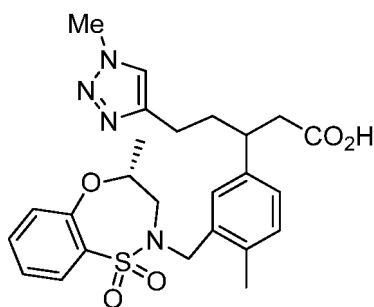
- 10 Se añadieron ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenilborónico (0,095 g, 0,57 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,08 ml, 0,57 mmol) y  $[\text{Rh}-\text{Cl}(\text{cod})_2]$  (9,43 mg, 0,019 mmol) a una solución de 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (0,08 g, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml). La reacción se calentó en un microondas a 140 °C (alta absorción) durante 4 h. La mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de MeOH al 0-20 %/DCM durante 16 min dando 0,12 g (95 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  332,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,77 (tiempo de ret.).

- 15 **5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo**



- 20 Se añadió lentamente tri-n-butilfosfina (0,089 ml, 0,36 mmol) a una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (60 mg, 0,18 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (41 mg, 0,19 mmol) y ADDP (91 mg, 0,36 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a 23 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó con cromatografía Combiflash sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0-70 %/Hexano durante 25 min dando 87 mg (91 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  527,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 1,06 (tiempo de ret.).

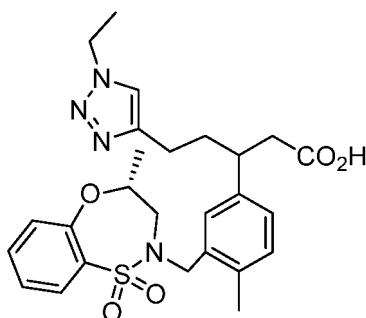
- 25 **Ácido 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**



5 Se añadió LiOH (79 mg, 3,3 mmol) a una solución de 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (87 mg, 0,17 mmol) en THF (1,5 ml) y H<sub>2</sub>O (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C 16 h. La mezcla se lavó con EtOAc y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. El extracto de fase acuosa se concentró dando 44 mg (53 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 499,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,91 (tiempo de ret.).

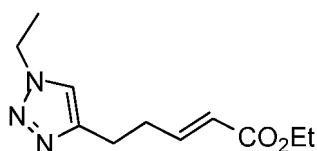
### Ejemplo 127

**Ácido** 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



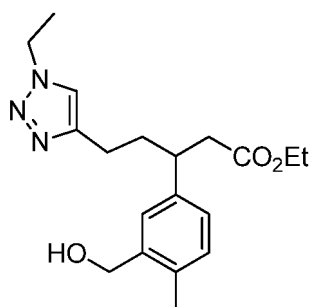
10

**5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo**



15 Se añadieron NaN<sub>3</sub> (0,085 g, 1,31 mmol), CuI (0,25 mg, 1,31 umol) y yodoetano (0,090 ml, 1,31 mmol) a una solución de hept-2-en-6-inoato de (E)-etilo (0,2 g, 1,31 mmol) en agua (5 ml), la mezcla se agitó a 70 °C durante 14 h. La mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de MeOH al 0-30 %/DCM durante 20 min dando 100 mg (34 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 224,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,65 (tiempo de ret.).

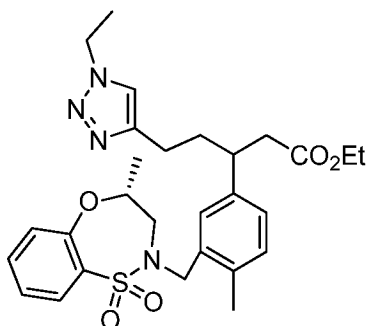
**5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo**



20 Se añadieron ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,11 g, 0,67 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,094 ml, 0,67 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (11 mg, 0,022 mmol) a una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (0,1 g, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml). La reacción se calentó en un microondas a 140 °C (alta absorción)

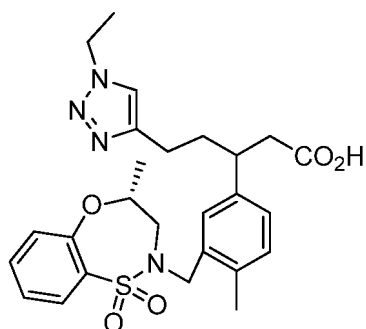
durante 4 h. La mezcla se concentró y se concentró sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de MeOH al 0-10 %/DCM durante 20 min dando 64 mg (41 %) del compuesto del título y 50 mg de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo recuperado. CL-EM  $m/z$  346,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,81 (tiempo de ret.).

5 **5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo**



10 Se añadió lentamente tri-*n*-butilfosfina (0,091 ml, 0,37 mmol) a una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (64 mg, 0,19 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (41 mg, 0,2 mmol) y ADDP (93 mg, 0,37 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a 23 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0-100 %/Hexano sobre 25 min dando 100 mg (100 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  541,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,09 (tiempo de ret.).

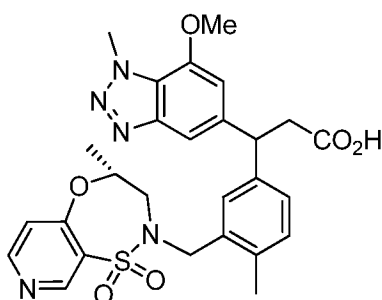
15 **Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**



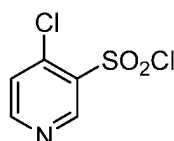
20 Se añadió LiOH (79 mg, 3,3 mmol) a una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (105 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante una noche. La mezcla se lavó con EtOAc y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc. Después de la concentración el producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 mm y se purificó en un Gilson HPLC (YMC C18 5 mm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min dando 92 mg (92 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  513,4 (M+H)<sup>+</sup>, 0,97 (tiempo de ret.).

**Ejemplo 128**

**Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

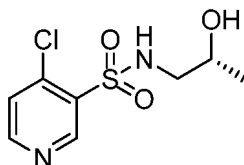


**Cloruro de 4-cloropiridin-3-sulfonilo**



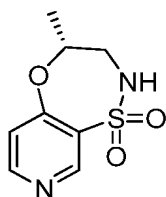
5 Se añadieron pentaclorofosforano (7,29 g, 35 mmol), tricloruro de fosforilo (1,86 ml, 20 mmol) a ácido 4-hidroxipiridin-3-sulfónico (1,75 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a 125 °C durante 1 h. La solución se dejó enfriar a 23 °C y después, se concentraron para retirar el exceso de POCl<sub>3</sub>, se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se vertió en hielo. El residuo se agitó durante 5 min y después se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sólido, la mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron dando 2,02 g (95 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 211,8 (M+H)<sup>+</sup>, 0,74 (tiempo de ret.).

10 **3-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanal**



15 Se añadieron lentamente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,36 g, 2,59 mmol) y cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (0,5 g, 2,36 mmol) a una solución de (R)-1-aminopropan-2-ol (0,2 g, 2,59 mmol) en THF (5 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron dando 0,55 g (93 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 251,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,45 (tiempo de ret.).

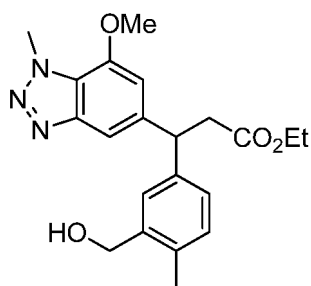
**1,1-Dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina**



20 Se añadió KO<sup>t</sup>-Bu (0,74 g, 6,57 mmol) en pequeñas porciones a una solución de (R)-4-cloro-N-(2-hidroxiopropil)piridin-3-sulfonamida (0,55 g, 2,19 mmol) en DMSO (10 ml), después se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, se acidificó con HCl (1 N) a pH ~7 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0-100 %/Hexano durante 30 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida dando 0,19 g (41 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 215,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,29 (tiempo de ret.).

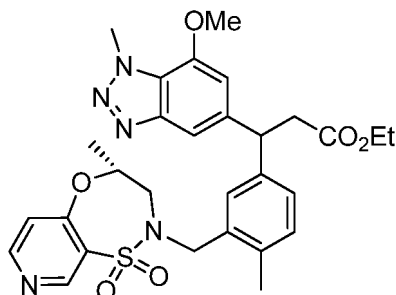
**3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**





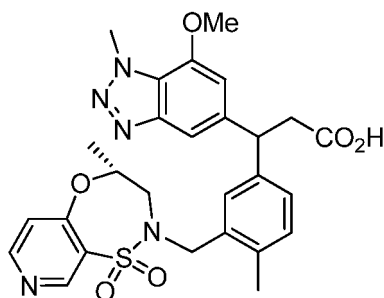
Se añadieron ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,95 g, 5,74 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,8 ml, 5,74 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,094 g, 0,19 mmol) a una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1,0 g, 3,83 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (10 ml). La reacción se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó para conseguir eliminar la mayoría del 1,4-dioxano, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (40 g) con Combiflash Companion que eluyó a 40 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0-100%/Hexano durante 35 min dando 1,07 g (73 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 384,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 (tiempo de ret.).

10 **3-(7-Metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



Se añadió tri-*n*-butilfosfina (0,13 ml, 0,52 mmol) a una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,26 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina (58,7 mg, 0,27 mmol) y ADDP (132 mg, 0,52 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a 23 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró dando el compuesto del título. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM *m/z* 580,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,08 (tiempo de ret.).

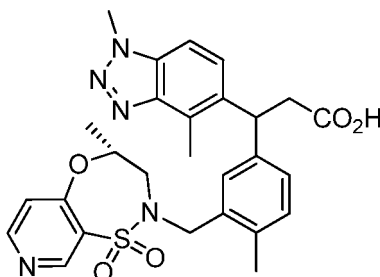
20 **Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



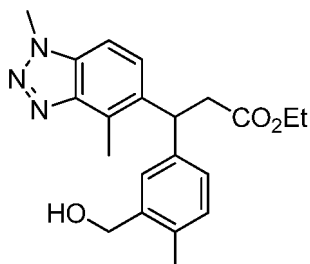
Se añadió LiOH (125 mg, 5,22 mmol) a una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (151 mg, 0,26 mmol) en THF (12,5 ml) y H<sub>2</sub>O (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 30 h. La mezcla se lavó con EtOAc y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc. Después de la concentración el producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 mm y se purificó en Gilson HPLC neutro (YMC C18 5 mm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min dando 36,8 mg (26 %, 2 etapas) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 552,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,92 (tiempo de ret.).

30 **Ejemplo 129**

**Ácido** 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



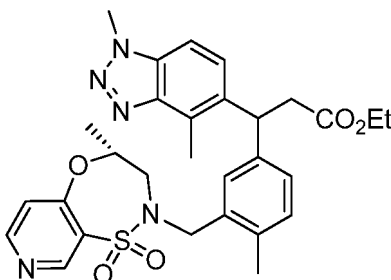
5

Se añadieron ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,51 g, 3,06 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,43 ml, 3,06 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,05 g, 0,1 mmol) a 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,50 g, 2,04 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó para conseguir eliminar la mayoría del 1,4-dioxano, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion que eluyó a 30 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de EtOAc al 0-100 %/Hexano durante 25 min dando 550 mg (73 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 368,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

10

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**

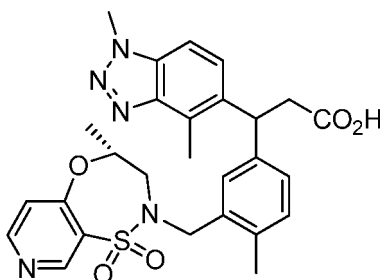
15



Se añadió tri-*n*-butilfosfina (0,13 ml, 0,54 mmol) a una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,27 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina (61,2 mg, 0,29 mmol) y ADPP (137 mg, 0,54 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró después de 20 min y la agitación se continuó a 23 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró dando el compuesto del título. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM *m/z* 564,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,06 (tiempo de ret.).

20

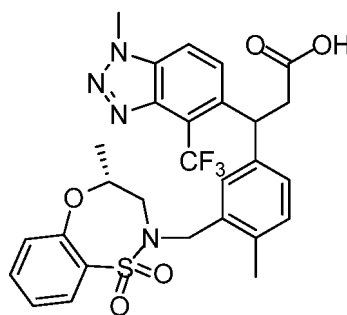
**Ácido** 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



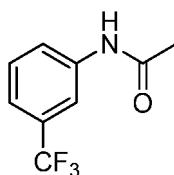
Se añadió LiOH (8,47 mg, 0,35 mmol) a una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (153 mg, 0,27 mmol) en THF (1 ml) y H<sub>2</sub>O (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 30 h. La mezcla se lavó con EtOAc y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc. Después de la concentración del extracto de fase ácida el producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 micrómetros y se purificó en un Gilson HPLC (YMC C18 5 mm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando a partir de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O durante 10 min dando 32 mg (22 %, 2 etapas) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 536,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 (tiempo de ret.).

### 10 Ejemplo 130

**ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

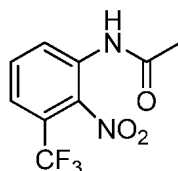


### N-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida



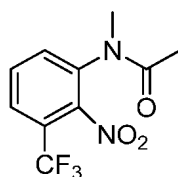
Una solución de 3-(trifluorometil)anilina (20 g, 124 mmol) en anhídrido acético (70 ml, 741 mmol) se agitó a TA durante 16 h. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar 20 g (79 %) del compuesto del título.

### N-(2-nitro-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



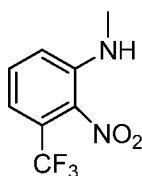
Se añadió N-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,0 g, 24,61 mmol) en pequeñas porciones al ácido nítrico fumante frío (10 ml, 224 mmol), tomado en un matraz seco de fondo redondo a -30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante otros 10 min a la misma temperatura, después se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano:EtOAc: 4:1) para dar 1,0 g (6,37 %) del compuesto del título.

### N-Metil-N-(2-nitro-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



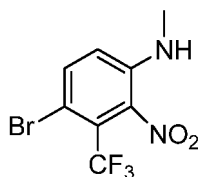
- 5 Se añadió NaH (0,484 g, 20,15 mmol) a una solución de N-(2-nitro-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,0 g, 20,15 mmol) en DMF (3 ml), NaH (0,484 g, 20,15 mmol). Después de 30 min, se añadió MeI (1,254 ml, 20,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso, y después, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a la presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 2:1) para dar 4,6 g (87 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 263,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,65 (tiempo de ret.).

#### N-Metil-2-nitro-3-(trifluorometil)anilina



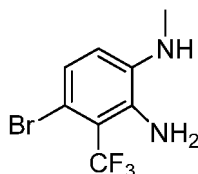
- 10 A una solución de N-metil-N-(2-nitro-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (100 mg, 0,381 mmol) en EtOH (5 ml), se le añadió una solución de NaOH (100 mg, 2,500 mmol) en 2 ml de agua. Después, la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 40 mg, (47,6 %) del compuesto del título.

#### 15 4-Bromo-N-metil-2-nitro-3-(trifluorometil)anilina



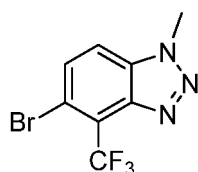
- 20 A una solución de N-metil-2-nitro-3-(trifluorometil)anilina (3,9 g, 17,72 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (3,15 g, 17,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar 4,2 g, (79 %) del compuesto del título en bruto. CL-EM *m/z* 299,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,22 (tiempo de ret.).

#### 4-Bromo-N1-metil-3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina



- 25 A una solución de 4-bromo-N-metil-2-nitro-3-(trifluorometil)anilina (14,4 g, 48,2 mmol) en AcOH (5 ml) a 0 °C, se le añadió zinc (3,15 g, 48,2 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a la presión reducida para dar 8,6 g, (66,4 %) del compuesto del título en bruto. CL-EM *m/z* 271,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,77 (tiempo de ret.).

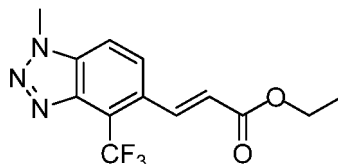
#### 5-Bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



- A 4-bromo-N1-metil-3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (8,6 g, 32,0 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (350 ml, 1400 mmol) a 0 °C,

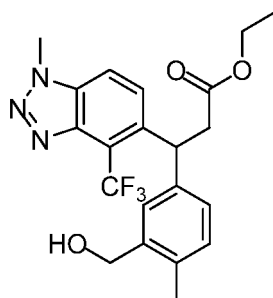
se le añadió gota a gota  $\text{NaNO}_2$  (2,205 g, 32,0 mmol) en agua (20 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla se alquilizó con amoniaco concentrado y después se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 4:1) para dar 4,2 g (42,7 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  281 (M+H)<sup>+</sup>, 1,71 (tiempo de ret.).

### 3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



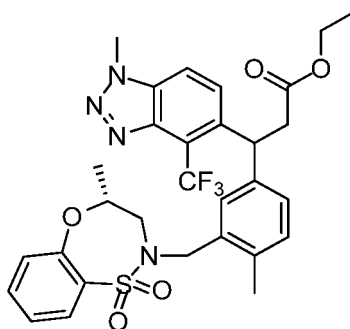
A una solución de 5-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1,00 g, 3,57 mmol) en DMF (10 ml) en un recipiente de reacción de microondas de 20 ml se le añadieron acrilato de etilo (1,425 ml, 13,06 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,199 g, 0,654 mmol) y DIPEA (1,524 ml, 8,73 mmol). La solución se lavó abundantemente con nitrógeno durante 3 min, tiempo después del cual se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,073 g, 0,325 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. Después, la reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (3X). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron con  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y que eluyó, EtOAc de 0 al 40 %/Hexano y después, MeOH al 5 %/DCM para dar el compuesto del título (0,680 g, 52 %) CL-EM  $m/z$  300 (M+H)<sup>+</sup>, 0,95 min (tiempo de ret.).

### 3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,680 g, 1,886 mmol) y ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenilborónico (0,509 g, 3,07 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) y agua (15 ml), se le añadieron  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,394 ml, 2,83 mmol) y  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (0,052 g, 0,105 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 1,5 h. Después de eso, la reacción se enfrió y se retiró la mayoría del disolvente. El residuo se diluyó con agua y se extrajo EtOAc (3 x), los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron con  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y que eluyó, EtOAc de 0 al 40 %/DCM para dar el compuesto del título (0,649 g, 80 %) CL-EM  $m/z$  422 (M+H)<sup>+</sup>, 0,95 min (tiempo de ret.).

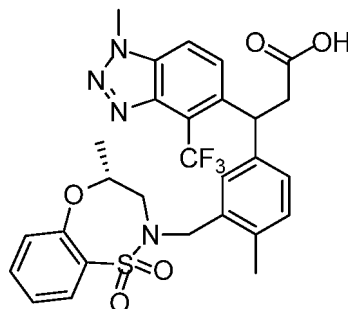
### 3-(4-Metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-il)propanoato de etilo (0,100 g, 0,237 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,061 g, 0,285 mmol) en THF seco (10 ml), a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,119 ml, 0,475 mmol). La reacción se agitó

durante 5 min y después, se añadió ADDP (0,120 g, 0,475 mmol) y se agitó a 0 °C durante 10 min y después, a TA durante 19 h. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y que eluyó, EtOAc de 0 al 50 %/Hexano para dar el compuesto del título (0,132, 90 %) CL-EM  $m/z$  422 (M+H)<sup>+</sup>, 1,22 min (tiempo de ret.).

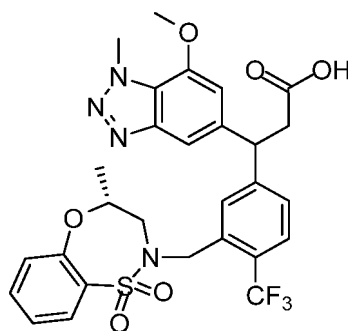
5 **ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



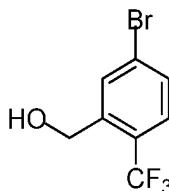
10 A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (0,132 g, 0,214 mmol) en THF (1 ml), MeOH (1,000 ml) y agua (1,000 ml), se le añadió LiOH (0,015 g, 0,642 mmol) y se agitó a TA durante 18 h. El disolvente se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2X) y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Atlantics T3 19x150 mm 5 u de columna preparatoria), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de 40 % al 65 % con CH<sub>3</sub>CN y agua durante 10 min para dar el  
15 compuesto del título (81 mg, 64 %), CL-EM  $m/z$  589 (M+H)<sup>+</sup>, 1,03 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 131**

**ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico**

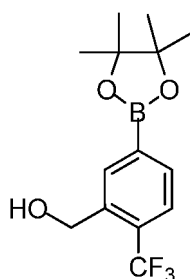


20 **(5-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol**



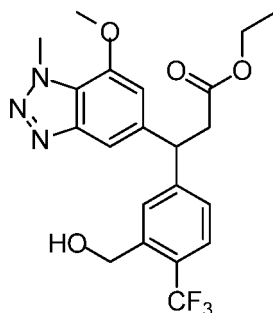
25 A una solución de ácido 5-bromo-2-(trifluorometil)benzoico (2,50 g, 9,29 mmol) en THF (25 ml) en un baño de hielo, se le añadió BH<sub>3</sub>·THF 1,7 M (24,78 ml, 37,2 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h. Después, la reacción se enfrió en un baño de hielo y BH<sub>3</sub> THF 1,0 M adicional (27,9 ml, 27,9 mmol) y se agitó durante 9 h. Después de eso, la reacción se interrumpió con MeOH y todos los disolventes se concentraron. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo agua con EtOAc (3X) y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y que eluyó, EtOAc de 0 al 3 %/DCM para dar el compuesto del título (1,20 g, 81 %) CL-EM  $m/z$  254 (M+H)<sup>+</sup>, 0,99 min (tiempo de ret.).

**(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol**



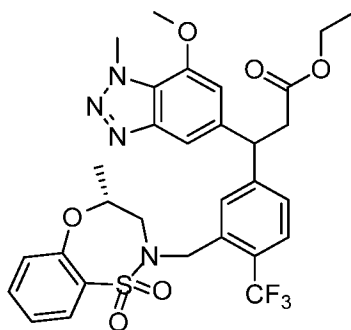
Esta reacción se dividió en 3 reacciones iguales en 3 recipientes de reacción de microondas. A una solución de (5-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol (1,918 g, 7,52 mmol) en 1,4-dioxano (34,2 ml) en un recipiente de reacción de microondas de 20 ml se le añadieron bispinacolatodiboro (2,292 g, 9,02 mmol) y acetato potásico (2,214 g, 22,56 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y después, se añadió  $(PPh_3)_2PdCl_2$  (0,317 g, 0,451 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 20 min. Las muestras combinadas se filtraron a través de una columna de Celite y se lavaron con EtOAc. Todos los disolventes se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (4X) y salmuera y se secó con  $MgSO_4$ . El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y que eluyó, EtOAc de 0 al 20 %/DCM. El producto se volvió a purificar usando Acetona de 0 l 20 %/Hexano para dar el compuesto del título (0,722 g, 31 %). El producto fue inestable a las condiciones de CLEM, por lo que la estructura se confirmó por RMN. RMN  $^1H$  (400 MHz  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,39 (s, 12 H) 1,82 (t, J = 6,40 Hz, 1 H) 4,91 (d, J = 6,02 Hz, 2 H) 7,67 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 7,78 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H).

### 3-(3-(Hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,200 g, 0,765 mmol) y (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,168 g, 0,556 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (6,25 ml), se le añadieron  $Et_3N$  (0,160 ml, 1,148 mmol) y  $[RhCl(cod)]_2$  (0,019 g, 0,038 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. En este momento, se añadió (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,062 g, 0,205 mmol) adicional, y se calentó durante un adicional de 2 h. El disolvente se concentró y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron con  $MgSO_4$ . El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y que eluyó, EtOAc de 0 al 40 %/DCM para dar el compuesto del título (1,23 g, 28 %) CL-EM m/z 438 (M+H) $^+$ , 1,02 min (tiempo de ret.).

### 3-(7-Metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo

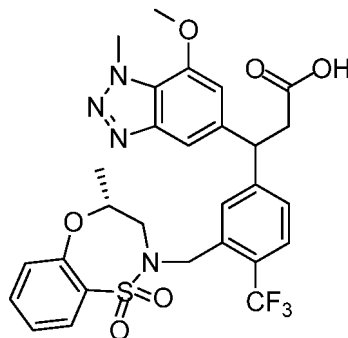


A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (0,123 g, 0,217 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,055 g, 0,260 mmol) en THF seco (10 ml), a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,108 ml, 0,433 mmol). La reacción se

agitó durante 5 min y después, se añadió ADDP (0,109 g, 0,433 mmol) y se agitó a 0 °C durante 10 min y después a TA durante 2 h. Después, se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de eso, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una porción adicional de tributilfosfina (0,108 ml, 0,433 mmol) y se agitó a TA durante 18 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una porción adicional de tributilfosfina (0,054 ml, 0,217 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadieron

5 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepina (9,23 mg, 0,043 mmol) y ADDP (0,055 g, 0,217 mmol) y se agitaron durante 5 h. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un Isco Combiflash Rf y que eluyó, EtOAc de 0 al 50 %/Hexano y se volvió a purificar, que eluyó, EtOAc de 0 al 10 %/DCM para dar el compuesto del título (0,080 g, 47 %) CL-EM  $m/z$  633 (M+H)<sup>+</sup>, 1,22 min (tiempo de ret.).

10 **ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico**

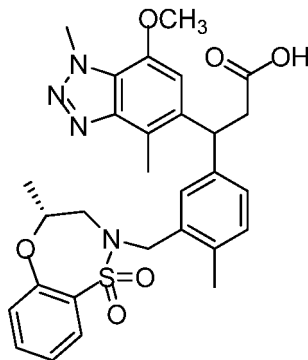


A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (0,080 g, 0,102 mmol) en THF (1 ml), MeOH (1,000 ml) y agua (1,000 ml), se le añadió LiOH (7,36 mg, 0,307 mmol) y se agitó a TA durante 5 h. El disolvente se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2X) y salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Atlantics T3 19x150 mm 5 u de columna preparatoria), que eluyó a 18 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de 40 % al 70 % con CH<sub>3</sub>CN y agua durante

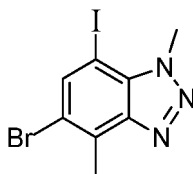
15 10 min para dar el compuesto del título (41 mg, 62 %), CL-EM  $m/z$  605 (M+H)<sup>+</sup>, 1,11 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 132

**Ácido 3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



25 **5-Bromo-7-yodo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol**



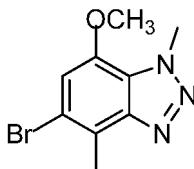
Se suspendió NaIO<sub>4</sub> (0,378 g, 1,769 mmol) en una mezcla agitada de AcOH (2 ml) con Ac<sub>2</sub>O (2,98 ml, 31,5 mmol) enfriada a 5-10 °C. Se añadió gota a gota, muy lentamente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1,792 ml, 33,6 mmol). Después, se añadió 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1 g, 4,42 mmol) y la agitación se continuó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo que contenía el Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> previamente disuelto. Después de 15 min, el

30



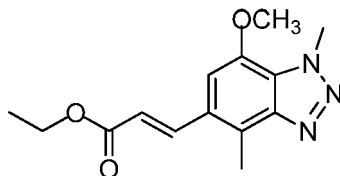
precipitado recogido se trató con EtOAc y una solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 40 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de hexanos al 100 % a EtOAc al 80 %/hexanos durante 35 min) para dar 286 mg (18,34 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 351,9, 353,9 (M+H)<sup>+</sup>, 1,03 (tiempo de ret.).

5 **5-Bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol**



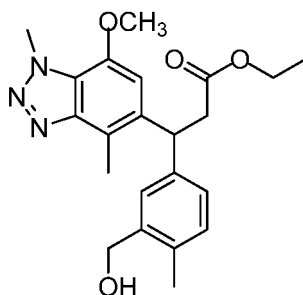
10 A una solución de 5-bromo-7-yodo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (286 mg, 0,813 mmol) en MeOH (5 ml) a TA, se le añadieron yoduro de cobre (I) (77 mg, 0,406 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (530 mg, 1,625 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 40 min. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (12 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de hexanos al 100 % a EtOAc al 80 %/hexanos durante 35 min) para dar 68 mg (32,7 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 256,1, 258,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,91 (tiempo de ret.).

**3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo**



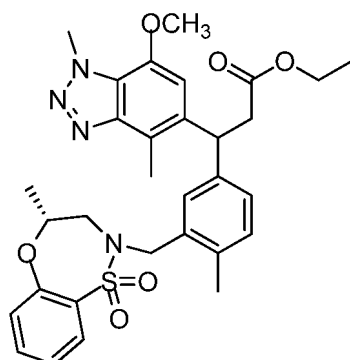
15 A una solución de 5-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (88 mg, 0,344 mmol) en DMF (1 ml), se le añadieron acrilato de etilo (206 mg, 2,062 mmol), DIPEA (0,240 ml, 1,374 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (11,57 mg, 0,052 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 110 °C durante 1 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 40 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de hexanos al 100 % a EtOAc al 80 %/hexanos durante 35 min) para dar 90 mg (95 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 276,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,93 (tiempo de ret.).

**3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



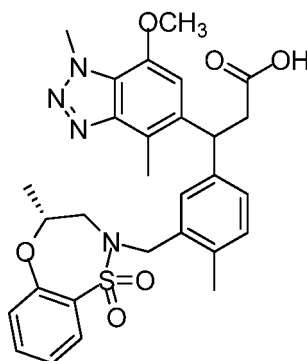
25 A una suspensión de 3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (90 mg, 0,327 mmol), ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenilborónico (65,1 mg, 0,392 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (16,12 mg, 0,033 mmol) a TA en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (1,000 ml), se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,137 ml, 0,981 mmol). La suspensión resultante se calentó a 95 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (12 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de hexanos al 100 % a EtOAc al 80 %/hexanos durante 35 min) para dar 90 mg (69,3 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 398,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,94 (tiempo de ret.).

**3-(7-Metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-il)propanoato de metilo (43 mg, 0,112 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (26,3 mg, 0,123 mmol), ADDP (56,6 mg, 0,224 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,056 ml, 0,224 mmol). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la agitación se continuó a TA durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (12 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de hexanos al 100 % a EtOAc al 80 %/hexanos durante 35 min) para dar 53 mg (71,8 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  593,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,14 (tiempo de ret.).

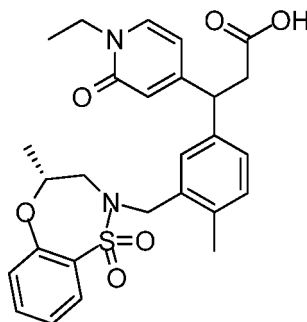
10 **Ácido 3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



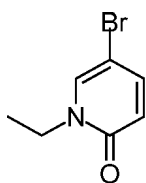
15 A una solución de 3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (53 mg, 0,089 mmol) en MeOH (1 ml), se le añadió NaOH (35,8 mg, 0,894 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, el producto en bruto se enfrió a TA. Se añadió HCl (1 N) hasta pH=1. El sólido se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa en condición neutra para conseguir 23,4 mg (45,5 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  565,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,02 (tiempo de ret.).

### Ejemplo 133

20 **Ácido 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

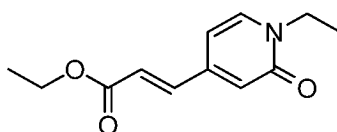


### 5-Bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona



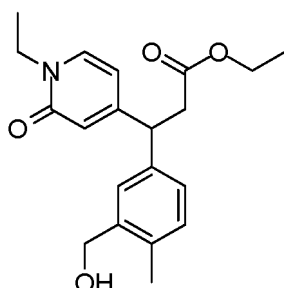
5 A una solución de 5-bromo-2-metoxipiridina (600 mg, 3,19 mmol) en DMF (10 ml), se le añadieron yodoetano (747 mg, 4,79 mmol) y  $K_2CO_3$  (1323 mg, 9,57 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. Después, el disolvente se evaporó. Se añadieron 20 ml de agua al residuo, después se ajustó a pH=8. A EtOAc (3x30 ml) se le extrajo la capa de agua. La capa orgánica combinada, se secó con  $Mg_2SO_4$  y se concentró para conseguir el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 40 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de  $CH_2Cl_2$  al 100 % a MeOH al 80 %/ $CH_2CH_2$  durante 35 min) para dar 300 mg (46,5 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  202,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,61 (tiempo de ret.).

### 3-(1-Etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo



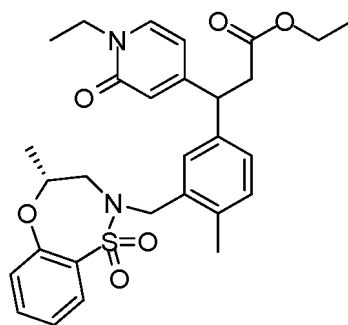
10 A una solución de 4-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona (285 mg, 1,411 mmol) en DMF (20 ml), se le añadieron acrilato de etilo (847 mg, 8,46 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (129 mg, 0,423 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (729 mg, 5,64 mmol) y  $Pd(OAc)_2$  (47,5 mg, 0,212 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 2 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 40 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de  $CH_2Cl_2$  al 100 % a MeOH al 80 %/ $CH_2Cl_2$  durante 35 min) para dar 208 mg (66,6 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  221,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,71 (tiempo de ret.).

### 3-(1-Etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



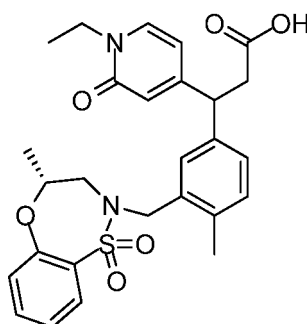
20 A una solución de 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (100 mg, 0,452 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (4,5 ml) y agua (1,5 ml), se le añadieron ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (90 mg, 0,542 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,189 ml, 1,356 mmol) y  $[RhCl(cod)]_2$  (22,29 mg, 0,045 mmol). Después, se calentó en un microondas a 150 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (12 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de  $CH_2Cl_2$  al 100 % a MeOH al 80 %/ $CH_2Cl_2$  durante 35 min) para dar 88,5 mg (57 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  344,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,78 (tiempo de ret.).

### 3-(1-Etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo



5 A una solución de 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (86,5 mg, 0,263 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C, se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (88 mg, 0,289 mmol) y ADDP (133 mg, 0,525 mmol). Después, se añadió tributilfosfina (106 mg, 0,525 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (12 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100 % a MeOH al 80 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 35 min) para dar 56 mg (39,6 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 539,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,05 (tiempo de ret.).

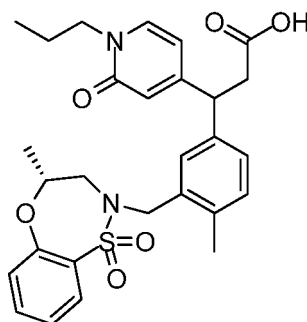
10 **Ácido 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



15 A una solución de 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (56 mg, 0,104 mmol) en MeOH (1 ml) y agua (0,1 ml), se le añadió LiOH (24,90 mg, 1,040 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Se añadió HCl (1 N) hasta pH=1. El sólido se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa en condición neutra para conseguir 40 mg (75 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 511,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,91 (tiempo de ret.).

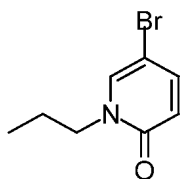
#### Ejemplo 134

**Ácido 3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico**



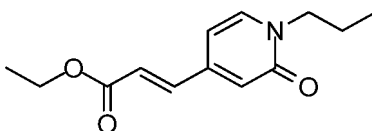
20

**5-Bromo-1-propilpiridin-2(1H)-ona**



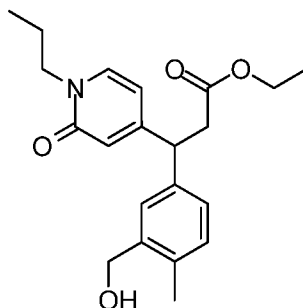
5 A una solución de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (600 mg, 3,45 mmol) en DMF (10 ml), se le añadieron  $K_2CO_3$  (1906 mg, 13,79 mmol) y 1-yodopropano (879 mg, 5,17 mmol). Después, la reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 40 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de  $CH_2Cl_2$  al 100 % a MeOH al 80 %/ $CH_2Cl_2$  durante 35 min) para dar 600 mg (83 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  216,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,68 (tiempo de ret.).

### 3-(2-Oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo



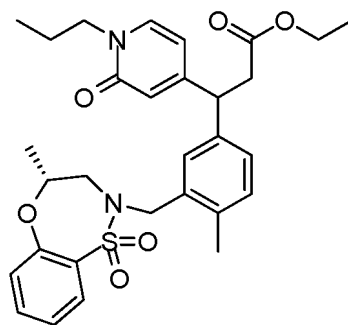
10 A una solución de 4-bromo-1-propilpiridin-2(1H)-ona (620 mg, 2,87 mmol) en DMF (20 ml), se le añadieron acrilato de etilo (1724 mg, 17,22 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (262 mg, 0,861 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1483 mg, 11,48 mmol) y  $Pd(OAc)_2$  (97 mg, 0,430 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 2 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 40 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de  $CH_2Cl_2$  al 100 % a MeOH al 80 %/ $CH_2Cl_2$  durante 35 min) para dar 532 mg (79 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  235,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,77 (tiempo de ret.).

### 3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo



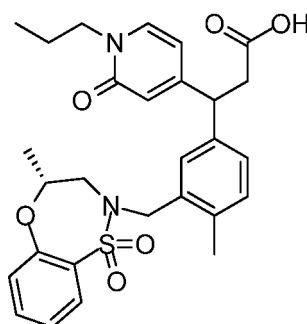
20 A una solución de 3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (150 mg, 0,638 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (4,5 ml) y agua (1,5 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (127 mg, 0,765 mmol),  $Et_3N$  (194 mg, 1,913 mmol) y  $[RhCl(cod)]_2$  (31,4 mg, 0,064 mmol). Después, se calentó en un microondas a 150 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (12 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de  $CH_2Cl_2$  al 100 % a MeOH al 80 %/ $CH_2Cl_2$  durante 35 min) para dar 107 mg (47 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  358,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,82 (tiempo de ret.).

### 3-(4-Metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de metilo



5 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de metilo (107 mg, 0,312 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C, se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (104 mg, 0,343 mmol) y ADDP (157 mg, 0,623 mmol). Después, se añadió tributilfosfina (126 mg, 0,623 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (12 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100 % a MeOH al 80 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 35 min) para dar 160 mg (93 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 553,5 (M+H)<sup>+</sup>, 1,10 (tiempo de ret.).

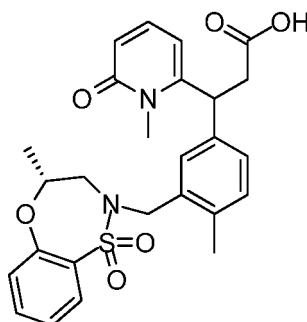
10 **Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico**



15 A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (160 mg, 0,289 mmol) en MeOH (1 ml) y agua (0,1 ml), se le añadió LiOH (69,3 mg, 2,89 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Se añadió HCl (1 N) hasta pH=1. El sólido se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa en condición neutra para conseguir 31,8 mg (20,94 %) del compuesto del título. CL-EM *m/z* 525,4 (M+H)<sup>+</sup>, 0,95 (tiempo de ret.).

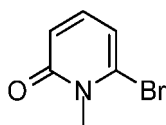
### Ejemplo 135

**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoico**



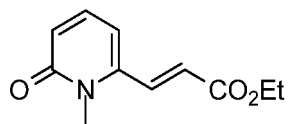
20

**6-Bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona**



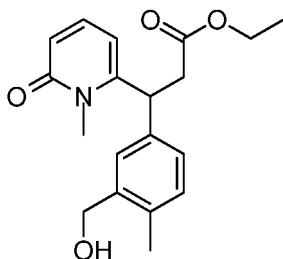
5 A una solución de 6-bromopiridin-2(1H)-ona (500 mg, 2,87 mmol) en DMF (10 ml), se le añadieron  $K_2CO_3$  (1191 mg, 8,62 mmol) y MeI (612 mg, 4,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 40 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de  $CH_2Cl_2$  al 100 % a MeOH al 80 %/ $CH_2Cl_2$  durante 35 min) para dar 280 mg (51,8 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  188,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,54 (tiempo de ret.).

### 3-(1-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)acrilato de (E)-etilo



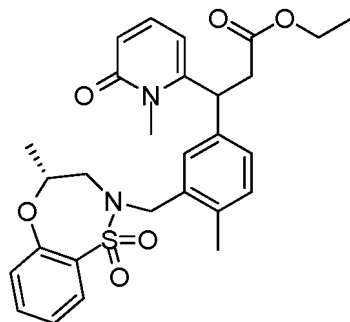
10 A una solución de 6-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (280 mg, 1,489 mmol) en DMF (10 ml), se le añadieron tri-*o*-tolilfosfina (136 mg, 0,447 mmol), acrilato de etilo (895 mg, 8,94 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (770 mg, 5,96 mmol). Después, se añadió  $Pd(OAc)_2$  (50,2 mg, 0,223 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 4 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 40 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de  $CH_2Cl_2$  al 100 % a MeOH al 80 %/ $CH_2Cl_2$  durante 35 min) para dar 96 mg (31,1 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  208,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,62 (tiempo de ret.).

### 3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoato de etilo



20 A una solución de 3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)acrilato de (E)-etilo (95 mg, 0,458 mmol) en 1,4-dioxano (4,5 ml) y agua (1,5 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (91 mg, 0,550 mmol) y  $[RhCl(cod)]_2$  (22,60 mg, 0,046 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (12 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de  $CH_2Cl_2$  al 100 % a MeOH al 80 %/ $CH_2Cl_2$  durante 35 min) para dar 130 mg (86 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  330,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,75 (tiempo de ret.).

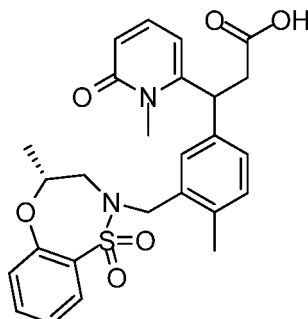
### 3-(4-Metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoato de etilo



30 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoato de metilo (95 mg, 0,301 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C, se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (101 mg, 0,331 mmol) y ADDP (152 mg, 0,602 mmol). Después, se añadió tributilfosfina (122 mg, 0,602 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (12 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 20 ml/min con un gradiente ejecutando a partir de  $CH_2Cl_2$  al 100 % a MeOH al 80 %/ $CH_2Cl_2$

durante 35 min) para dar 150 mg (95 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  525,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,02 (tiempo de ret.).

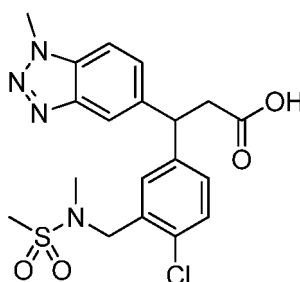
**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoico**



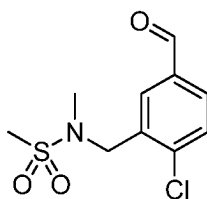
- 5 A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoato de etilo (95 mg, 0,181 mmol) en MeOH (2 ml) a 0 °C, se le añadió LiOH (4,34 mg, 0,181 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 1,5 h. Se añadió HCl (1 N) hasta pH=1. El sólido se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa en condición neutra para conseguir 31,8 mg (20,94 %) del compuesto del título. CL-EM  $m/z$  497,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 (tiempo de ret.).

#### 10 Ejemplo 136

**ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metilmetanosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico**

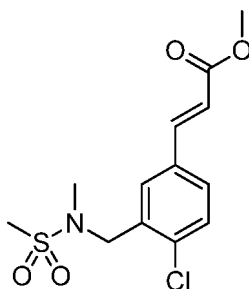


**N-(2-Cloro-5-formil-bencil)-N-metil-metanosulfonamida**



- 15 Una mezcla de 4-cloro-3-(bromometil)benzaldehído (0,25 g, 1,07 mmol), N-metilmetanosulfonamida (0,129 g, 1,18 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,163 g, 1,18 mmol) en MeCN se agitaron a TA en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y la concentración a sequedad proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (0,247 g, 88 %), usado sin purificación adicional. CLEM (M+18)<sup>+</sup> 279, TR 1,15 min.

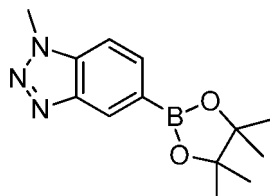
- 20 **Éster metílico del ácido (E)-3-(4-cloro-3-[(metanosulfonyl-metil-amino)-metil]-fenil)-acrílico**





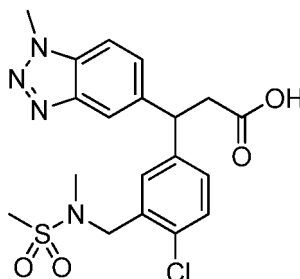
Una solución agitada de t-BuOK (0,212 g, 1,89 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con fosfonoacetato de trimetilo (0,403 g, 2,17 mmol). Después de 30 min, se añadió una solución de N-(2-Cloro-5-formilbencil)-N-metil-metanosulfonamida (0,247 g, 0,94 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 3 h, después se trató con NH<sub>4</sub>Cl (ac., sat.), se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y la concentración a sequedad seguido de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (DCM al 100 %) dio el producto en forma de un sólido incoloro (0,277 g, 92 %). CLEM (M+18)<sup>+</sup> 335/337(Cl), TR 1,30 min.

#### 1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzotriazol



Una mezcla agitada de 5-bromo-1-metilbenzotriazol (preparado de acuerdo con PCT Int. Appl., 2012119046; 1,28 g, 6,04 mmol), bispinacolatodiboro (1,69 g, 6,04 mmol), KOAc (1,18 g, 12,08 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,221 g, 0,30 mmol) en dioxano se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 10 min y después se calentó a 90 °C durante 5 h. Después de enfriar la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0-40 %/petróleo) para dar el producto (1,21 g, 72 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> 260, TR 1,30 min.

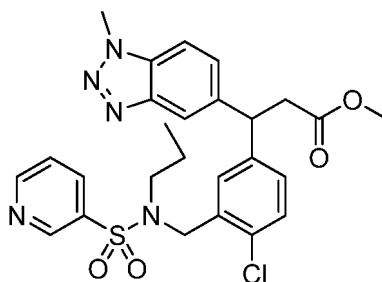
#### ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metilmetanosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico



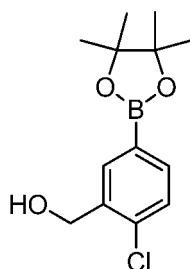
Una mezcla agitada de éster metílico del ácido (E)-3-{4-cloro-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-fenil}-acrílico (0,117 g, 0,37 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzotriazol (0,191 g, 0,74 mmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,009 g, 0,02 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,056 g, 0,55 mmol), 1,4-dioxano (0,18 ml) y agua (1,23 ml) se calentó en un vial reactivo a 95 °C durante 18 h. Se añadió LiOH (1 M, 2 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se trató con ácido cítrico (5 %, ac.) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>:IPA (3:1, x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación por HPLC preparativa (Agilent, procedimiento de ácido fórmico y Agilent TFA) dio el producto en forma de un aceite incoloro (0,028 g, 17 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> 437/439(Cl), TR 0,99 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Me-d<sub>3</sub>-OD): 7,92 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,56-7,46 (2H, m), 7,37 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 4,75 (1H, t), 4,44 (2H, s), 4,31 (3H, s), 3,18 (2H, d), 2,92 (3H, s), 2,76 (3H, s).

#### Ejemplo 137

3-{4-Cloro-3-[(N-propilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoato de metilo

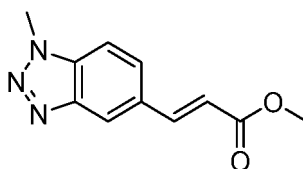


#### [2-Cloro-5-(3,3,4,4-tetrametil-borolan-1-il)-fenil]-metanol



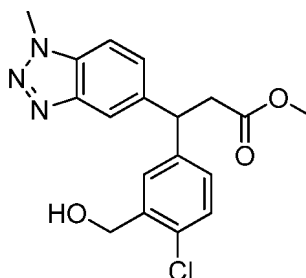
Una mezcla agitada de alcohol de 5-bromo-2-clorobencilo (4,10 g, 18,0 mmol), bispinacolatodiboro (5,53 g, 21,6 mmol) y KOAc (7,05 g, 71,8 mmol) en dioxano se desgasificó con N<sub>2</sub>, se trató con (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (0,756 g, 1,08 mmol) y se calentó a reflujo durante 2,5 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM al 50 %/petróleo) para producir un sólido incoloro (3,5 g, 73 %). Se aisló una fracción adicional de material ligeramente menos puro como un aceite de color amarillo (1,0 g, 12 %). CLEM (M+18)<sup>+</sup> 286/288(Cl), TR 1,38 min.

#### Éster metílico del ácido (E)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-acrílico



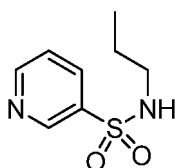
Una solución agitada de t-BuOK (2,10 g, 18,6 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con fosfonoacetato de trimetilo (4,30 g, 23,3 mmol). Después de 30 min, se añadió 1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído (2,50 g, 15,5 mmol) lentamente en porciones. Después de 1 h, la mezcla se trató con NH<sub>4</sub>Cl (ac., sat.), se diluyó con agua y después se extrajo con n-heptano (x 3), dando como resultado un precipitado que se aisló por filtración. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad, dando un sólido de color beis que se lavó con tolueno y se secó al vacío. Este material se combinó con el precipitado anterior para dar el producto en forma de un sólido de color beis (3,1 g, 92 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> 218, TR 1,12 min.

#### Éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-hidroximetil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico



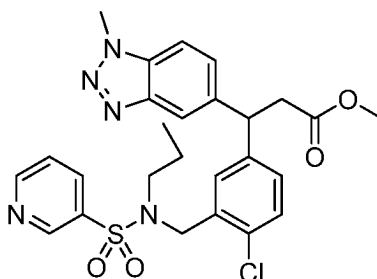
Una mezcla agitada de [2-cloro-5-(3,3,4,4-tetrametil-borolan-1-il)-fenil]-metanol (0,927 g, 3,45 mmol), éster metílico del ácido (E)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-acrílico (0,500 g, 2,30 mmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,057 g, 0,12 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,349 g, 3,45 mmol), 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (7,7 ml) se calentó a 95 °C durante 6 h. Se añadieron [2-cloro-5-(3,3,4,4-tetrametil-borolan-1-il)-fenil]-metanol (0,5 equiv.) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,050 g, 0,10 mmol) adicionales y la mezcla se calentó de nuevo durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>:IPA (3:1, x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se recogió en MeOH y la solución se trató con 2 gotas de HCl conc., después se agitó a reflujo durante 4 h. La concentración a sequedad seguido de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (DCM al 100 %) dio el producto en forma de un sólido de color blanco (0,560 g, 68 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> 360/362(Cl), TR 1,18 min.

#### Propilamida del ácido piridin-3-sulfónico



5 Una solución agitada de clorhidrato de cloruro de 3-piridilsulfonilo (0,240 g, 1,12 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,217 g, 1,68 mmol) en DCM (4 ml) a 4 °C se trató con n-propilamina (0,166 g, 2,80 mmol). Después de 3 h la reacción se diluyó con  $NaHCO_3$  (ac., sat.) y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron a sequedad dando un aceite de color amarillo (0,217 g, 97 %). CLEM MH+ 201, (M-H)- 199, TR 0,95 min.

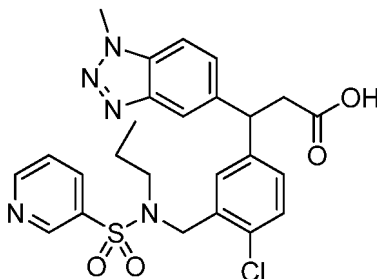
**3-{4-Cloro-3-[(N-propilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoato de metilo**



10 Una solución agitada de éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-hidroximetil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,250 g, 0,69 mmol), propilamida del ácido piridin-3-sulfónico (0,139 g, 0,69 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,354 g, 1,39 mmol) en THF (2 ml) a 4 °C en atmósfera de  $N_2$ , se trató con tri-n-butilfosfina (0,284 g, 1,39 mmol). Se formó una suspensión espesa y la mezcla se diluyó con THF (4 ml), después se calentó a TA. Después de 16 h la mezcla se enfrió a 4 °C y se trató con 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,354 g, 1,39 mmol) y tri-n-butilfosfina (0,284 g, 1,39 mmol) adicionales. Después de un adicional de 6 h a TA la mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice mediante elución de gradiente (DCM al 100 % a EtOAc al 40 % en DCM) seguido por HPLC preparativa dando el producto en forma de un sólido incoloro (0,040 g, 11 %). CLEM MH+ 542/544(Cl), TR 1,38 min. RMN  $^1H$  (400 MHz, Me-d $_3$ -OD): 8,94 (1H, s), 8,78 (1H, d), 8,19 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,32-7,25 (2H, m), 4,73 (1H, t), 4,51 (2H, s), 4,32 (3H, s), 3,61 (3H, s), 3,20 (2H, dd), 3,17-3,08 (2H, m), 1,35-1,27 (2H, m), 0,66 (3H, t).

**Ejemplo 138**

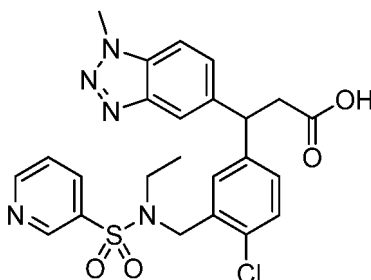
**ácido 3-{4-cloro-3-[(N-propilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico**



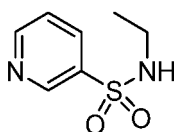
25 Una solución de 3-{4-cloro-3-[(N-propilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoato de metilo (0,10 g, 0,18 mmol) en MeOH (6 ml) se trató con LiOH (1 M, ac., 4 ml) y se agitó durante una noche a TA. La solución se diluyó con agua, se ajustó a pH 4-5 y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante un cartucho de sílice phenomenix. La CL/EM mostró insuficiente pureza: el residuo se recogió en EtOAc y se extrajo en NaOH (x2, 2 M). Las capas acuosas combinadas se lavaron con EtOAc, después se acidificó con ácido cítrico (pH ~4-5). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (x3) y estas capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el producto en forma de un sólido incoloro (0,019 g, 20 %). CLEM (M+H) $^+$  528/530(Cl), TR 1,09 min. RMN  $^1H$  (400 MHz, Me-d $_3$ -OD): 8,93 (1H, s), 8,77 (1H, d), 8,20-8,15 (1H, m), 7,90 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,44-7,39 (1H, m), 7,29 (2H, s), 4,70 (1H, t), 4,51 (2H, s), 4,32 (3H, s), 3,18-3,09 (4H, m), 1,35-1,28 (2H, m), 0,65 (3H, t).

**Ejemplo 139**

**ácido 3-{4-cloro-3-[(N-etilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico**



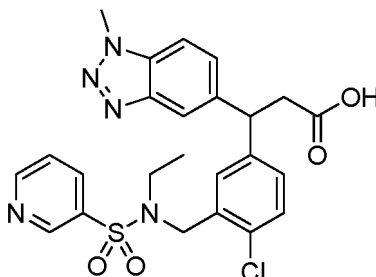
**Etilamida del ácido piridin-3-sulfónico**



5

Se preparó usando un procedimiento análogo a propilamida del ácido piridin-3-sulfónico, usando clorhidrato de cloruro de 3-piridilsulfonilo (0,300 g, 1,40 mmol),  $iPr_2NEt$  (0,217 g, 1,68 mmol), etilamina (2 M en THF, 1,40 ml, 2,8 mmol) y DCM (4 ml), para dar un aceite de color amarillo (0,161 g, 62 %). CLEM M-H 185, TR 0,58 min.

**ácido 3-{4-cloro-3-[(N-etilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico**



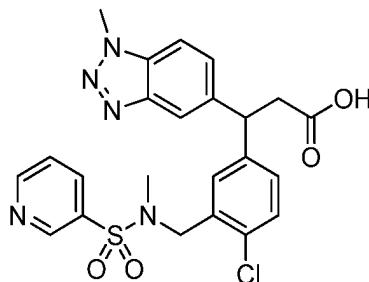
10

Se preparó a partir de éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-hidroxi-metil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,250 g, 0,69 mmol) y etilamida del ácido piridin-3-sulfónico (0,129 g, 0,69 mmol), usando un procedimiento análogo a ácido 3-{4-cloro-3-[(N-propilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico, para dar un aceite incoloro (0,043 g, 12 %). CLEM (M-H)- 514,00, TR 1,04 min. RMN  $^1H$  (400 MHz, Me- $d_3$ -OD): 8,94 (1H, d), 8,76 (1H, dd), 8,18 (1H, dt), 7,89 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,43 (1H, s), 7,29 (2H, s), 4,70 (1H, t), 4,54 (2H, s), 4,32 (3H, s), 3,30-3,24 (2H, m), 3,21-3,09 (2H, m), 0,95 (3H, t).

15

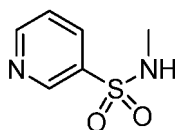
**Ejemplo 140**

**ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico**



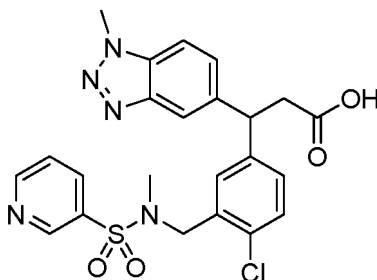
20

**Metilamida del ácido piridin-3-sulfónico**



Se preparó usando un procedimiento análogo a propilamida del ácido piridin-3-sulfónico, usando clorhidrato de cloruro de 3-piridilsulfonilo (0,355 g, 1,40 mmol), metilamina (33 % en MeOH, 3 ml, exceso) y DCM (3 ml), para dar un sólido de color blanco (0,357 g, cuant.). CLEM M-H 173, TR 0,54 min.

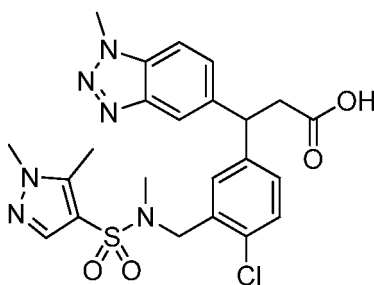
5 **ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico**



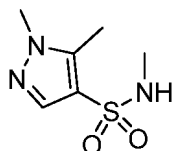
Una solución agitada de éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-hidroximetil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,120 g, 0,33 mmol), metilamida del ácido piridin-3-sulfónico (0,057 g, 0,33 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,168 g, 0,67 mmol) en THF (4 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con tri-n-butilfosfina (0,135 g, 0,67 mmol). Después de 16 h la mezcla se trató con 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,168 g, 0,67 mmol) adicional y tri-n-butilfosfina (0,135 g, 0,67 mmol). Después de un adicional de 4 h la mezcla se trató con LiOH (1 M, ac., 3 ml) y se agitó durante un adicional de 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con EtOAc (x3). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con iPrOH/CHCl<sub>3</sub> (1/3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto en forma de un sólido de color blanquecino (0,022 g, 13 %). CLEM M-H 500/502, TR 1,00 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Me-d<sub>3</sub>-OD): 8,98 (1H, d), 8,88-8,76 (1H, m), 8,30-8,18 (1H, m), 7,89 (1H, s), 7,76-7,60 (2H, m), 7,60-7,44 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,36-7,25 (2H, m), 4,75 (1H, t), 4,53-4,34 (2H, m), 4,34-4,25 (3H, m), 3,08-2,88 (2H, m), 2,82-2,64 (3H, m).

**Ejemplo 141**

20 **ácido 3-(4-cloro-3-[(N-metil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico**

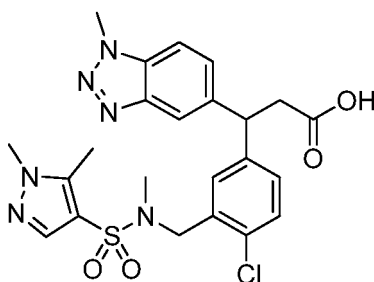


**Metilamida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico**



25 Preparada mediante un procedimiento análogo a propilamida del ácido piridin-3-sulfónico, usando cloruro de 1,4-dimetilpirazol-4-ilsulfonilo (0,389 g, 2,00 mmol), metilamina (33 % en MeOH, 3 ml, exceso) y DCM (2 ml) para dar un sólido de color blanco (0,312 g, 83 %). CLEM M-H 190, TR 0,59 min.

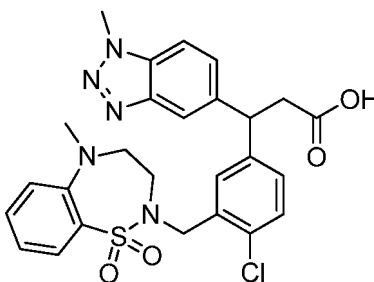
**ácido 3-(4-cloro-3-[(N-metil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico**



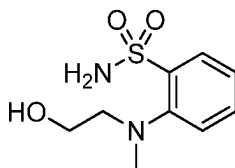
Una solución agitada de éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-hidroximetil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,125 g, 0,35 mmol), metilamida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (0,066 g, 0,35 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,177 g, 0,69 mmol) en THF (2 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con tri-n-butilfosfina (0,139 g, 0,69 mmol). Después de 16 h la mezcla se trató con 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,177 g, 0,69 mmol) adicional y tri-n-butilfosfina (0,139 g, 0,69 mmol). Después de un adicional de 6 h a TA la mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (gradiente MeOH/DCM de 0-10 %) para dar un sólido que se recogió en MeOH (0,5 ml), se trató con LiOH (1 M, ac., 3 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con DCM. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con iPrOH/CHCl<sub>3</sub> (2x, 1/3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto en forma de un sólido incoloro (0,009 g, 5 %). CLEM (M-H)- 515, TR 1,03 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Me-d<sub>3</sub>-OD): 7,93-7,85 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,45-7,36 (1H, m), 7,36-7,25 (2H, m), 4,79-4,70 (1H, m), 4,31 (3H, s), 4,25 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,00 (2H, d), 2,58 (3H, s), 2,52 (3H, s).

#### Ejemplo 142

**ácido 3-(4-cloro-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

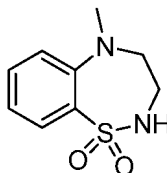


20 **2-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-bencenosulfonamida**



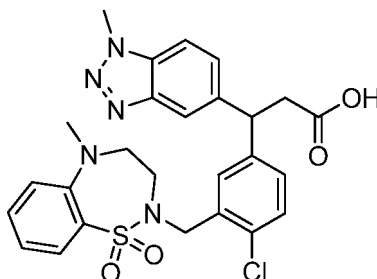
Una mezcla agitada de 2-fluorobencenosulfonamida (3,00 g, 17,1 mmol), 2-(metilamino)etanol (2,57 g, 34,3 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,2 g, 34,3 mmol) y DMSO (11 ml) se calentó a 120 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con 2-(metilamino)etanol (2,57 g, 34,3 mmol) adicional y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,2 g, 34,3 mmol) y se calentó a 120 °C durante un adicional de 16 h. Después de enfriar la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad dando un aceite incoloro (1,8 g, 46 %). CLEM MH+ 231, TR 0,93 min.

**1,1-Dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,2,5]tiadiazepina**



Una solución agitada de 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencenosulfonamida (1,20 g, 5,21 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,66 g, 10,4 mmol) en THF (260 ml) a 4 °C, se trató con tri-n-butil fosfina (2,13 g, 10,4 mmol). La mezcla se calentó a TA y se agitó durante una noche y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice (eluyendo con DCM al 50 %/petróleo seguido de DCM al 100 %). Se formó un precipitado en una fracción, que se aisló por filtración y se secó al vacío, dando el producto en forma de un sólido de color amarillo (0,383 g, 76 %). Se obtuvo un adicional de 0,080 g por HPLC preparativa a partir de fracciones impuras. CLEM MH+ 213, TR 0,98 min.

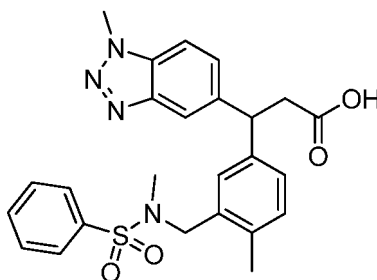
**ácido 3-(4-cloro-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



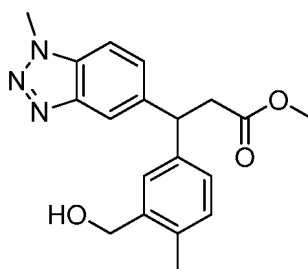
Una solución agitada de éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-hidroximetil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,254 g, 0,71 mmol), 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobencof[1,2,5]tiadiazepina (0,100 g, 0,47 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,240 g, 0,94 mmol) en THF (2 ml) a 4 °C, se trató con tri-n-butilfosfina (0,193 g, 0,94 mmol). Se añadió THF adicional (4 ml) debido a la formación de una suspensión espesa, y la mezcla se calentó a TA. Después de 4 h la mezcla se enfrió a 4 °C, y se trató con 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,240 g, 0,94 mmol) y tri-n-butilfosfina (0,193 g, 0,94 mmol) adicionales. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 16 h a TA, después se trató con NaOH (2 M, 2 ml) y se agitó durante otras 3 h. La mezcla se acidificó usando ácido cítrico y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación por HPLC repetida dio el producto en forma de un aceite incoloro (0,004 g, 2 %). CLEM MH+ 540, TR 1,12 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Me-d<sub>3</sub>-OD): 7,88 (1H, s), 7,85 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,50 (3H, d), 7,34-7,25 (2H, m), 7,18 (1H, d), 7,06 (1H, t), 4,75 (1H, t), 4,31 (5H, s), 3,41 (2H, s), 3,03 (3H, s), 2,99 (2H, dd).

**Ejemplo 143**

**ácido 3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil)propanoico**



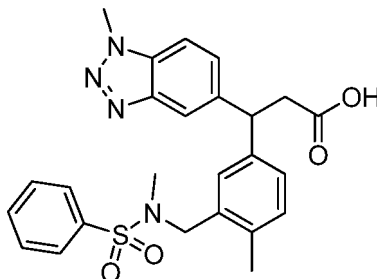
**Éster metílico del ácido 3-(3-hidroximetil-4-metil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico**



Una mezcla agitada de éster metílico del ácido (E)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-acrílico (0,325 g, 1,50 mmol), ácido 3-hidroximetil-4-metilbencenoborónico (0,498 g, 3,0 mmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,037 g, 0,08 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,3 ml, 2,25 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 95 °C durante 3 h. Después de enfriar a TA la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación usando cromatografía

sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/petróleo al 30-80 %) dio el producto en forma de un sólido de color blanco (0,406 g, 80 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> 340, TR 1,16 min.

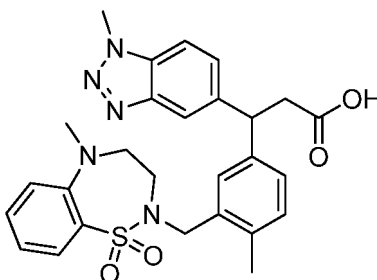
**ácido 3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil)propanoico**



- 5 Preparado mediante un procedimiento similar a ácido 3-(4-cloro-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico, usando éster metílico del ácido 3-(3-hidroximetil-4-metil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,123 mg, 0,36 mmol) y N-metil bencenosulfonamida (0,062 g, 0,36 mmol), con purificación por HPLC (Agilent ácido fórmico) para dar el producto en forma de un aceite incoloro (0,040 g, 23 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> 479, TR 1,06 min.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Me-d<sub>3</sub>-OD): 7,91-7,82 (3H, m), 7,74-7,60 (4H, m), 7,46 (1H, d), 7,21-7,10 (3H, m), 4,67 (1H, t), 4,29 (3H, s), 4,13 (2H, s), 3,01 (2H, d), 2,46 (3H, s), 2,40-2,30 (3H, m).

**Ejemplo 144**

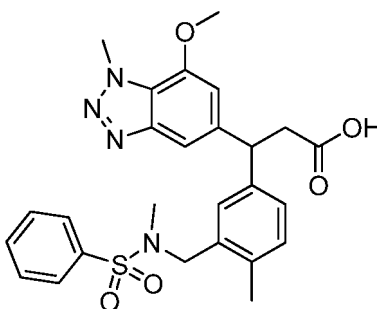
**ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico**



- 15 Se preparó usando un procedimiento similar a ácido 3-(4-cloro-3-[(N-metilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico, usando 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,2,5]tiadiazepina (0,080 g, 0,38 mmol) y éster metílico del ácido 3-(3-hidroximetil-4-metil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,192 g, 0,57 mmol), con purificación por HPLC (Agilent, ácido fórmico) para dar un sólido incoloro (0,038 g, 19 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> 520, TR 1,10 min.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Me-d<sub>3</sub>-OD): 7,90-7,85 (2H, m), 7,66 (1H, d), 7,58-7,50 (1H, m), 7,48 (1H, dd), 7,27-7,13 (4H, m), 7,08 (1H, t), 4,68 (1H, t), 4,31 (3H, s), 4,20 (2H, s), 3,26 (4H, s), 3,14 (2H, d), 3,02 (3H, s), 2,33 (3H, s).

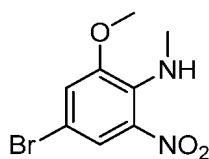
**Ejemplo 145**

25 **ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil)propanoico**



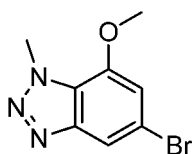
**4-Bromo-2-metoxi-6-nitro-N-metilanilina**





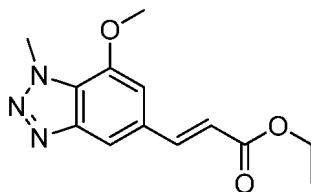
Una solución agitada de 2-metoxi-4-bromo-6-nitroanilina (0,525 g, 2,13 mmol) en DMF (3 ml) a 4 °C se trató con NaH (0,051 g, 2,13 mmol). Después de 30 min la mezcla se trató con MeI. Después de un adicional de 30 min la mezcla se diluyó con agua y se filtró. El filtrado se secó para dar el producto en forma de un sólido de color rojo, usado sin purificación adicional (0,486 g, 87 %). CLEM MH+ 261/263, TR 1,42 min.

#### 5-Bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzotriazol



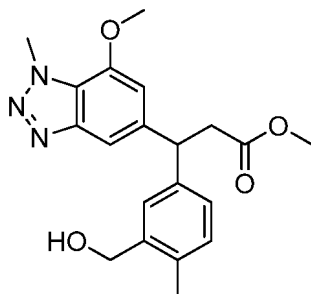
Una mezcla de 4-bromo-2-metoxi-6-nitro-N-metil-anilina (0,527 g, 2,02 mmol) y polvo de zinc (0,65 g, 10 mmol) en AcOH (glacial, 15 ml) se agitó a TA durante 20 min. La mezcla se filtró a través de celite, lavándose con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a sequedad, y el residuo se disolvió en H2SO4 (10 % ac., 20 ml). Después de enfriar a 4 °C, la solución agitada se trató con NaNO2 (0,167 g, 2,42 mmol) en tres porciones. Después de 30 min, la solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el producto, usado sin purificación adicional (0,515 g, cuant.). CLEM (M+H)<sup>+</sup> 242/244, TR 1,23 min.

#### 15 Éster etílico del ácido (E)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-acrílico



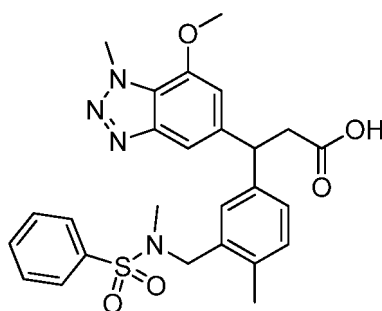
Una solución agitada de 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzotriazol (564 mg, 2,33 mmol) en DMF (15 ml) se trató con acrilato de etilo (0,43 ml, 4,66 mmol) y DIPEA (1,03 ml, 5,81 mmol) y se desgasificó con N2 durante 10 min, después se trató con Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,052 g, 0,23 mmol) y tri-2-tolilfosfina (0,143 g, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a 140 °C durante 90 min, después se enfrió y se diluyó con agua. La extracción con DCM (3x), secándose sobre MgSO<sub>4</sub>, filtración, concentración a sequedad y la cromatografía sobre sílice (EtOAc/petróleo, gradiente al 20-70 %) dio el producto en forma de un sólido de color blanco (0,582 g, 96 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> 262, TR 1,28 min.

#### Éster metílico del ácido 3-(3-hidroximetil-4-metil-fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico



Preparado de manera similar a éster metílico del ácido 3-(3-hidroximetil-4-metil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico, usando éster metílico del ácido (E)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-acrílico (0,261 g, 1 mmol), ácido 3-hidroximetil-4-metil-benzenoborónico (0,249 g, 1,5 mmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,025 g, 0,05 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,20 ml, 1,5 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,2 ml), seguido de cromatografía sobre sílice (gradiente de EtOAc/petróleo al 0-60 %) para dar un sólido de color blanco (0,143 g, 37 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> 384, TR 1,26 min.

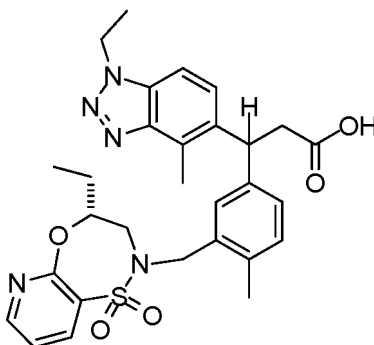
30 **ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-[4-metil-3-[(N-metil-benzenosulfonamido)metil]fenil]propanoico**



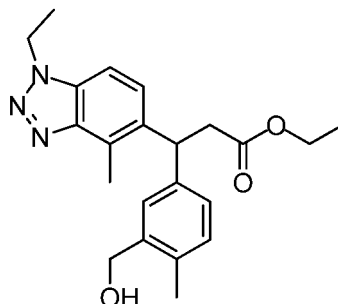
Preparado mediante un procedimiento similar a ácido 3-(4-cloro-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico, usando éster metílico del ácido 3-(3-hidroximetil-4-metil-fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,116 mg, 0,30 mmol) y N-metil bencenosulfonamida (0,052 g, 0,30 mmol), con purificación por HPLC para dar el producto en forma de un vidrio incoloro (0,039 g, 26 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> 509, TR 1,10 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Me-d<sub>3</sub>-OD): 7,84 (2H, d), 7,73-7,55 (3H, m), 7,36 (1H, s), 7,27-7,15 (2H, m), 7,12 (1H, d), 6,83 (1H, s), 4,64 (1H, t), 4,37 (3H, s), 4,11 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,01-2,84 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,33 (3H, s).

#### Ejemplo 146

10 **ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

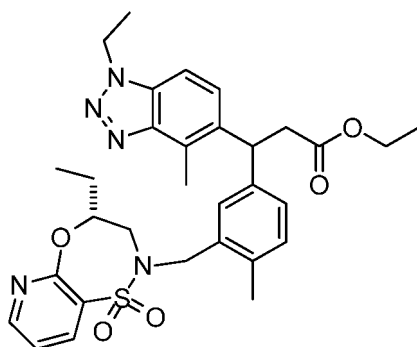


**3-(1-Etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metil fenil)propanoato de etilo**



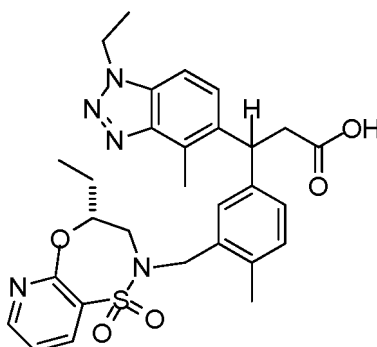
15 Se añadieron 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1,037 g, 4,0 mmol), ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,996 g, 6,00 mmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,099 g, 0,200 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,558 ml, 4,00 mmol) a 1,4-dioxano (28 ml) y agua (14 ml) y se burbujeó una corriente de Ar a través de la mezcla durante ~2 min. La reacción se agitó en Ar durante 3 h a 23 °C. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se diluyó con DCM (15 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente ejecutando de DCM a EtOAc al 60 % en DCM durante 30 min. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron para proporcionar 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil) propanoato de etilo (1,50 g, 3,93 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de una espuma gerosa de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,90 - 1,09 (m, 3 H) 1,46 - 1,68 (m, 3 H) 2,13 - 2,33 (m, 3 H) 2,68 - 2,87 (m, 3H) 2,88 - 3,19 (m, 2 H) 3,80 - 4,04 (m, 2 H) 4,43 - 4,65 (m, 4 H) 4,84 - 4,99 (m, 1 H) 6,87 - 7,06 (m, 2 H) 7,09 - 7,17 (m, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 3 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H). CL-EM m/z 382,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,92 (tiempo de ret.).

**3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



5 Se disolvieron 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1,5 g, 3,93 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (0,942 g, 4,13 mmol) y ADDP (1,984 g, 7,86 mmol) en THF (42 ml) y se añadió tributilfosfina (1,964 ml, 7,86 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró *al vacío* y el producto en bruto se volvió a disolver en DCM. y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (2,3 g, 3,89 mmol, rendimiento del 99 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,78 - 0,97 (m, 3 H) 0,98 - 1,13 (m, 3 H) 1,43 - 1,56 (m, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,68 - 2,82 (m, 3 H) 2,86 - 3,18 (m, 3 H) 3,34 - 3,61 (m, 1 H) 3,86 - 4,00 (m, 2 H) 4,16 - 4,42 (m, 1 H) 4,46 - 4,70 (m, 2 H) 4,79 - 4,98 (m, 1 H) 6,87 - 7,00 (m, 1 H) 7,00 - 7,10 (m, 2 H) 7,19 (s, 5 H) 8,01 - 8,25 (m, 1 H) 8,11 - 8,22 (m, 1 H) 8,23 - 8,48 (m, 1 H) 8,29 - 8,50 (m, 1 H) 8,30 - 8,54 (m, 1 H).). CL-EM *m/z* 592,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,12 (tiempo de ret.).

**ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

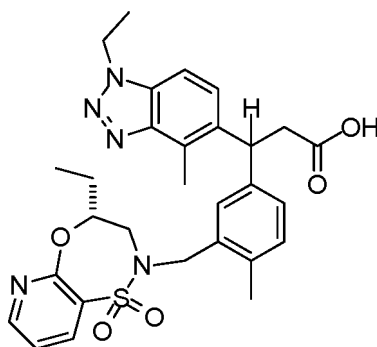


15 Se disolvió 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (2,3 g, 3,89 mmol) en THF (30 ml) y se añadió una solución de LiOH (1,862 g, 78 mmol) disuelta en H<sub>2</sub>O (30,0 ml). Se añadió suficiente MeOH (50 ml) para formar una solución turbia y la mezcla se agitó 2 h. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (40 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se combinó con HCl 6 M (20 ml, 120 mmol), se extrajo de nuevo con EtOAc (75 ml) y los orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (1,84 g, 3,26 mmol, rendimiento del 84 %). CL-EM *m/z* 564,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,95 (tiempo de ret.).

20 La muestra resultante se separó en los isómeros puros mediante SFC quiral (cromatografía de fluidos supercríticos) Columna: Chiralpak AD, 20x250 mm, 5 μ; Codisolvente: MeOH al 30 %; Caudal: 50 g/min; Contrapresión: 10 MPa

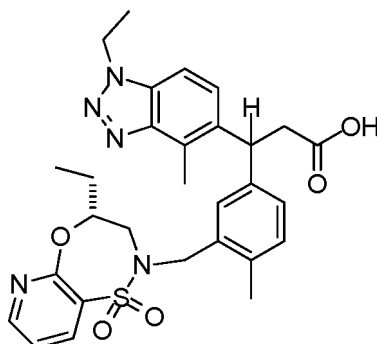
25 Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron *al vacío*. Las muestras secas se transfirieron a un vial de 20 ml de peso previo con MeOH, y se secaron bajo una corriente de nitrógeno a 45 °C para proporcionar dos isómeros.

**ácido (S)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



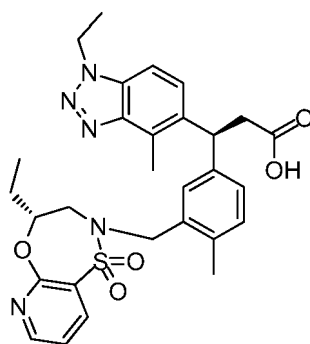
5 El primer isómero en eluir: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0,70 - 0,94 (m, 3 H) 1,46 - 1,65 (m, 4 H) 2,10 - 2,31 (m, 3 H) 2,64 - 2,80 (m, 3 H) 2,84 - 3,16 (m, 3 H) 3,32 - 3,58 (m, 1 H) 3,86 - 4,04 (m, 1 H) 4,15 - 4,40 (m, 2 H) 4,49 - 4,63 (m, 2 H) 4,80 - 4,95 (m, 1 H) 6,91 - 7,01 (m, 1 H) 7,01 - 7,10 (m, 2 H) 7,13 - 7,33 (m, 4 H) 8,08 - 8,22 (m, 1 H) 8,33 - 8,50 (m, 1 H). CL-EM  $m/z$  564,2 (M+H) $^+$ , 0,99 (tiempo de ret.).

**ácido (R)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



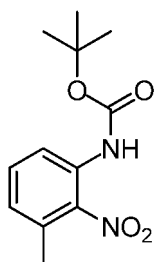
10 El segundo isómero en eluir: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 0,59 - 0,86 (m, 3 H) 1,32 - 1,53 (m, 4 H) 2,17 (s, 3 H) 2,55 - 2,77 (m, 3 H) 2,79 - 3,09 (m, 3 H) 3,23 - 3,50 (m, 3 H) 3,75 - 3,94 (m, 1 H) 4,12 - 4,37 (m, 1 H) 4,42 - 4,59 (m, 2 H) 4,74 - 4,90 (m, 1 H) 6,83 - 6,93 (m, 1 H) 6,94 - 7,04 (m, 2 H) 7,12 (s, 3 H) 7,14 - 7,29 (m, 2 H) 8,00 - 8,19 (m, 1 H) 8,25 - 8,39 (m, 1 H). CL-EM  $m/z$  564,2 (M+H) $^+$ , 0,97 (tiempo de ret.).

**ácido (S)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



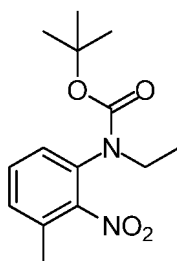
15

**(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo**



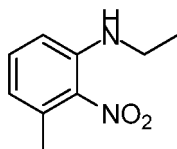
5 A la mezcla de ácido 3-metil-2-nitrobenzoico (30 g, 166 mmol) en *tert*-butanol (250 ml), se le añadieron fosforazidato de difenilo (50,1 g, 182 mmol) y TEA (25,4 ml, 182 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 82 °C durante 10 h, tiempo después del cual se añadieron 2000 ml de agua. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título, (3-metil-2-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo (41 g, 135 mmol, rendimiento del 82 %). CL-EM  $m/z$  153,1 (M-Boc)<sup>+</sup>, 1,78 (tiempo de ret.).

#### etil(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo



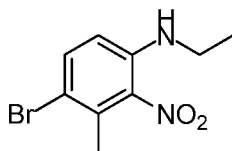
10 A una solución de (3-metil-2-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo (36 g, 143 mmol) en DMF (300 ml), se le añadió NaH (6,28 g, 157 mmol) a 0 °C. Después de la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se añadió yodoetano (12,69 ml, 157 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, tiempo después del cual se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se lavó con NaCl saturado, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título *tert*-butil etil(3-metil-2-nitrofenil)carbamato (39 g, 90 %). CL-EM  $m/z$  303,1 (M+Na)<sup>+</sup>, 1,39 (tiempo de ret.).

#### N-etil-3-metil-2-nitroanilina



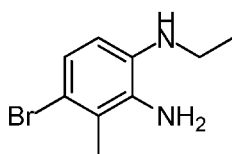
15 A una solución de *tert*-butil metil (3-metil-2-nitrofenil)carbamato (39 g, 146 mmol) en DCM (300 ml), se le añadió TFA (110 ml, 1428 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, tiempo después del cual el disolvente se retiró y el pH se ajustó a pH = 9, se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y se concentró para dar el compuesto del título N-etil-3-metil-2-nitroanilina (22 g, 113 mmol, rendimiento del 84 %). CL-EM  $m/z$  181 (M+H)<sup>+</sup>, 1,34 (tiempo de ret.).

#### 20 4-Bromo-N-etil-3-metil-2-nitroanilina



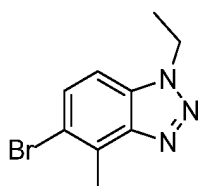
25 A una solución de N-etil-3-metil-2-nitroanilina (22 g, 113 mmol) en DMF (150 ml), se añadió lentamente la mezcla de NBS (18,11 g, 102 mmol) en DMF (150 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h, tiempo después del cual se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se lavó con salmuera, se secó con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el compuesto del título 4-bromo-N-etil-3-metil-2-nitroanilina (28 g, 106 mmol, rendimiento del 94 %). CL-EM  $m/z$  261,0, 262,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,89 (tiempo de ret.).

#### 4-Bromo-N1-etil-3-metilbenceno-1,2-diamina



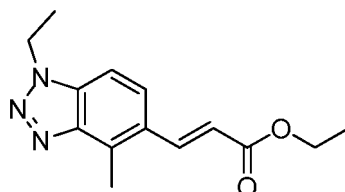
5 A una solución de 4-bromo-N-etil-3-metil-2-nitroanilina (28 g, 108 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió SnCl<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (98 g, 432 mmol) en EtOH (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 2 h. NaOH solución se añadió hasta que el pH fue más grande que 14. El sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título 4-bromo-N1-etil-3-metilbenceno-1,2-diamina (17 g, rendimiento del 68,7 %). CL-EM *m/z* 230,9 [(M+H)<sup>+</sup>, 1,58 (tiempo de ret.).

#### 5-Bromo-1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



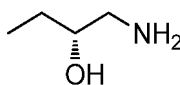
10 Una suspensión agitada de 4-bromo-N1-etil-3-metilbenceno-1,2-diamina (8 g, 34,9 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (7,44 ml, 140 mmol) se trató con una solución de NaNO<sub>2</sub> (3,61 g, 52,4 mmol) en agua (150 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, tiempo después del cual se filtró para proporcionar el compuesto del título 5-bromo-1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (6,7 g, 26,5 mmol, rendimiento del 76 %). CL-EM *m/z* 240,1,243,1 [(M+H)<sup>+</sup>, 1,92 (tiempo de ret.).

#### 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



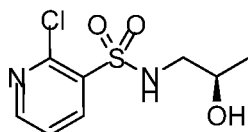
15 Una mezcla de tri-*o*-tolilfosfina (0,849 g, 2,79 mmol), acrilato de etilo (5,59 g, 55,8 mmol), 5-bromo-1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (6,7 g, 27,9 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,313 g, 1,395 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,71 g, 55,8 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó sobre una columna de gel de sílice y que eluyó con hexano:EtOAc (4:1) para dar el compuesto del título 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (5 g, 18,50 mmol, rendimiento del 66,3 %). CL-EM *m/z* 260,2 [(M+H)<sup>+</sup>, 1,63 (tiempo de ret.).

#### 20 (R)-1-aminobutan-2-ol

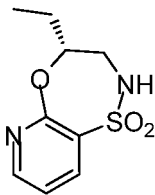


25 A una solución de NH<sub>4</sub>OH solución al (solución al ~28 % en H<sub>2</sub>O) (21,60 ml, 555 mmol) se le añadió (R)-2-etiloxirano (4 g, 55,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (R)-1-aminobutan-2-ol (4,5 g, 50,5 mmol, rendimiento del 91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (t, J = 7,53 Hz, 3 H) 1,42 - 1,53 (m, 2 H) 1,71 (s a, 3 H) 2,47 - 2,59 (m, 1 H) 2,85 (dd, J = 12,80, 3,26 Hz, 1 H) 3,39 - 3,49 (m, 1 H).

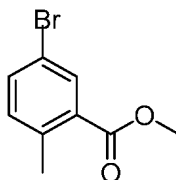
#### (R)-2-cloro-N-(2-hidroxiopropil)piridin-3-sulfonamida



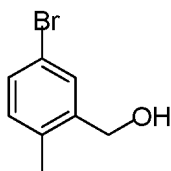
30 A una solución de (R)-1-amino-2-butanol (2,5 g, 28,0 mmol) en THF (80 ml) y agua (16 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,477 g, 17,92 mmol) seguido de cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (3,8 g, 17,92 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título 2-cloro-N-(2-hidroxiopropil)piridin-3-sulfonamida (5,1 g, 17,56 mmol, rendimiento del 98 %). CL-EM *m/z* 265,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,29 (tiempo de ret.).

**1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina**

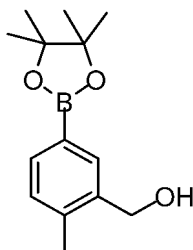
5 A una solución de (R)-2-cloro-N-(2-hidroxibutil)piridin-3-sulfonamida (3 g, 11,33 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml), se le añadió KOtBu (3,81 g, 34,0 mmol). La reacción resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo H<sub>2</sub>O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano : EtOAc) para proporcionar el compuesto del título 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (2,0 g, 8,76 mmol, rendimiento del 77 %). CL-EM *m/z* 228,9 (M + H)<sup>+</sup>, 1,18 (tiempo de ret.).

**5-Bromo-2-metilbenzoato de metilo**

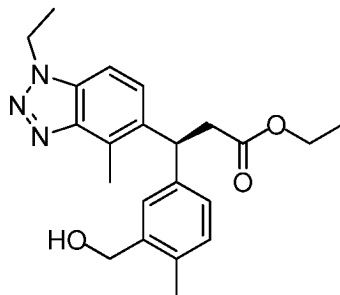
10 A una solución de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (15 g, 69,8 mmol) en MeOH (100 ml), se le añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 ml, 18,76 mmol) lentamente en nitrógeno a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó a 65 °C durante 16 h. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar el compuesto del título 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (15 g, 65,5 mmol, rendimiento del 94 %). CL-EM MS *m/z* 231,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,98 (tiempo de ret.).

**5-Bromo-2-metilfenil)metanol**

20 A una solución de 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (108 g, 471 mmol) en THF (1600 ml), se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (21,47 g, 566 mmol) lentamente en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, se añadieron 3,73 ml de agua a la mezcla de reacción, seguido de 3,75 ml de NaOH al 10 % y 11,19 ml de agua, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (5-bromo-2-metilfenil)metanol (88 g, 416 mmol, rendimiento del 88 %). CL-EM MS *m/z* 185,1 (M-OH)<sup>+</sup>, 1,59 (tiempo de ret.).

**(2-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol**

25 A una solución de (5-bromo-2-metilfenil)metanol (55 g, 274 mmol) en 1,4-dioxano (1000 ml), se le añadieron acetato potásico (81 g, 821 mmol) y bispinacolatodiboro (104 g, 410 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 min, y después se añadió un aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13,40 g, 16,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h, tiempo después del cual se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc:Hexano (3:7) para proporcionar el compuesto del título (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (60 g, 230 mmol, rendimiento del 84 %). CL-EM *m/z* 271,3 (M + H)<sup>+</sup>, 1,17 (tiempo de ret.).

**3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de (S)-etilo**

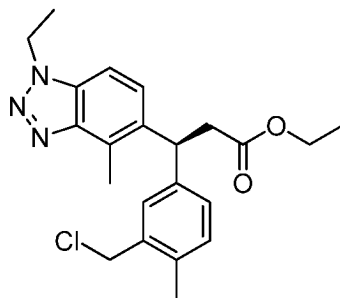
5 A una solución de (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (11,48 g, 46,3 mmol), 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (4 g, 15,43 mmol), tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I) (0,577 g, 1,543 mmol), (R)-(+)-2,2'-Bis(di-p-tolilfosfina)-1,1'-binaftilo (1,131 g, 1,666 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml), se le añadió una solución de hidróxido potásico (0,865 g, 15,43 mmol) en agua (15,43 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 h en nitrógeno, tiempo después del cual se añadieron 800 ml de agua y la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). La fase orgánica se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano/EtoAc) para proporcionar 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (4,0 g, 9,25 mmol, rendimiento del 97,7 %). CL-EM *m/z* 382,2 (M + H)<sup>+</sup>, 1,58 (tiempo de ret.).

10 Se separó 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (5,2 g) en los isómeros puros por SFC quiral (cromatografía de fluidos supercríticos)

15 Instrumento: SFC-200 (Thar, Waters); Columna: Chiralpak AD-H 50\*250 mm 5 um (Daicel); temperatura de columna: 35 °C

Fase móvil: CO<sub>2</sub> / MeOH(DEA al 0,5 %)= 60 / 40; Flujo: 160 g/min; Contrapresión: 10 MPa; Tiempo de ciclo de la inyección de la pila: 10,0 min; Carga por inyección: 208 mg; Muestra disuelta en MeOH (41,6 mg/ ml); Longitud de onda: 214 nm

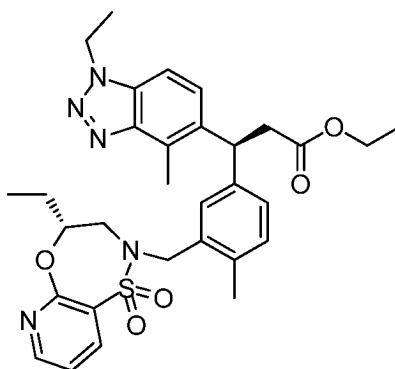
20 Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron *al vacío*. La muestra secada se secó en una corriente de nitrógeno a 45 °C para proporcionar 3,8 g de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de (S)-etilo.

**3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo**

25 A una solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metil-fenil)propanoato de (S)-etilo (3 g, 7,86 mmol) en DCM (30 ml), se le añadieron cloruro de tionilo (0,689 ml, 9,44 mmol) y una gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se retiró por presión reducida para proporcionar el compuesto del título 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo (3,1 g, 7,54 mmol, rendimiento del 96 %). CL-EM *m/z* 400,2 (M + H)<sup>+</sup>, 1,77 (tiempo de ret.).

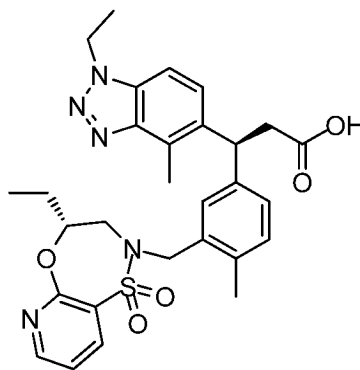
30 **3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metil-fenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo**





A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (1,946 g, 8,53 mmol) en DMF (50 ml), se le añadió NaH (0,465 g, 11,63 mmol) en nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, después, se añadió 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo (3,1 g, 7,75 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 h. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el compuesto del título, 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo (4,5 g, 6,90 mmol, rendimiento del 89 %). CL-EM *m/z* 592,3 (M + H)<sup>+</sup>, 2,07 (tiempo de ret.).

10 **ácido (S)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

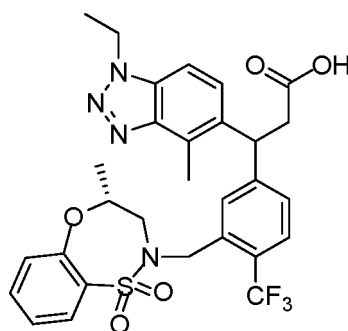
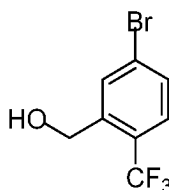


A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo (4,5 g, 6,90 mmol) en MeOH (36 ml) y THF (30,0 ml), se le añadió una solución de NaOH (1,657 g, 41,4 mmol) en agua (30,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 24 h. Se añadió HCl 2 N hasta pH = 1 y la mezcla se filtró. El sólido se lavó con éter para proporcionar el compuesto del título, ácido (S)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (3,6 g, 6,39 mmol, rendimiento del 93 %). CL-EM *m/z* 564,2 (M + H)<sup>+</sup>, 1,88 (tiempo de ret.).

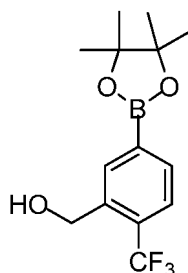
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,95 (t, J = 7,15 Hz, 3 H) 1,27 - 1,57 (m, 4 H) 1,77 (s a, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,76 (s, 3 H) 2,84 (d, J = 15,31 Hz, 1 H) 3,04 (d, J = 8,03 Hz, 2 H) 3,57 - 3,74 (m, 2 H) 3,94 (d, J = 14,05 Hz, 1 H) 4,35 (s a, 1 H) 4,44 (d, J = 14,05 Hz, 1 H) 4,68 (c, J = 7,45 Hz, 2 H) 4,81 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 2 H) 7,47 (d, J = 7,78 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 8,24 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 4,77 Hz, 1 H) 12,13 (s, 1H).

25 **Ejemplo 147**

**Ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico**

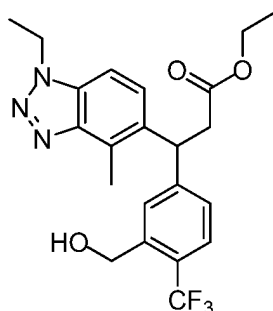
**(5-Bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol**

5 A una solución de ácido 5-bromo-2-(trifluorometil)benzoico (2,44 g, 9,07 mmol) en THF (25 ml) en un baño de hielo se le añadió  $\text{BH}_3$  1,0 M ■ THF (27,2 ml, 27,2 mmol). Se agitó a TA durante 18 h. Después de eso, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió  $\text{BH}_3$  1,0 M ■ THF (27,2 ml, 27,2 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 h y se interrumpió con MeOH y se disolvió en EtOAc/ $\text{NaHCO}_3$  sat. La capa acuosa se extrajo EtOAc (3x), se lavó con agua, (2x) y salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró el disolventes. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título. (1,95 g, 7,28 mmol, 80 %) CL-EM  $m/z$  236,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,93 min (tiempo de ret.).

**(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol**

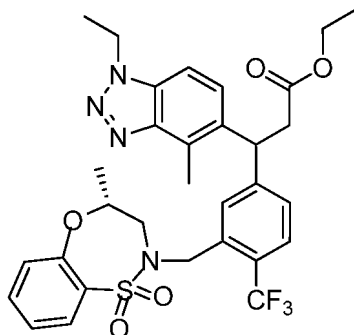
15 A una solución de (5-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol (1,00 g, 3,92 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) en un recipiente de reacción de microondas de 20 ml, se le añadieron bispinacolatodiboro (1,195 g, 4,71 mmol) y acetato potásico (1,154 g, 11,76 mmol). La solución se desgaseó con nitrógeno durante 5 min y después, se añadió  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (0,165 g, 0,235 mmol). La reacción se calentó en microondas a 150 °C durante 20 min. La reacción se filtró a través de una columna de Celite y se lavó con EtOAc. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (4X) y salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con acetona al 0-20 %/hexano para proporcionar el compuesto del título. (0,727 g, 2,40 mmol, 61 %) RMN

20  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,38 (s, 12 H) 4,91 (s, 2 H) 7,67 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H)

**3-(1-Etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo**

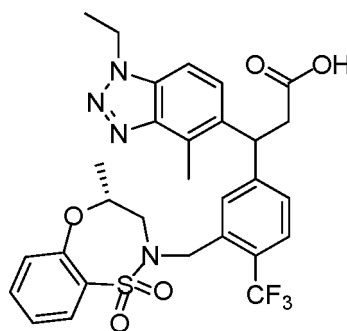
5 A una solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,286 g, 1,103 mmol) y (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,350 g, 1,158 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (9,0 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,231 ml, 1,654 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,030 g, 0,062 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 1,5 h. Después de eso, se añadió (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,067 g, 0,221 mmol) adicional y se calentó durante 2 h. La reacción se filtró a través de un cartucho de Celite y los disolventes se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con EtOAc al 0-20 %/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,280 g, 0,559 mmol, 50 %) CL-EM *m/z* 435,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,03 min (tiempo de ret.).

10 **3-(1-Etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo**



15 A una solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (0,140 g, 0,280 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepina (0,072 g, 0,336 mmol) en THF seco (10 ml), a 0 °C, se le añadió tributilfosfina (0,140 ml, 0,559 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y después se añadió ADDP (0,141 g, 0,559 mmol) y se agitó a 0 °C durante 10 min y después a TA durante 6 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió tributilfosfina (0,070 ml, 0,280 mmol) y se agitó durante 20 min. Después, se añadió ADDP (0,071 g, 0,280 mmol) y la agitación se continuó a 0 °C y lentamente se calentó a TA durante 18 h. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con EtOAc al 0-10 %/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,135 g, 0,214 mmol, 50 %) CL-EM *m/z* 630,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,25 min (tiempo de ret.).

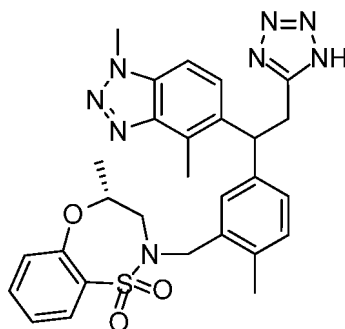
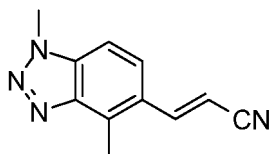
20 **Ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico**



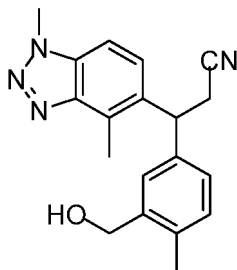
25 A una solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (0,135 g, 0,214 mmol) en THF (1 ml), MeOH (1,000 ml), y agua (1,000 ml), se le añadió LiOH (0,015 g, 0,642 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutrales para proporcionar el compuesto del título (0,102 g, 0,169 mmol, 79 %) CL-EM *m/z* 603,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,11 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 148

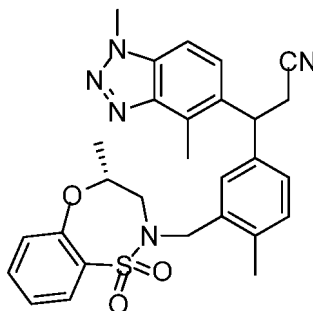
**1,1-Dióxido de (4R)-2-(5-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-2-metilbencil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepina**

**(E)-3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilonitrilo**

5 A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1,00 g, 4,42 mmol) en DMF (11 ml) en un recipiente de reacción de microondas de 20 ml, se le añadieron acrilonitrilo (1,747 ml, 26,5 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,404 g, 1,327 mmol) y DIPEA (3,09 ml, 17,69 mmol). La solución se lavó abundantemente con nitrógeno durante 3 min, después de lo cual se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,149 g, 0,664 mmol). La reacción se calentó en microondas a 150 °C durante 2 h. Se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,149 g, 0,664 mmol) adicional y se calentó en microondas a 150 °C durante 1,5 h. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con EtOAc al 0-10 %/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,583 g, 2,94 mmol, 66 %) CL-EM *m/z* 199,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,70 min (tiempo de ret.).

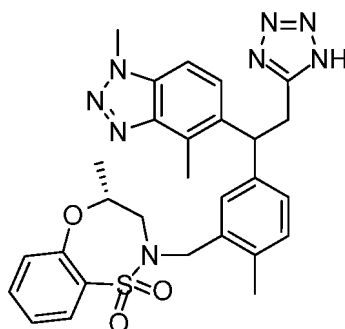
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanonitrilo**

15 A una solución de (E)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilonitrilo (0,583 g, 2,94 mmol) y ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,586 g, 3,53 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) y agua (15 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,615 ml, 4,41 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,145 g, 0,294 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 3,5 h. La reacción se enfrió y los disolventes se concentraron. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2X) y las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con EtOAc al 0-30 %/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,62 g, 1,93 mmol, 66 %) CL-EM *m/z* 320,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,74 min (tiempo de ret.).

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanonitrilo**

5 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanonitrilo (0,183 g, 0,543 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepina (0,122 g, 0,570 mmol) y ADDP (0,274 g, 1,085 mmol) en THF seco (15 ml), se le añadió tributilfosfina (0,271 ml, 1,085 mmol) y se agitó durante 2,5 h. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con EtOAc al 0-20 %/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,267 g, 0,482 mmol, 89 %) CL-EM  $m/z$  516,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,06min (tiempo de ret.).

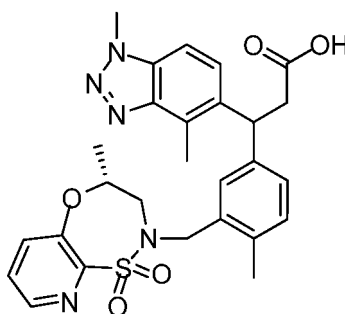
**1,1-Dióxido de (4R)-2-(5-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-2-metilbencil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepina**



10 Una mezcla de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanonitrilo (0,217 g, 0,391 mmol), TMSN<sub>3</sub> (0,156 ml, 1,174 mmol) y TBAF (0,051 g, 0,196 mmol) en un vial de 20 ml, se calentaron a 85 °C durante 3 h. Se añadió THF (0,50 ml) adicional y la reacción se calentó durante 20 h. Se añadió TMSN<sub>3</sub> (0,156 ml, 1,174 mmol) adicional y la reacción se calentó durante 3 h. Se añadió TBAF (0,051 g, 0,196 mmol) adicional y la reacción se calentó durante 2,5 días. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proporcionar el compuesto del título (0,101 g, 0,181 mmol, 46 %) CL-EM  $m/z$  559,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,94 min (tiempo de ret.).

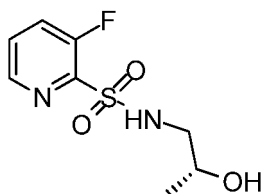
**Ejemplo 149**

**Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



20

**(R)-3-Fluoro-N-(2-hidroxiopropil)piridin-2-sulfonamida**

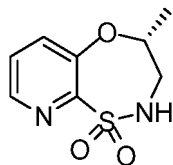


25 Se añadió n-BuLi 1,6 M en hexanos (21,31 ml, 34,1 mmol), en nitrógeno a TA, a una solución de cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en THF (17,05 ml, 34,1 mmol) que se diluyó en THF adicional (12 ml) y se agitó durante 15 min. Después, la solución se enfrió a -10 °C y se añadió gota a gota 2-bromo-3-fluoropiridina (5,00 g, 28,4 mmol) en THF (12,00 ml) mediante una bomba de jeringa durante 30 min a esta solución y se agitó durante 45 min. Después, la mezcla se añadió mediante una bomba de jeringa durante 20 min, a una solución de cloruro de sulfurilo (3,47 ml, 42,6 mmol) en tolueno (12,00 ml) a -10 °C y se agitó durante 20 min. La reacción se calentó a 10 °C y se añadió una mezcla de (R)-1-aminopropan-2-ol (3,20 g, 42,6 mmol) y DIPEA (14,89 ml, 85 mmol) en THF (5 ml) mediante una bomba de jeringa durante 30 min y se agitó a TA. Se añadieron THF (20 ml) y DCM (20 ml) para ayudar a la mezcla. La reacción se agitó a TA durante 18 h. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía

30

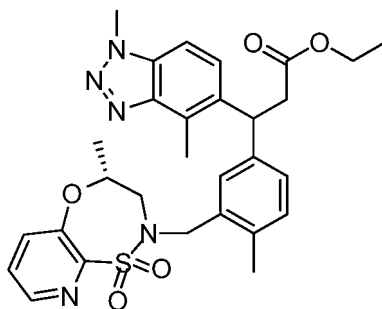
ultrarrápida, que eluyó con EtOAc al 0-40-60 %/DCM. Después la columna se lavó abundantemente con MeOH al 5 %/DCM y todos los residuos combinados se purificaron por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con EtOAc al 0-50 %/DCM para proporcionar el compuesto del título. (1,29 g, 5,51 mmol, 19 %) CL-EM  $m/z$  235,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,47 min (tiempo de ret.).

5 **1,1-Dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepina**



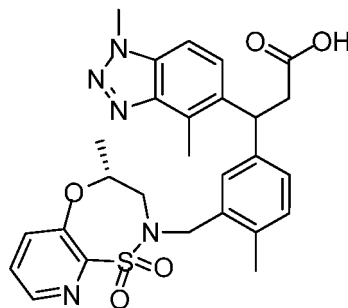
10 A una solución de (R)-3-fluoro-N-(2-hidroxiopropil)piridin-2-sulfonamida (1,14 g, 4,38 mmol) en DMF (20 ml), se le añadió KOt-Bu (0,983 g, 8,76 mmol). Después, la reacción se agitó a 90 °C durante 3,5 h. Se añadió KOt-Bu adicional (0,491 g, 4,38 mmol) y se calentó durante 1,3 h. Se añadió KOt-Bu adicional (0,491 g, 4,38 mmol) y la reacción se calentó durante 19 h. La reacción se enfrió y se llevó a pH neutra mediante la adición de HCl 1 M (8,76 ml, 8,76 mmol). Todos los disolventes se concentraron y los sólidos se trituraron con DCM y se filtraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con EtOAc al 0-80 %/Hexano para proporcionar el compuesto del título. (0,494 g, 1,84 mmol, 42 %) CL-EM  $m/z$  215,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,43 min (tiempo de ret.).

15 **3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



20 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,078 g, 0,178 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepina (0,050 g, 0,187 mmol) y ADDP (0,090 g, 0,357 mmol) en THF seco (3 ml), se le añadió tributilfosfina (0,089 ml, 0,357 mmol) y se agitó durante 3 h. Se añadió tributilfosfina adicional (0,022 ml, 0,089 mmol) y se agitó durante 1 h. ADDP adicional (0,022 g, 0,089 mmol) y se agitó durante 3,5 h. Todos los disolventes se concentraron y los residuos se purificaron por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con EtOAc al 0-50 %/DCM. El residuo resultante se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con EtOAc al 0-30 %/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,087 g, 0,120 mmol, 67 %) CL-EM  $m/z$  564,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,04 min (tiempo de ret.).

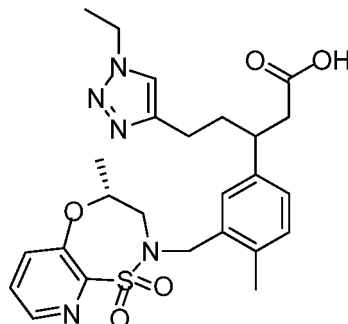
25 **Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



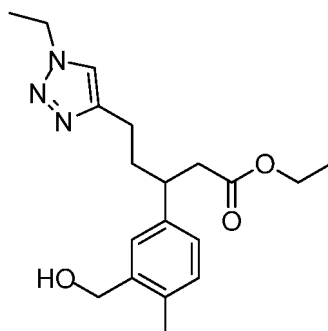
30 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (0,087 g, 0,120 mmol), THF (3 ml) y agua (3,00 ml), se le añadió LiOH (0,029 g, 1,204 mmol) y se agitó a TA durante 20 h. La solución se acidificó con HCl 1 N y los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutrales para proporcionar el compuesto del título (0,051 g, 0,095 mmol, 79 %) CL-EM  $m/z$  536,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,86 min (tiempo de ret.).

## Ejemplo 150

**Ácido** 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

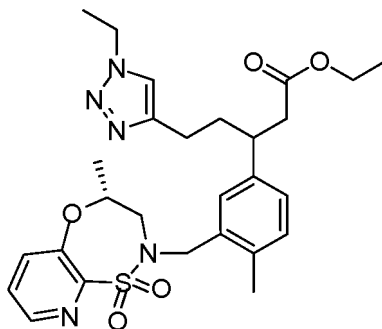


5 **5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo**



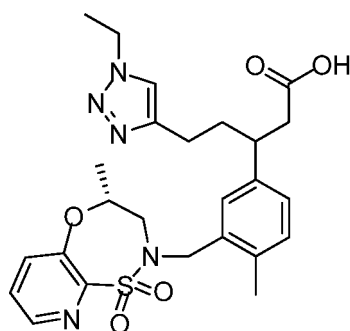
A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (700 mg, 3,14 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (6,67 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,655 ml, 4,70 mmol), (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (817 mg, 3,29 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (87 mg, 0,176 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con MeOH al 0-15 %/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,720 g, 2,08 mmol, 66 %) CL-EM *m/z* 346,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,83 min (tiempo de ret.).

**5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo**



A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (0,050 g, 0,145 mmol), 1,1,-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepina (0,041 g, 0,152 mmol) y ADDP (0,073 g, 0,289 mmol) en THF seco (3 ml), se le añadió tributilfosfina (0,072 ml, 0,289 mmol) y se agitó a TA durante 3,5 h. Se añadió tributilfosfina adicional (0,072 ml, 0,289 mmol) y se agitó durante 18 h. Después, se añadieron ADDP (0,073 g, 0,289 mmol) y tributilfosfina (0,181 ml, 0,724 mmol) adicionales y se agitó durante 4 h. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 0,103 mmol, 71 %) CL-EM *m/z* 542,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,99 min (tiempo de ret.).

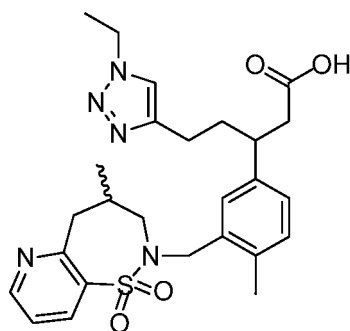
**Ácido** 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



5 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (0,056 g, 0,103 mmol) en THF (3 ml) y agua (3,00 ml), se le añadió LiOH (0,012 g, 0,517 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 21 h. Los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, 0,047 mmol, 45 %) CL-EM  $m/z$  514,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,84 min (tiempo de ret.).

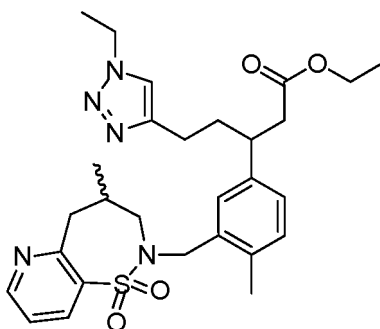
### Ejemplo 151

**Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico**



10

**5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoato de etilo**

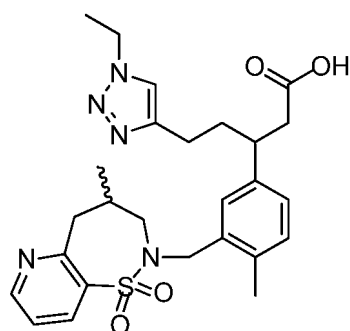


15 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (0,050 g, 0,145 mmol), 1,1-dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2]tiazepina (0,032 g, 0,152 mmol) y ADDP (0,073 g, 0,289 mmol) en THF seco (3 ml), se le añadió tributilfosfina (0,072 ml, 0,289 mmol) y se agitó durante 18 h. Se añadieron ADDP (0,073 g, 0,289 mmol) y tributilfosfina (0,145 ml, 0,579 mmol) adicionales añadieron y se agitó durante 25 h. Los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proporcionar el compuesto del título (0,040 g, 0,070 mmol, 48 %) CL-EM  $m/z$  540,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,05 min (tiempo de ret.).

20

**Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico**

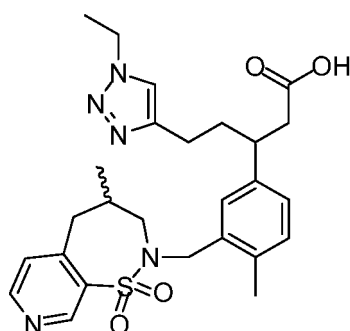




5 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (0,040 g, 0,070 mmol), en THF (3 ml) y agua (3,00 ml), se le añadió LiOH (8,43 mg, 0,352 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 21 h. Los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutrales para proporcionar el compuesto del título (0,009 g, 0,018 mmol, 25 %) CL-EM  $m/z$  514,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,83 min (tiempo de ret.).

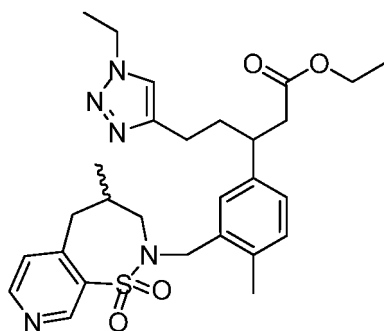
### Ejemplo 152

**Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico**



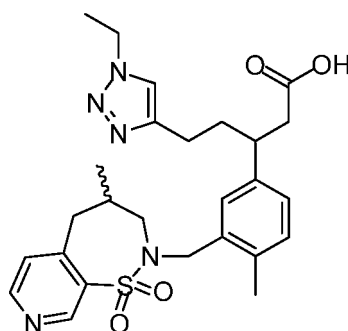
10

**5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoato de etilo**



15 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (0,050 g, 0,145 mmol), 1,1-dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-f][1,2]tiazepina (0,032 g, 0,152 mmol) y ADDP (0,073 g, 0,289 mmol) en THF seco (3 ml), se le añadió tributilfosfina (0,072 ml, 0,289 mmol) y se agitó durante 18 h. Se añadieron ADDP (0,073 g, 0,289 mmol) y tributilfosfina (0,145 ml, 0,579 mmol) adicionales y se agitó durante 21,5 h. Los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en  
20 condiciones neutrales para proporcionar el compuesto del título (0,060 g, 0,096 mmol, 66 %) CL-EM  $m/z$  540,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,02 min (tiempo de ret.).

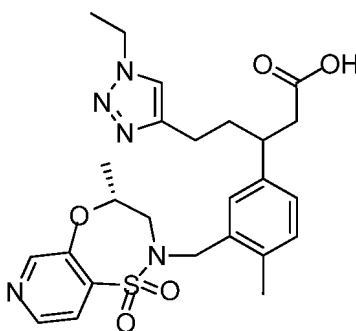
**Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico**



5 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (0,060 g, 0,096 mmol) en THF (3 ml) y agua (3,00 ml), se le añadió LiOH (0,011 g, 0,478 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 21 h. Los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutrales para proporcionar el compuesto del título (0,038 g, 0,074 mmol, 78 %) CL-EM  $m/z$  512,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 min (tiempo de ret.).

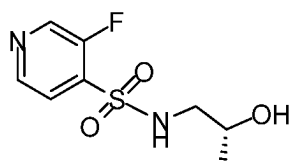
### Ejemplo 153

**Ácido** 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



10

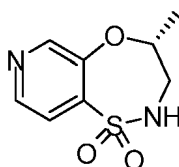
**(R)-3-Fluoro-N-(2-hidroxiopropil)piridin-4-sulfonamida**



15 A una solución de 4-bromo-3-fluoropiridina (0,714 g, 4,06 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C, se le añadió n-BuLi 1,6 M (2,54 ml, 4,06 mmol). Después de 1 h, se le añadió de una vez aducto de 1,4-diazabicyclo[2,2.2]octano bis(dióxido de azufre) (0,975 g, 4,06 mmol). El lote se retiró después de 2 h y la reacción se calentó a TA durante 30 min. El THF se evaporó y se añadió DCM seco (15 ml). Después, se añadió lentamente N-clorosuccinimida (0,542 g, 4,06 mmol) en DCM (8 ml) y se agitó durante 1 h. Después, se añadió gota a gota una solución de (R)-1-aminopropan-2-ol (0,305 g, 4,06 mmol) y DIPEA (1,417 ml, 8,11 mmol) en DCM (5 ml) y se agitó a TA. Después de la finalización de la reacción, se observó por CLEM, los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con MeOH al 0-5 %/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,136 g, 0,44 mmol, 11 %) CL-EM  $m/z$  235,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,52 min (tiempo de ret.).

20

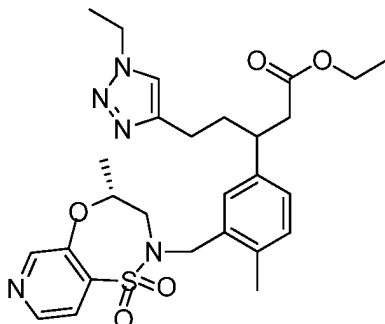
**1,1-Dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepina**



25 A una solución de (R)-3-fluoro-N-(2-hidroxiopropil)piridin-4-sulfonamida (0,136 g, 0,447 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió K<sup>+</sup>Ot-Bu (0,201 g, 1,788 mmol). Después, la reacción se agitó a 90 °C durante 2,5 h y después durante una noche a 45 °C. Se añadió K<sup>+</sup>Ot-Bu adicional (0,201 g, 1,788 mmol) y se agitó a 45 °C durante 2 h. La reacción se enfrió

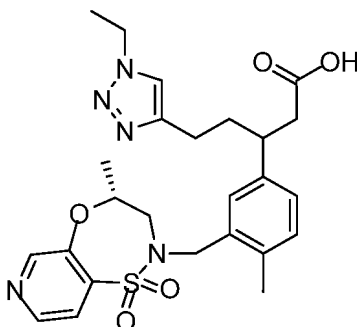
y se acidificó con HCl 1 M (0,894 ml, 0,894 mmol) a pH neutro. El disolvente se concentró y los sólidos resultantes se trituraron con DCM. El residuo filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con MeOH al 0-5 %/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,081 g, 0,367 mmol, 82 %) CL-EM  $m/z$  215,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,48 min (tiempo de ret.).

5 **5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo**



10 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (0,062 g, 0,179 mmol), 1,-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepina (0,040 g, 0,188 mmol) y ADDP (0,091 g, 0,359 mmol) en THF seco (3 ml), se le añadió tributilfosfina (0,179 ml, 0,718 mmol) y se agitó durante 20 h. Los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutrales para proporcionar el compuesto del título (0,058 g, 0,107 mmol, 59 %) CL-EM  $m/z$  542,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,99 min (tiempo de ret.).

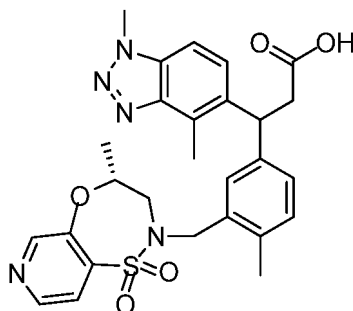
15 **Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**



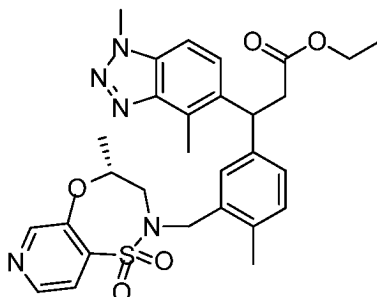
20 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (0,058 g, 0,107 mmol) en THF (3 ml) y agua (3,00 ml), se le añadió LiOH (0,013 g, 0,535 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Los disolventes orgánicos se concentraron y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N, se extrajeron con EtOAc (3X), se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutrales para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, 0,069 mmol, 64 %) CL-EM  $m/z$  514,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,86 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 154**

25 **Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

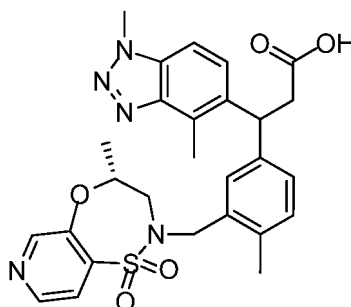


**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



5 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,071 g, 0,145 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepina (0,034 g, 0,159 mmol) y ADDP (0,076 g, 0,301 mmol) en THF seco (3 ml), se le añadió tributilfosfina (0,151 ml, 0,603 mmol) y se agitó durante 2 h. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutrales para proporcionar el compuesto del título (0,038 g, 0,067 mmol, 46 %) CL-EM  $m/z$  542,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,00 min (tiempo de ret.).

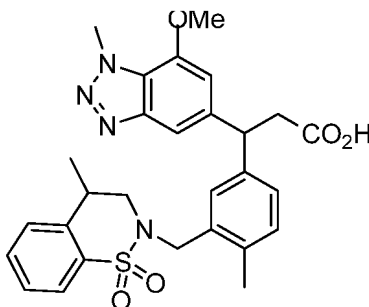
10 **Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



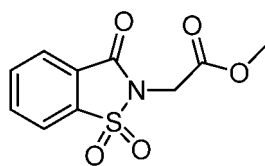
15 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (0,038 g, 0,067 mmol), en THF (3 ml) y agua (3,00 ml), se le añadió LiOH (8,07 mg, 0,337 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Los disolventes orgánicos se concentraron y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N, se extrajeron con EtOAc (3X), se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutrales para proporcionar el compuesto del título (0,023 g, 0,043 mmol, 63 %) CL-EM  $m/z$  514,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,90 min (tiempo de ret.).

20 **Ejemplo 155**

**Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoico**

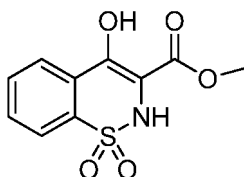


**2-(1,1-Dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)acetato de metilo**



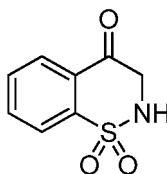
5 A una solución de 1,1-dióxido de 3-oxo-3H-benzo[d]isotiazol-2-ida sódica (15 g, 73,1 mmol) en DMF (30 ml), se le añadió 1,1-dióxido de 3-oxo-3H-benzo[d]isotiazol-2-ida sódica (15 g, 73,1 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h, se enfrió a TA y se vertió en agua enfriada, dando como resultado una formación intermedia de un sólido. El sólido se filtró y se lavó con agua, se secó y se volvió a cristalizar en MeOH. CL-EM:  $m/z$  256(M+H)<sup>+</sup> 1,43 min (tiempo de ret.).

#### 1,1-Dióxido de 4-hidroxi-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-carboxilato de metilo



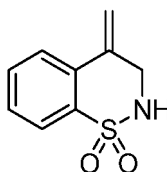
10 Se suspendió NaOMe (8,25 g, 153 mmol) en DMF seca (20 ml) y después se añadió una solución de 2-(1,1-dioxido-3-oxobenzodisotiazol-2(3H)-il)acetato de metilo (13 g, 50,9 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C durante 7 min. Tras la adición completa del NaOMe, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante un adicional de 30 min. El producto se precipitó de la mezcla de reacción con la adición gota a gota de HCl 1 N (4,3 ml), se lavó con agua (200 ml) y se secó a 52 °C al vacío durante una noche para dar 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-carboxilato de metilo (4,8 g, 18,81 mmol, rendimiento del 36,9 %). CL-EM:  $m/z$  256(M+H)<sup>+</sup> 1,44 min (tiempo de ret.).

#### 15 1,1-Dióxido de 2H-benzo[e][1,2]tiazin-4(3H)-ona



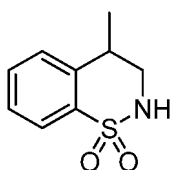
20 A una solución de 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-carboxilato de metilo (8,0 g, 31,3 mmol) en HCl (40 ml, 1316 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 8 h. La reacción se enfrió a TA, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, 1,1-dióxido de 2H-benzo[e][1,2]tiazin-4(3H)-ona (4,4 g, 22,31 mmol, rendimiento del 71,2 %). CL-EM:  $m/z$  198 (M+H)<sup>+</sup> 1,287 min (tiempo de ret.).

#### 1,1-Dióxido de 4-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina



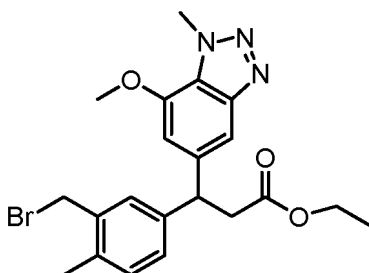
25 Una mezcla de bromo(metil)trifenilfosforano (8,15 g, 22,82 mmol) en tolueno (2 ml) se trató con NaHMDS (22,82 ml, 22,82 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a TA, se añadió gota a gota una solución de 1,1-dióxido de 2H-benzo[e][1,2]tiazin-4(3H)-ona (1,5 g, 7,61 mmol) en THF (2 ml) a la suspensión anterior y la mezcla resultante se agitó a TA durante 14 h. La solución después se diluyó con una cantidad de alícuota de EtOAc y se filtró a través de gel de sílice. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc, 3:1) para obtener 1,1-dióxido de 4-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (430 mg, 2,202 mmol, rendimiento del 29,0 %). CL-EM:  $m/z$  196 (M+H)<sup>+</sup>, 1,36 min (tiempo de ret.).

#### 1,1-Dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina



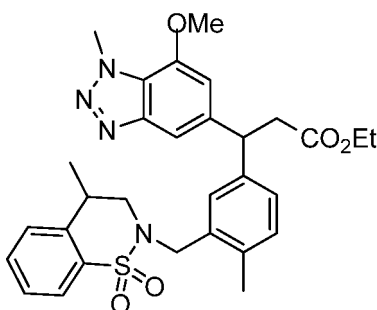
Una mezcla de 1,1-dióxido de 4-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (590 mg, 3,02 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10 mg, 0,071 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó durante 12 h a TA en una atmósfera de hidrógeno. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1,1-dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (520 mg, 2,64 mmol, rendimiento del 87 %) CL-EM: *m/z* 198(M+H)<sup>+</sup>, 1,38 min (tiempo de ret.).

**3-(3-(Bromometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



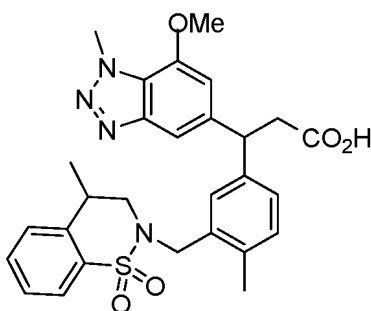
A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (400 mg, 1,043 mmol) en DCM (20 ml), se le añadió gota a gota PBr<sub>3</sub> (0,148 ml, 1,565 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de lo cual, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (340 mg, 0,762 mmol, rendimiento del 73,0 %). CL-EM: *m/z* 446 (M+H)<sup>+</sup>, 1,81 min (tiempo de ret.).

**3-(7-Metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



A una solución de 1,1-dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (150 mg, 0,760 mmol) en DMF (20 ml), se le añadió NaH (36,5 mg, 1,521 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La solución de 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (340 mg, 0,762 mmol) en DMF (4 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se secó y se concentró hasta obtener un producto en bruto, el cual se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc, 1:1) para proporcionar 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (160 mg, 0,284 mmol, rendimiento del 37,4 %). CL-EM: *m/z* 563(M+H)<sup>+</sup> 1,814 min (tiempo de ret.).

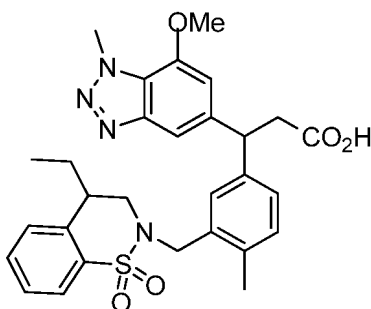
**Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoico**



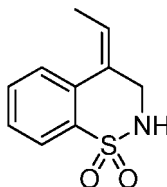
5 A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (160 mg, 0,284 mmol) en THF (5 ml) y agua (2 ml), se le añadió LiOH (160 mg, 6,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 20 h. Después de lo cual, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para conseguir el producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoico (41 mg, 0,077 mmol, rendimiento del 27,0 %). CL-EM:  $m/z$  535 (M+H)<sup>+</sup>, 1,63 min (tiempo de ret.)

#### 10 Ejemplo 156

**Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



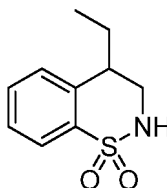
**1,1-Dióxido de (E)-4-etilideno-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina**



15 Una mezcla de bromo(etil)trifenilfosforano (11,30 g, 30,4 mmol) en tolueno (2 ml), se trató con NaHMDS (30,4 ml, 30,4 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a TA, se añadió gota a gota una solución de 1,1-dióxido de 2H-benzo[e][1,2]tiazin-4(3H)-ona (2,0 g, 10,14 mmol) en THF (2 ml) a la suspensión anterior y la mezcla resultante se agitó a TA durante 14 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de gel de sílice. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc, 3:1) para proporcionar 1,1-dióxido de (E)-4-etilideno-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (530 mg, 2,53 mmol, 24, rendimiento del 97 %). CL-EM:  $m/z$  210 (M+H)<sup>+</sup>, 1,408 min (tiempo de ret.).

20

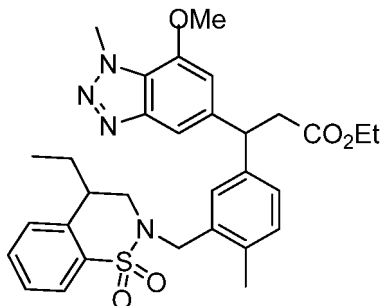
**1,1-Dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina**



25 Una mezcla de 1,1-dióxido de (E)-4-etilideno-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (570 mg, 2,72 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10 mg, 0,071 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó durante 12 h a TA en una atmósfera de hidrógeno. El sólido se filtró y

el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (510 mg, 2,414 mmol, rendimiento del 89 %). CL-EM:  $m/z$  212(M+H)<sup>+</sup>, 1,467 min (tiempo de ret.).

**3-(3-((4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



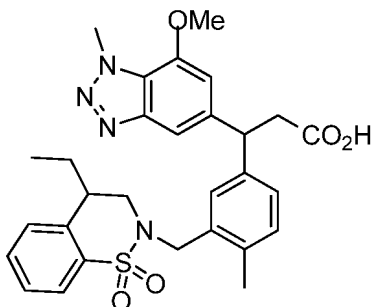
5

A una solución de 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (196 mg, 0,928 mmol) en DMF (30 ml), se le añadió NaH (27,8 mg, 1,159 mmol) a 0 °C durante 1 h. Una solución de 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (345 mg, 0,773 mmol) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc, 1:1) para conseguir 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (143 mg, 0,248 mmol, rendimiento del 32,1 %) CL-EM:  $m/z$  577(M+H)<sup>+</sup> 1,904 min (tiempo de ret.).

10

15

**Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



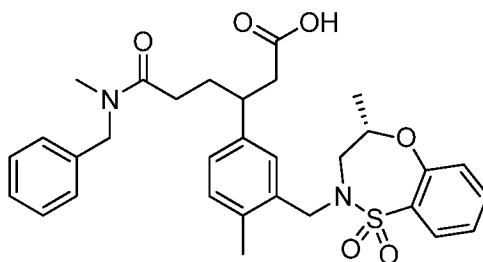
20

A una solución de 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (133 mg, 0,231 mmol) en THF (5 ml) y agua (2 ml), se le añadió LiOH (150 mg, 6,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (53 mg, 0,097 mmol, rendimiento del 41,9 %). CL/EM  $m/z$  549 (M+H)<sup>+</sup> 1,659 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 157**

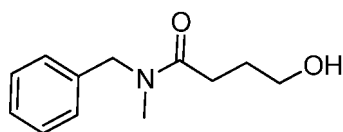
25

**Ácido 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoico**



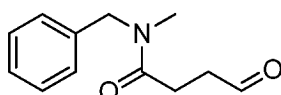
**N-Bencil-4-hidroxi-N-metilbutanamida**





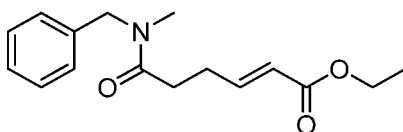
Una mezcla de dihidrofuran-2(3H)-ona (2 g, 23,23 mmol), N-metil-1-fenilmetanamina (2,82 g, 23,23 mmol) y Et<sub>3</sub>N (6,48 ml, 46,5 mmol) se calentó a reflujo a 110 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y el disolvente se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida y eluyó con MeOH al 5 %/CHCl<sub>3</sub> para dar N-bencil-4-hidroxi-N-metilbutanamida (1,2 g, 5,53 mmol, 23, rendimiento del 80 %). CL-EM *m/z* 208(M+H)<sup>+</sup>, min (tiempo de ret.).

#### N-Bencil-N-metil-4-oxobutanamida



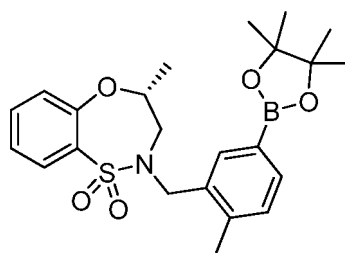
A una solución de cloruro de oxalilo (0,760 ml, 8,68 mmol) en DCM (20 ml), se le añadió gota a gota, una solución de DMSO seco (1,027 ml, 14,47 mmol) en DCM (20 ml) a -78 °C y se agitó durante 30 min. Después, se añadió lentamente una solución de N-bencil-4-hidroxi-N-metilbutanamida (1,2 g, 5,79 mmol) en DCM (20 ml) a la misma temperatura y se agitó durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se inactivó con Et<sub>3</sub>N (4,03 ml, 28,9 mmol) a -78 °C y se dejó agitar a TA. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar N-bencil-N-metil-4-oxobutanamida (700 mg, 3,41 mmol, rendimiento del 58,9 %). El residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM *m/z* 206 (M+H)<sup>+</sup>, 1,31 min (tiempo de ret.).

#### 6-(Bencil(metil)amino)-6-oxohex-2-enoato de (E)-etilo



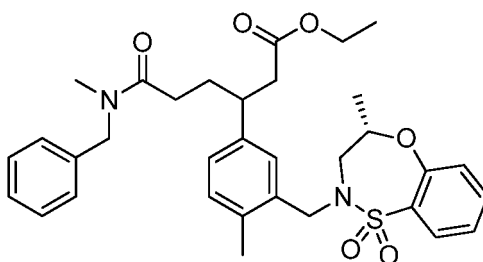
A una suspensión de NaH (164 mg, 6,82 mmol) en THF (20 ml), se le añadió fosfonoacetato de trietilo (1,024 ml, 5,12 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Después, se añadió N-bencil-N-metil-4-oxobutanamida (700 mg, 3,41 mmol) en THF (12 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo en bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano (80:20) para proporcionar 6-(bencil(metil)amino)-6-oxohex-2-enoato de (E)-etilo (500 mg, 1,783 mmol, rendimiento del 52,3 %). CL-EM *m/z* 276 (M+H)<sup>+</sup>, 5,06 min (tiempo de ret.).

#### 1,1-Dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



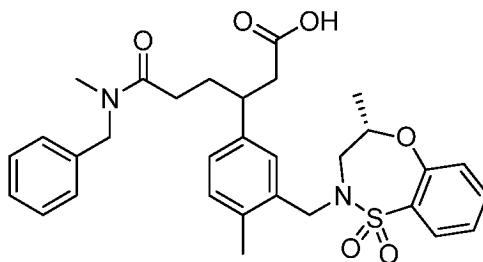
A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (20 g, 94 mmol) y (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (30,3 g, 122 mmol) en THF (200 ml), se le añadieron trifetilfosfina (49,2 g, 188 mmol) y DEAD (29,7 ml, 188 mmol) a 0 °C y se agitó durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (500 ml) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (10,5 g, 23,14 mmol, 24, rendimiento del 68 %). CL-EM *m/z* 444,31 (M+H)<sup>+</sup>, 7,76 min (tiempo de ret.).

#### 6-(Bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoato de etilo



5 A una solución de 6-(bencil(metil)amino)-6-oxohex-2-enoato de (E)-etilo (400 mg, 1,453 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (773 mg, 1,743 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2 ml), se le añadió TEA (0,607 ml, 4,36 mmol) se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (71,6 mg, 0,145 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (26:74) para proporcionar 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)methyl)fenil)-6-oxohexanoato de etilo (300 mg, 0,395 mmol, rendimiento del 27,2 %). CL-EM *m/z* 593,38 (M+H)<sup>+</sup>, 2,35 min (tiempo de ret.).

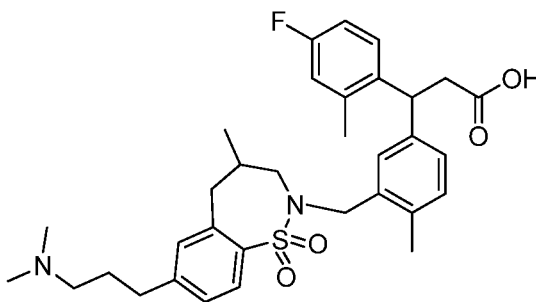
**Ácido 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)methyl)fenil)-6-oxohexanoico**



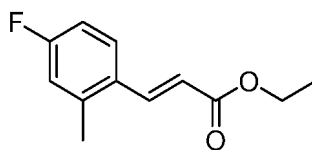
15 A una solución de 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)methyl)fenil)-6-oxohexanoato de etilo (200 mg, 0,337 mmol) en EtOH (20 ml), se le añadió NaOH al 10 % (20 ml, 0,337 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1 N, se extrajo con DCM (2X) y salmuera. La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para conseguir compuesto en bruto. El residuo en bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH : CHCl<sub>3</sub> (5:95) para proporcionar ácido 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)methyl)fenil)-6-oxohexanoico (125 mg, 0,220 mmol, rendimiento del 65,3 %). CL-EM *m/z* 565,43 (M+H)<sup>+</sup>, 1,80 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 158**

25 **Ácido 3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)methyl)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoico**

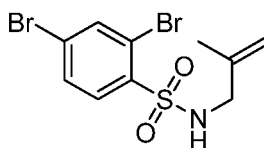


**3-(4-Fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo**



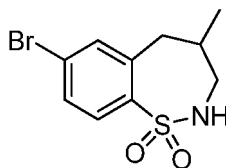
5 A una suspensión de NaH (1,737 g, 72,4 mmol) en THF (80 ml), se le añadió fosfonoacetato de trietilo (8,69 ml, 43,4 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 15 min y se añadió 4-fluoro-2-metilbenzaldehído (5 g, 36,2 mmol) en THF (12 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con dos veces EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (2:98) para proporcionar 3-(4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (5 g, 23,23 mmol, rendimiento del 64,2 %). CL-EM *m/z* 209,05 (M+H)<sup>+</sup>, 2,60 min (tiempo de ret.).

### 2,4-Dibromo-N-(2-metilalil)bencenosulfonamida



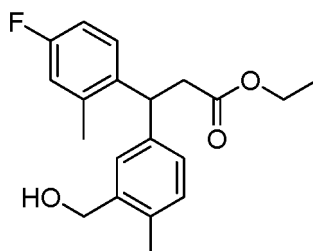
10 A una solución de cloruro de 2,4-dibromobenceno-1-sulfonilo (5 g, 14,95 mmol) en DCM (30 ml), se le añadieron 2-metilprop-2-en-1-amina (1,170 g, 16,45 mmol) y TEA (4,17 ml, 29,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X), La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar 2,4-dibromo-N-(2-metilalil)bencenosulfonamida (4,5 g, 12,15 mmol, rendimiento del 81 %). CL-EM *m/z* 367 (M+H)<sup>+</sup>, 2,60 min (tiempo de ret.).

### 1,1-Dióxido de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina



20 A una solución de 2,4-dibromo-N-(2-metilalil)bencenosulfonamida (4,5 g, 12,19 mmol) en tolueno (40 ml), se le añadió AIBN (0,400 g, 2,439 mmol) y se calentó hasta 75 °C. Se añadió cloruro de tri-n-butilestaño (19,84 ml, 73,2 mmol) a 75 °C y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano (11:89) para dar 1,1-dióxido de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (2 g, 6,66 mmol, rendimiento del 54,6 %). CL-EM *m/z* 288 (M+H)<sup>+</sup>, 3,57 min (tiempo de ret.).

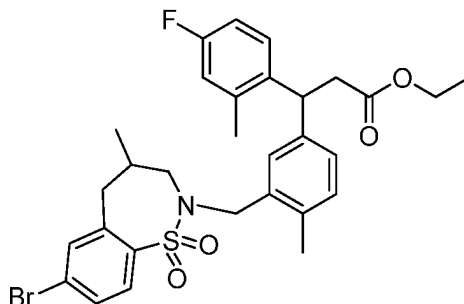
### 3-(4-Fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



25 A una solución de 3-(4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (1 g, 4,80 mmol) y (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (1,430 g, 5,76 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2 ml), en un tubo cerrado herméticamente, se le añadió TEA (2,008 ml, 14,41 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,237 g, 0,480 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (25:75) para proporcionar 3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metil-fenil)propanoato de etilo (900 mg, 2,72 mmol, rendimiento del 56,7 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,21 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,70 (t, 1H), 4,63(d, 2H), 4,06 (c, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,49 (m, 1H), 1,12 (m, 3H)

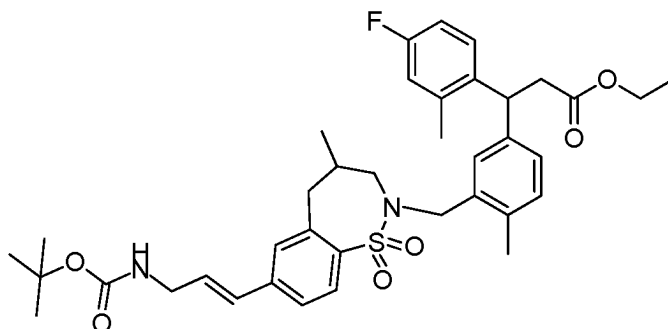
35 **3-(3-((7-Bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-**

## metilfenil)propanoato de etilo



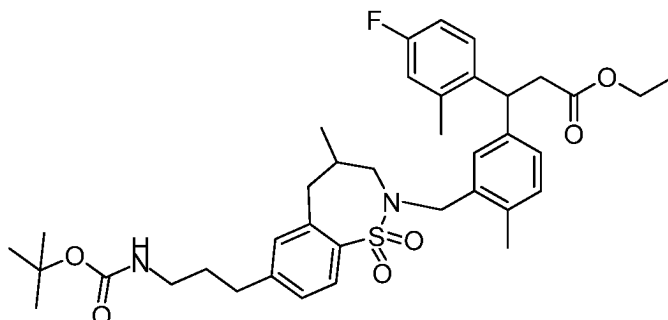
5 A una suspensión de 3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo 2,72 mmol) en THF (15 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (790 mg, 2,72 mmol) y trifenilfosfina (1429 mg, 5,45 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió DEAD (0,863 ml, 5,45 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X) y una solución de salmuera, la capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (20:80) para proporcionar 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (1 g, 1,606 mmol, rendimiento del 59,0 %). CL-EM *m/z* 602 (M+H)<sup>+</sup>, 1,59 min (tiempo de ret.).

10 **3-(3-((7-(3-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de (E)-etilo**



15 A una solución de 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (600 mg, 0,996 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió alilcarbamato de *tert*-butilo (391 mg, 2,489 mmol), tri-*O*-tolilfosfina (91 mg, 0,299 mmol). La reacción se desgasificó durante 10 min y se añadieron DIPEA (0,522 ml, 2,99 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (22,36 mg, 0,100 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó sobre cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (20:80) para proporcionar 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de (E)-etilo (500 mg, 0,737 mmol, rendimiento del 74,0 %) CL-EM *m/z* 679 (M+H)<sup>+</sup>, 3,22 min (tiempo de ret.).

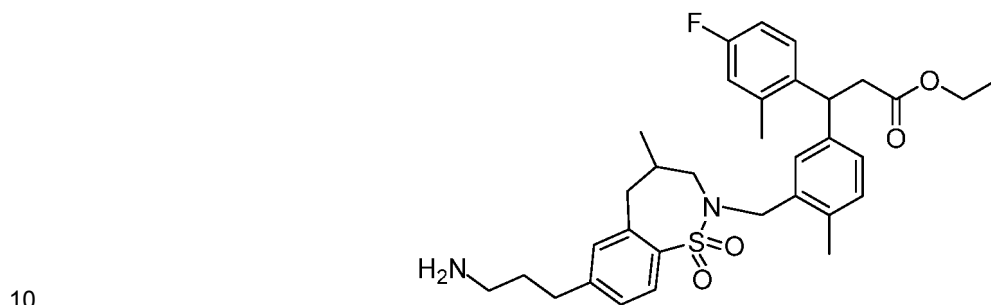
25 **3-(3-((7-(3-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo**



A una solución de (3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-

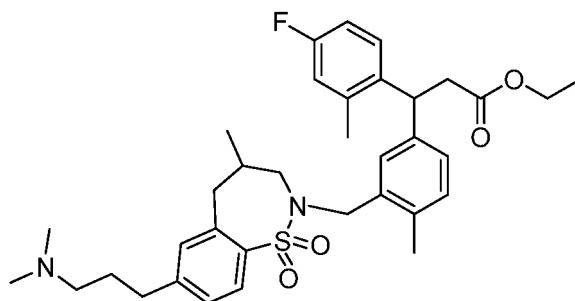
5 dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de (E)-etilo (500 mg, 0,737 mmol) en EtOH (30 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (78 mg, 0,737 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (0,41 MPa) a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y se secó al vacío para proporcionar 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (400 mg, 0,587 mmol, rendimiento del 80 %). CL-EM *m/z* 680 (M+H)<sup>+</sup>, 3,24 min (tiempo de ret.).

**3-(3-((7-(3-Aminopropil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo**



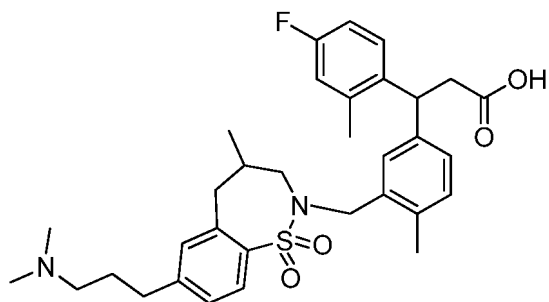
15 A una solución de 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (400 mg, 0,587 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se le añadió HCl en dioxano (0,018 ml, 0,587 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió a 0 °C y se neutralizó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X) y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar 3-(3-((7-(3-aminopropil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (290 mg, 0,499 mmol, rendimiento del 85 %). CL-EM *m/z* 581 (M+H)<sup>+</sup>, 3,7 min (tiempo de ret.).

20 **3-(3-((7-(3-Dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo**



30 A una solución de 3-(3-((7-(3-aminopropil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (230 mg, 0,396 mmol) en DCM, se le añadió formaldehído al 37 % (0,109 ml, 3,96 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C después de lo cual se añadieron Na(OAc)<sub>3</sub>BH (126 mg, 0,594 mmol) y AcOH (0,045 ml, 0,792 mmol) a 0 °C a la mezcla de reacción y se agitó durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con DCM (2X) y se lavó con una solución de salmuera. La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 3-(3-((7-(3-dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (200 mg, 0,280 mmol, rendimiento del 70,7 %). CL-EM *m/z* 609 (M+H)<sup>+</sup>, 3,04 min (tiempo de ret.). Este compuesto se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

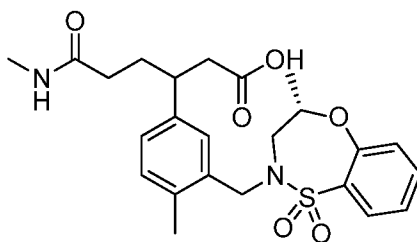
**Ácido 3-(3-((7-(3-dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoico**



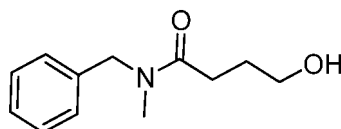
- 5 A una solución de 3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (200 mg, 0,329 mmol) en EtOH (10 ml), se le añadió NaOH al 10 % (15 ml, 0,329 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió a 0 °C y se neutralizó con HCl 1 N. El sólido de color blanco que se formó, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoico (60 mg, 0,103 mmol, rendimiento del 31,2 %). CL-EM  $m/z$  581 (M+H)<sup>+</sup>, 2,10 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 159

- 10 **Ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico**

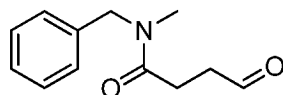


### N-bencil-4-hidroxi-N-metilbutanamida



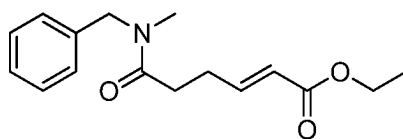
- 15 Una mezcla de dihidrofuran-2(3H)-ona (2 g, 23,23 mmol), N-metil-1-fenilmetanamina (2,82 g, 23,23 mmol) y Et<sub>3</sub>N (6,48 ml, 46,5 mmol) se calentó a reflujo a 110 °C durante 16 h. Después de eso, la reacción se enfrió a TA y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH al 5 %/CHCl<sub>3</sub> para proporcionar N-bencil-4-hidroxi-N-metilbutanamida (1,2 g, 5,53 mmol, 23, rendimiento del 80 %). CL-EM  $m/z$  208 (M+H)<sup>+</sup>, 1,23 min (tiempo de ret.).

- 20 **N-Bencil-N-metil-4-oxobutanamida**



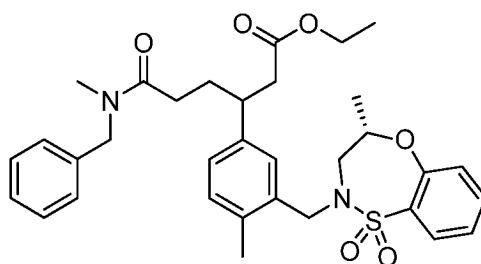
- 25 A una solución de cloruro de oxalilo (0,760 ml, 8,68 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió gota a gota, una solución de DMSO seco (1,027 ml, 14,47 mmol) en DCM (20 ml) a -78 °C y se agitó durante 30 min. Después, se añadió lentamente una solución de N-bencil-4-hidroxi-N-metilbutanamida (1,2 g, 5,79 mmol) en DCM (20 ml) a la misma temperatura y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con Et<sub>3</sub>N (4,03 ml, 28,9 mmol) a -78 °C y se dejó calentar a TA. La solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar N-bencil-N-metil-4-oxobutanamida (700 mg, 3,41 mmol, rendimiento del 58,9 %). La cual se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. CL-EM  $m/z$  206 (M+H)<sup>+</sup>, 1,31 min (tiempo de ret.).

- 30 **6-(Bencil(metil)amino)-6-oxohex-2-enoato de (E)-etilo**



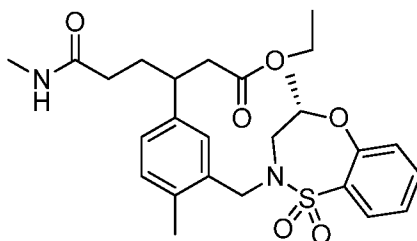
A una suspensión de NaH (164 mg, 6,82 mmol) en THF (20 ml) se le añadió fosfonoacetato de trietilo (1,024 ml, 5,12 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Después, se añadió N-bencil-N-metil-4-oxobutanamida (700 mg, 3,41 mmol) en THF (12 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X) y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (80:20 para proporcionar 6-(bencil(metil)amino)-6-oxohex-2-enoato de (E)-etilo (500 mg, 1,783 mmol, rendimiento del 52,3 %) CL-EM *m/z* 276 (M+H)<sup>+</sup>, 5,96 min (tiempo de ret.).

**6-(Bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoato de etilo**



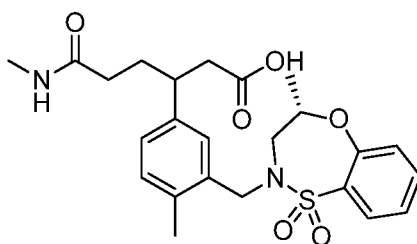
A una solución de 6-(bencil(metil)amino)-6-oxohex-2-enoato de (E)-etilo (400 mg, 1,453 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (773 mg, 1,743 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2 ml) en un recipiente de reacción de microondas, se le añadió TEA (0,607 ml, 4,36 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (71,6 mg, 0,145 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó sobre cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (26:74) para proporcionar 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoato de etilo (300 mg, 0,395 mmol, rendimiento del 27,2 %) en forma de un líquido. CL-EM *m/z* 593 (M+H)<sup>+</sup>, 2,35 min (tiempo de ret.).

**3-(4-Metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoato de etilo**



A una solución de 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoato de etilo (500 mg, 0,844 mmol) en cloroformo (50 ml), se le añadieron NBS (375 mg, 2,109 mmol) y N-metilacetamida (0,065 ml, 0,844 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se hizo básico con NaOH al 10 %, se extrajo con EtOAc y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (38:62) para proporcionar 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoato de etilo (150 mg, 0,253 mmol, rendimiento del 30,0 %) en forma de un líquido. CL-EM *m/z* 503 (M+H)<sup>+</sup>, 2,42 min (tiempo de ret.).

**Ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico**

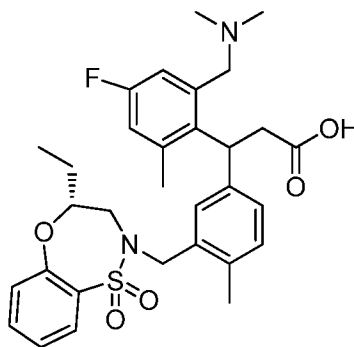


5 A una solución de 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoato de etilo (150 mg, 0,298 mmol) en EtOH (15 ml), se le añadió NaOH al 10 % (20 ml, 0,298 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1 N, se extrajo con DCM (2X) y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para conseguir 200 mg de ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico en bruto.

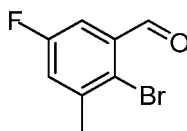
10 En una reacción separada, a una solución de 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoato de etilo (30 mg, 0,060 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió NaOH al 10 % (5 ml, 0,060 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1 N, se extrajo con DCM (2X) y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 30 mg de ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico en bruto. Los productos de las dos reacciones se combinaron y se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico (80 mg, 0,167 mmol, rendimiento del 56,1 %). CL-EM *m/z* 475 (M+H)<sup>+</sup>, 2,86 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 160

20 **ácido 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



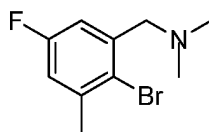
#### 2-Bromo-5-fluoro-3-metilbenzaldehído



25 A una solución de 1,2-dibromo-5-fluoro-3-metilbenzo (200 mg, 0,746 mmol) en THF (10 ml), se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (1,5 ml, 3,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después de lo cual, se añadió piperidin-1-carbaldehído (0,1 ml, 0,746 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X) y salmuera. La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se redujo a presión y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (4:96) para proporcionar 2-bromo-5-fluoro-3-metilbenzaldehído (100 mg, 0,461 mmol, rendimiento del 61,7 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,26 ppm (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,41 (s, 3H).

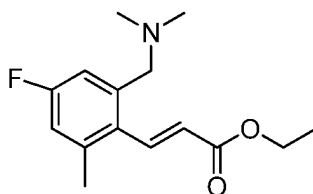
#### 1-(2-Bromo-5-fluoro-3-metilfenil)-N,N-dimetilmetanamina





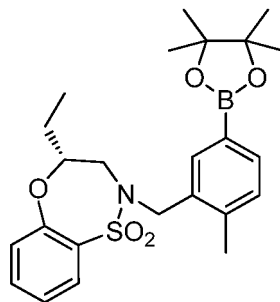
5 A una solución de 2-bromo-5-fluoro-3-metilbenzaldehído (700 mg, 3,23 mmol), dimetilamina (3,23 ml, 6,45 mmol) y AcOH (0,037 ml, 0,645 mmol) en THF (10 ml), se le añadió  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (1367 mg, 6,45 mmol) a 5 °C y se agitó a 25 °C durante 5 h. La reacción después se diluyó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc: hexano (15:85) como un disolvente para dar 1-(2-bromo-5-fluoro-3-metilfenil)-N,N-dimetilmetanamina (300 mg, 1,099 mmol, rendimiento del 34,1 %) en forma de un líquido. CL-EM  $m/z$  245,99 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 1,23 min (tiempo de ret.).

### 3-(2-((Dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)acrilato de (E)-etilo



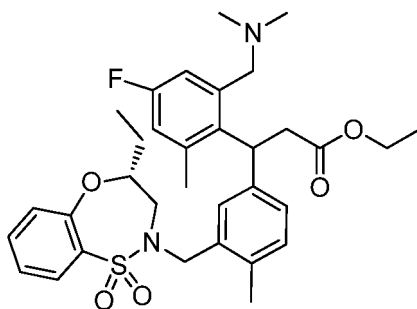
10 A una solución de 1-(2-bromo-5-fluoro-3-metilfenil)-N,N-dimetilmetanamina (300 mg, 1,219 mmol) y acrilato de etilo (488 mg, 4,88 mmol) en DMF (5 ml), en un tubo cerrado herméticamente, se le añadió tri-*o*-tolilfosfina (111 mg, 0,366 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 10 min, después se añadió DIPEA (0,639 ml, 3,66 mmol) y se continuó desgasificando durante 10 min. Después, se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (54,7 mg, 0,244 mmol) y se desgasificó con durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X) y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para producir 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)acrilato de (E)-etilo en bruto (250 mg) que se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM  $m/z$  266,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 3,89 min (tiempo de ret.).

### 20 1,1-Dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



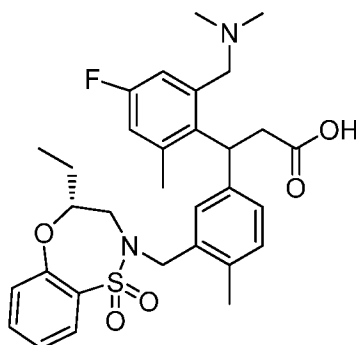
25 A una solución de (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)metanol (10 g, 40,3 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (9,16 g, 40,3 mmol) en THF (100 ml), se le añadió trifenilfosfina (15,86 g, 60,5 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente, gota a gota DEAD (12,76 ml, 81 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc al 5 % / hexanos como eluyente para proporcionar 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (10,2 g, 21,74 mmol, rendimiento del 53,9 %). CL-EM  $m/z$  458 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 3,06 min (tiempo de ret.).

### 3-(2-((Dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



Una solución de 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (150 mg, 0,565 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (259 mg, 0,565 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. Después, se añadieron TEA (0,079 ml, 0,565 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (250 mg, 0,565 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó para proporcionar 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo en bruto (180 mg, 0,126 mmol, 22, rendimiento del 28 %). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM *m/z* 597,08 (M+H)<sup>+</sup>, 2,4 min (tiempo de ret.).

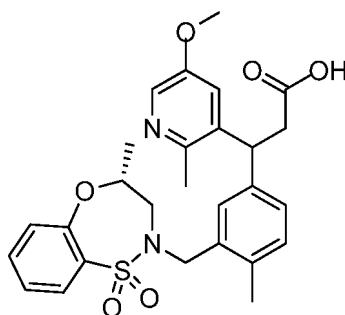
**ácido 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



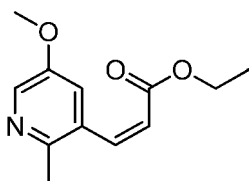
A una solución de 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (300 mg, 0,503 mmol) en EtOH (20 ml), se le añadió NaOH al 10 % (20 ml) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con DCM (2X). La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para conseguir 280 mg de compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (2X) usando MeOH:DCM (0,5:9,5) como sistema disolvente, para proporcionar ácido 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (53 mg, 0,091 mmol). CL-EM *m/z* 569,28 (M+H)<sup>+</sup>, 2,14 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 161

**Ácido 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

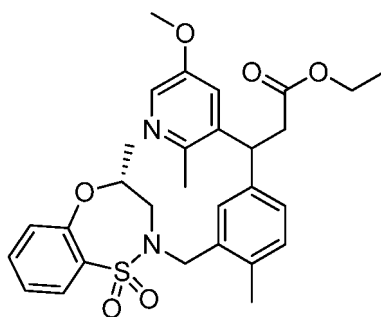


**3-(5-Metoxi-2-metilpiridin-3-il)acrilato de (Z)-etilo**



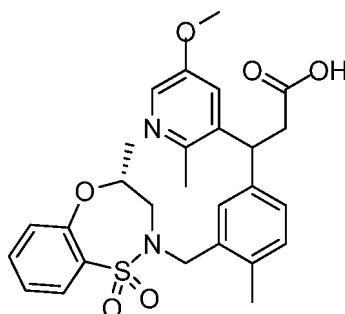
A una solución de 3-bromo-5-metoxi-2-metilpiridina (500 mg, 2,475 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió acrilato de metilo acrilato de etilo (1239 mg, 12,37 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (226 mg, 0,742 mmol), DIPEA (1,729 ml, 9,90 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,56 mg, 0,025 mmol) a TA y se agitó con irradiación con microondas a 120 °C durante 1,30 h. La reacción se enfrió a TA, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó con una solución de salmuera (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)acrilato de (Z)-etilo (300 mg, 1,199 mmol, rendimiento del 48,5 %). CL-EM *m/z* 222 (M+H)<sup>+</sup>, 1,13 min (tiempo de ret.).

**3-(5-Metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1202 mg, 2,71 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (5 ml), se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,378 ml, 2,71 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y después, se añadió de nuevo [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (66,9 mg, 0,136 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 5 min, se agitó con irradiación con microondas a 120 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (150 mg, 0,265 mmol, 19, rendimiento del 53 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 4,50 (c, J = 7,7 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 14,9, 8,4 Hz, 2H), 3,99-3,88 (m, 2H), 3,87-3,74 (m, 4H), 3,69-3,55 (m, 1H), 3,17-2,98 (m, 2H), 2,79 (dd, J = 32,2, 15,2 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,23 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,10-0,99 (m, 3H).

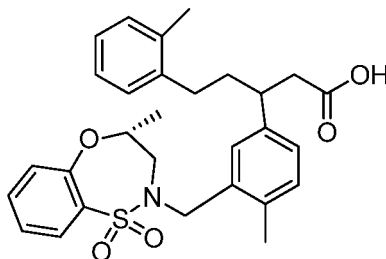
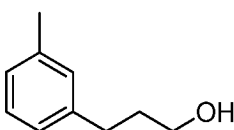
**Ácido 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



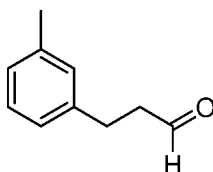
A una solución de 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (150 mg, 0,278 mmol) en EtOH (3 ml), se le añadió NaOH (0,139 ml, 0,278 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se acidificó con una solución 1 N de HCl hasta un pH 4. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó bien para ofrecer ácido 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (65 mg, 0,122 mmol, rendimiento del 43,7 %). CL-EM *m/z* 511,30 (M+H)<sup>+</sup>, 1,50 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 162**

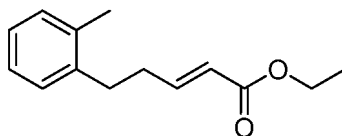
**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico**

5 **3-(m-Tolil)propan-1-ol**

A una solución de ácido 3-(m-tolil)propanoico (2 g, 12,18 mmol) en THF (50 ml), se le añadió LAH 2 M en THF (30 ml, 30,5 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada, se extrajo con EtOAc (2X), la capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (20:80) para proporcionar 3-(m-tolil)propan-1-ol (1,4 g, 9,29 mmol, rendimiento del 76 %). CL-EM m/z 151 (M+H)<sup>+</sup>, 2,03min (tiempo de ret.).

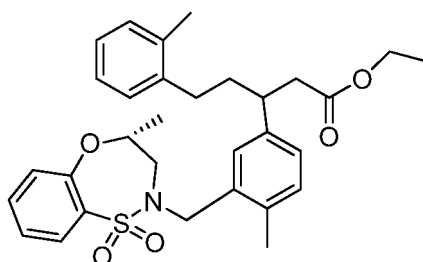
**3-(m-Tolil)propanal**

A una solución de 3-(m-tolil)propan-1-ol (1,4 g, 9,32 mmol) en DCM (20 ml), a 0 °C se le añadió PCC (3,01 g, 13,98 mmol), después se llevó a TA y se agitó a TA durante 3 h. El residuo en bruto se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó para proporcionar 3-(m-tolil)propanal (1,2 g, 8,10 mmol, rendimiento del 87 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,65 (s a, 1H), 6,85-7,20 (m, 4H), 2,90-2,20 (m, 7H).

**5-(o-Tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo**

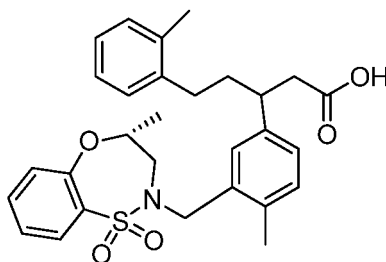
A una suspensión de NaH (0,486 g, 20,24 mmol) en THF (15 ml), se le añadió fosonoacetato de trietilo (1,945 ml, 9,72 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Después, se añadió 3-(o-tolil)propanal (1,2 g, 8,10 mmol) en THF (3 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X) y salmuera, la capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo en bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (80:20) para proporcionar 5-(o-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo (500 mg, 1,397 mmol, 17,rendimiento del 25 %) CL-EM m/z 219 (M+H)<sup>+</sup>, 2,82min (tiempo de ret.).

**3-(4-Metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoato de etilo**



5 A una solución de 5-(m-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo (500 mg, 2,291 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (5 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,639 ml, 4,58 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (2031 mg, 4,58 mmol), después, la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min. Se añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (113 mg, 0,229 mmol) y la reacción se desgasificó con argón durante 5 min. Después, la reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. Después de eso, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida y se eluyó con Hex/EtOAc (4:6) para proporcionar 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoato de etilo (250 mg, 0,447 mmol, 19, rendimiento del 50 %). CL-EM *m/z* 536 (M+H)<sup>+</sup>, 3,20 min (tiempo de ret.).

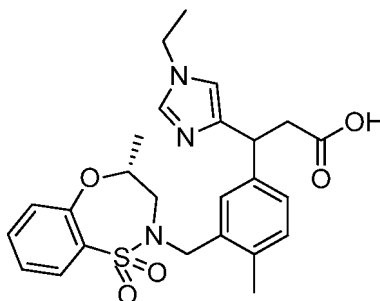
**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico**



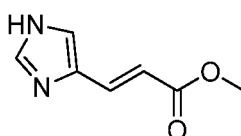
15 A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoato de etilo (150 mg, 0,280 mmol) en EtOH (3 ml), se le añadió NaOH 2 M (0,140 ml, 0,280 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se enfrió y se acidificó con una solución 1 N de HCl hasta un pH 4. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico (55 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 38,3 %). CL-EM *m/z* 508,8 (M+H)<sup>+</sup>, 2,86 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 163

**Ácido 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

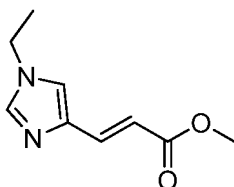


25 **3-(1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo**



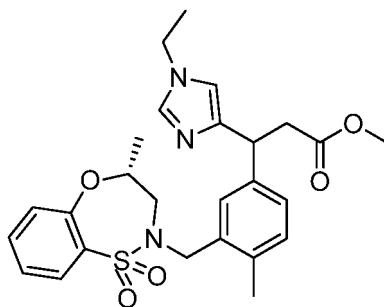
5 A una suspensión de ácido (E)-3-(1H-imidazol-4-il)acrílico (20 g, 145 mmol) en MeOH (200 ml), agitado en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se le añadió gota a gota H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (7,72 ml, 145 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se interrumpió una solución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El sólido de color blanco que se formó, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3-(1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo (18 g, 117 mmol, rendimiento del 81 %). CL-EM *m/z* 153 (M+H)<sup>+</sup>, 2,06 min (tiempo de ret.).

### 3-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo



10 A una solución de 3-(1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo (500 mg, 3,29 mmol) en THF (10 ml), se le añadió NaH (263 mg, 6,57 mmol) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 min. Después, se añadió yoduro de etilo (0,398 ml, 4,93 mmol) en la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH : DCM (2:98) para proporcionar 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo (350 mg, 1,888 mmol, rendimiento del 57,4 %). CL-EM *m/z* 181 (M+H)<sup>+</sup>, 3,45 min (tiempo de ret.).

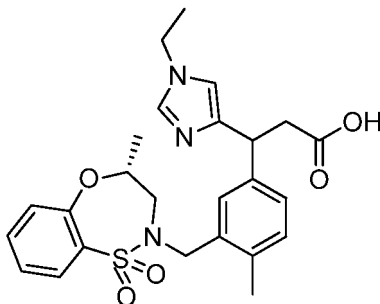
### 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo



20 A una solución de 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo (300 mg, 1,665 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml), se le añadió, 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (886 mg, 1,998 mmol) y TEA (0,682 ml, 4,99 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (82 mg, 0,166 mmol) en un recipiente reactor de microondas. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró.

25 El filtrado se evaporó para proporcionar 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo (400 mg, 0,388 mmol, 23, rendimiento del 29 %) CL-EM *m/z* 498 (M+H)<sup>+</sup>, 1,76 min (tiempo de ret.).

### Ácido 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

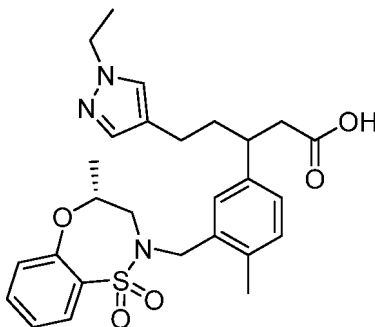


30 A una solución de 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo (450 mg, 0,904 mmol) en EtOH (15 ml), se le añadió

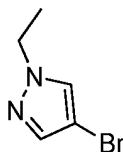
NaOH al 10 % (40 ml, 0,904 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con DCM (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH:CHCl<sub>3</sub> (5:95) para proporcionar ácido 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (110 mg, 0,225 mmol, 24, rendimiento del 93 %) CL-EM *m/z* 484 (M+H)<sup>+</sup>, 1,47 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 164

#### Ácido 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

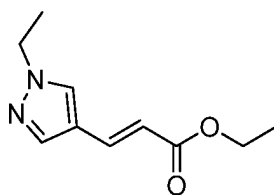


#### 4-Bromo-1-etil-1H-pirazol



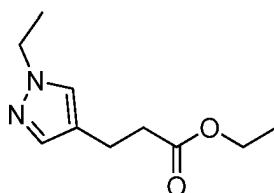
A una suspensión de NaH (0,196 g, 8,16 mmol) en THF (15 ml), se le añadió 4-bromo-1H-pirazol (1 g, 6,80 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 20 min. Se añadió yoduro de etilo (0,825 ml, 10,21 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-bromo-1-etil-1H-pirazol (900 mg, 5,12 mmol, rendimiento del 75 %). CL-EM *m/z* 174 (M+H)<sup>+</sup>, 1,84 min (tiempo de ret.).

#### 3-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)acrilato de (E)-etilo



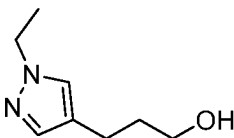
A una solución de 4-bromo-1-etil-1H-pirazol (900 mg, 5,14 mmol) en DMF (2 ml) en un recipiente reactor de microondas se le añadieron acrilato de etilo (2059 mg, 20,57 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (470 mg, 1,543 mmol) y DIPEA (2,69 ml, 15,43 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de Pd(OAc)<sub>2</sub> (115 mg, 0,514 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó y el residuo en bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (13:87) para proporcionar 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,547 mmol, rendimiento del 30,1 %). CL-EM *m/z* 195 (M+H)<sup>+</sup>, 1,94 min (tiempo de ret.).

#### 3-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)propanoato de etilo



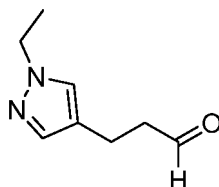
5 A una solución de 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 2,059 mmol) en EtOH (20 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (110 mg, 1,030 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (0,41 MPa) a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó para proporcionar 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propanoato de etilo (300 mg, 1,010 mmol, rendimiento del 49,1 %). CL-EM  $m/z$  197 (M+H)<sup>+</sup>, 1,72 min (tiempo de ret.).

### 3-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)propan-1-ol



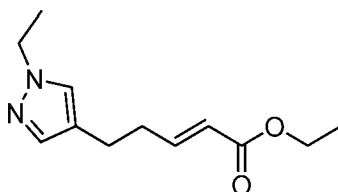
10 A una solución de 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propanoato de etilo (300 mg, 1,529 mmol) en THF (10 ml), se le añadió LAH 2 M (3 ml, 6,00 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado, se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc : hexano (60:40) para proporcionar 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propan-1-ol (100 mg, 0,592 mmol, rendimiento del 38,8 %). CL-EM  $m/z$  155 (M+H)<sup>+</sup>, 1,17 min (tiempo de ret.).

### 3-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)propanal



15  
20 A una solución de cloruro de oxalilo (0,511 ml, 5,84 mmol) en DCM (20 ml), se le añadió DMSO (0,690 ml, 9,73 mmol) a -78 °C y se agitó durante 20 min. Se añadió 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propan-1-ol (600 mg, 3,89 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min seguido de la adición de TEA (2,71 ml, 19,45 mmol) a -78 °C. La reacción se calentó a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con DCM (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando para proporcionar 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propanal (500 mg, 3,29 mmol, rendimiento del 84 %) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 3,90 (s a, 4H) 2,65 (s, 3H), 1,35 (t, 2H).

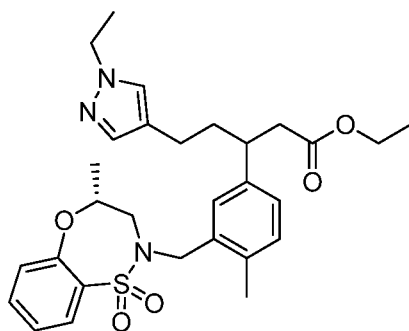
### 5-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo



25  
30 A una suspensión de NaH (158 mg, 6,57 mmol) en THF (20 ml), se le añadió fosonoacetato de trietilo (0,789 ml, 3,94 mmol) a 25 °C y se agitó durante 15 min. Después, se añadió 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propanal (500 mg, 3,29 mmol) en THF (12 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc al 20 %/hexano como sistema disolvente para proporcionar 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (550 mg, 2,351 mmol, rendimiento del 71,6 %). CL-EM  $m/z$  223 (M+H)<sup>+</sup>, 2,01 min (tiempo de ret.).

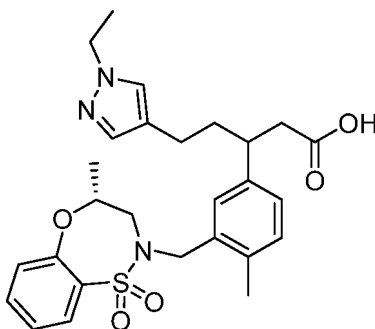
35 **5-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo**





5 A una solución de 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (300 mg, 1,350 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml), se le añadió, TEA (0,553 ml, 4,05 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (66,5 mg, 0,135 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (300 mg, 0,532 mmol, rendimiento del 39,4 %). CL-EM  $m/z$  540 (M+H)<sup>+</sup>, 2,71 min (tiempo de ret.).

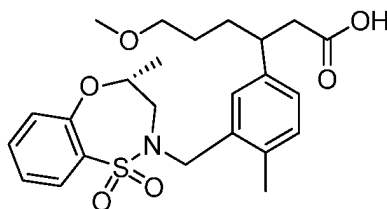
10 **Ácido 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**



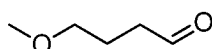
15 A una solución de 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (350 mg, 0,649 mmol) en EtOH (15 ml), se le añadió NaOH al 10 % (20 ml, 0,649 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó, se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar ácido 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico (220 mg, 0,425 mmol, rendimiento del 65,5 %) CL-EM  $m/z$  512 (M+H)<sup>+</sup>, 3,05 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 165

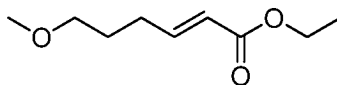
20 **Ácido 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)hexanoico**



#### 4-Metoxibutanal

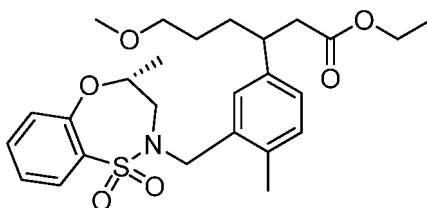


25 A una solución de 4-metoxibutan-1-ol (3 g, 28,8 mmol) en DCM (30 ml), se le añadió PCC (9,31 g, 43,2 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM (2X). El filtrado se concentró para proporcionar 4-metoxibutanal (1,5 g, 14,69 mmol, rendimiento del 51,0 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,65 (s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,30 (s a, 3H), 2,5 (m, 2H), 1,6 (m, 2H)

**6-Metoxihex-2-enoato de (E)-etilo**

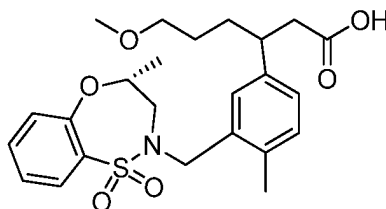
5 A una suspensión de NaH (0,705 g, 29,4 mmol) en THF (20 ml), se le añadió fosfonoacetato de trietilo (3,53 ml, 17,62 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Después, se añadió 4-metoxibutanol (1,5 g, 14,69 mmol) en THF (5 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X), La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (12:78) para proporcionar 6-metoxihex-2-enoato de (E)-etilo (1 g, 5,62 mmol, rendimiento del 38,2 %). CL-EM *m/z* 173 (M+H)<sup>+</sup>, 3,27 min (tiempo de ret.).

10 **6-Metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoato de etilo**



15 A una solución de 6-metoxihex-2-enoato de (E)-etilo (1 g, 5,81 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1,857 g, 8,71 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml), se le añadió TEA (2,428 ml, 17,42 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Después de eso, se añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,286 g, 0,581 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X), La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc : hexano (18:72) para proporcionar 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoato de etilo (600 mg, 1,143 mmol, 19,rendimiento del 69 %). CL-EM *m/z* 489 (M+H)<sup>+</sup>, 4,03 min (tiempo de ret.).

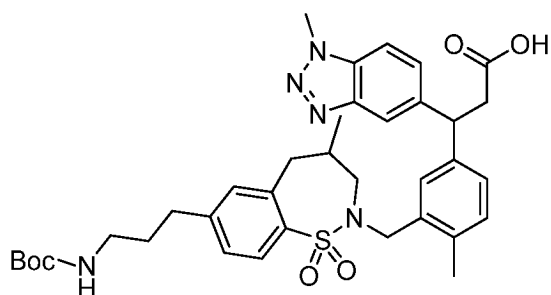
20 **Ácido 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoico**



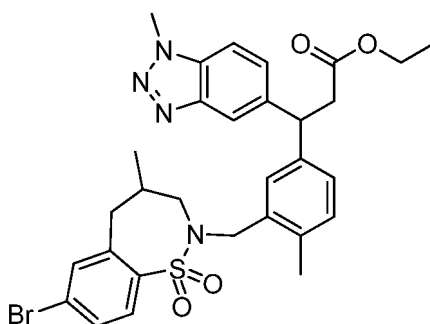
25 A una solución de 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoato de etilo (600 mg, 1,225 mmol) en EtOH (20 ml), se le añadió NaOH al 10 % (30 ml, 1,225 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc (2X), La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y el compuesto en bruto se aclaró con hexano para proporcionar ácido 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoico (400 mg, 0,830 mmol, rendimiento del 67,8 %) CL-EM *m/z* 462 (M+H)<sup>+</sup>, 2,40 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 166**

30 **Ácido 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzod[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

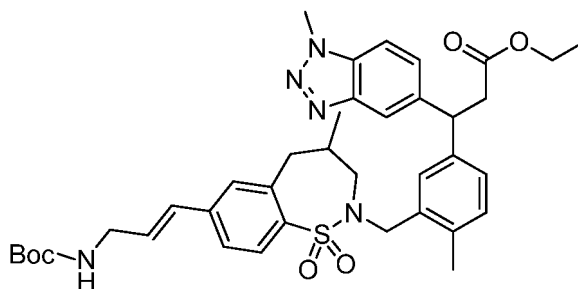


**2,4-Dibromo-N-(2-metilalil)benzenosulfonamida**



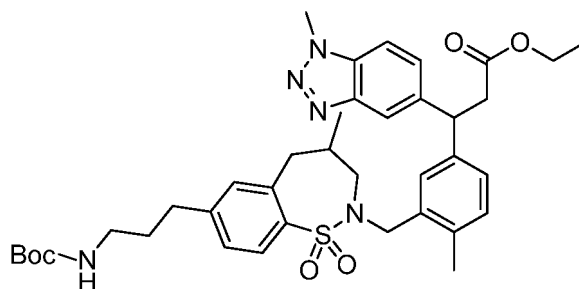
5 A una solución de 1,1-dióxido de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (500 mg, 1,723 mmol) en THF (20 ml), se le añadieron 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (609 mg, 1,723 mmol), trifenilfosfina (452 mg, 1,723 mmol) y DEAD (0,273 ml, 1,723 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por  
10 cromatografía en columna usando EtOAc : hexano (30:70) para proporcionar 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (400 mg, 0,613 mmol, rendimiento del 35,6 %). CL-EM *m/z* 624 (M+H)<sup>+</sup>, 2,83 min (tiempo de ret.).

**3-(3-((7-(3-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (E)-etilo**



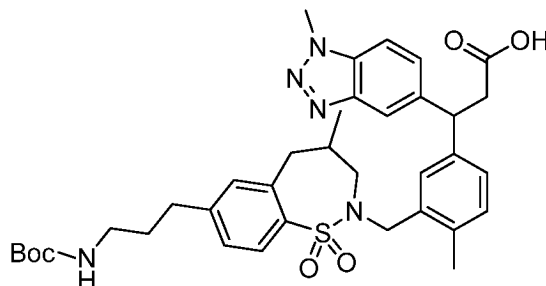
15 A una solución de 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (1,5 g, 2,398 mmol) en DMF (4 ml), se le añadió alilcarbamato de *tert*-butilo (0,565 g, 3,60 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,219 g, 0,719 mmol) y DIPEA (1,256 ml, 7,19 mmol) en un reactor de microondas. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,081 g, 0,360 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite.  
20 El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (38:62) para proporcionar 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (E)-etilo (500 mg, 0,642 mmol, rendimiento del 26,8 %) CL-EM *m/z* 702 (M+H)<sup>+</sup>, 4,08 min (tiempo de ret.).

25 **3-(3-((7-(3-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



A una solución de 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (E)-etilo (500 mg, 0,712 mmol) en EtOH (30 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (300 mg, 0,282 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y se secó al vacío para proporcionar 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (400 mg, 0,316 mmol, rendimiento del 44,4 %) CL-EM  $m/z$  704 (M+H)<sup>+</sup>, 2,90 min (tiempo de ret.).

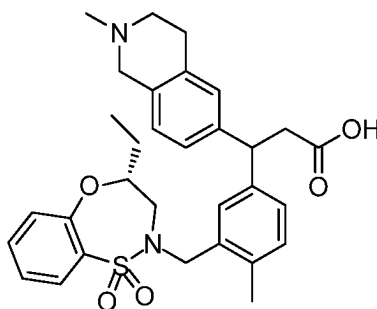
10 **Ácido 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



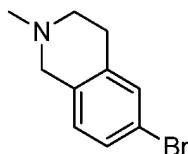
A una solución de 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (420 mg, 0,597 mmol) en EtOH (20 ml), se le añadió NaOH al 10 % (30 ml, 0,597 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc (2X), La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por HPLC preparativa. El producto se lavó con Et<sub>2</sub>O para proporcionar ácido 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (130 mg, 0,182 mmol, rendimiento del 30,4 %) CL-EM  $m/z$  676 (M+H)<sup>+</sup>, 2,51 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 167**

**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)propanoico**

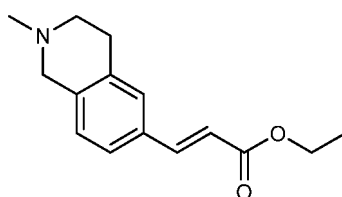


25 **6-Bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina**



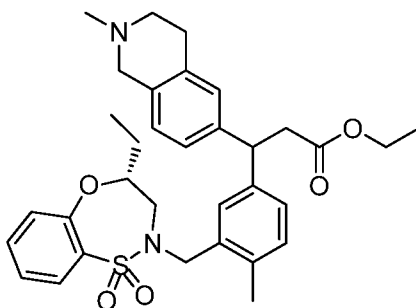
5 A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (1 g, 4,72 mmol) en ácido fórmico (10 ml, 261 mmol), se le añadió formaldehído (37 %) (2 ml, 72,6 mmol). La reacción se agitó a 150 °C durante 15 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con EtOAc (2X), La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se redujo a presión para proporcionar 6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (900 mg, 3,85 mmol, rendimiento del 82 %). CL-EM *m/z* 226 (M+H)<sup>+</sup>, 1,29 min (tiempo de ret.). El compuesto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

### 3-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)acrilato de (E)-etilo



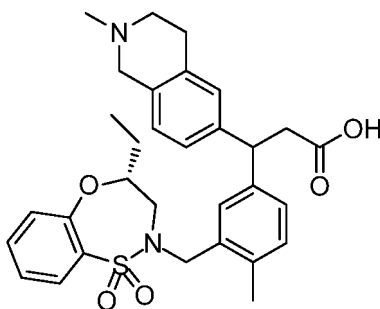
10 A una solución de 6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (900 mg, 3,98 mmol) en DMF (2 ml), se le añadieron acrilato de etilo (1594 mg, 15,92 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (363 mg, 1,194 mmol) y DIPEA (2,78 ml, 15,92 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de Pd(OAc)<sub>2</sub> (44,7 mg, 0,199 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se interrumpió con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X), La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc : hexano (9:91) para proporcionar 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,543 mmol, rendimiento del 38,8 %) CL-EM *m/z* 246 (M+H)<sup>+</sup>, 1,40 min (tiempo de ret.).

### 20 3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)propanoato de etilo



25 A una solución de 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,631 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (447 mg, 0,978 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (4 ml) y agua (4 ml), se le añadió TEA (0,682 ml, 4,89 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (80 mg, 0,163 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (35:65) para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,347 mmol, 21,rendimiento del 27 %) CL-EM *m/z* 576,98 (M+H)<sup>+</sup>, 2,24 min (tiempo de ret.).

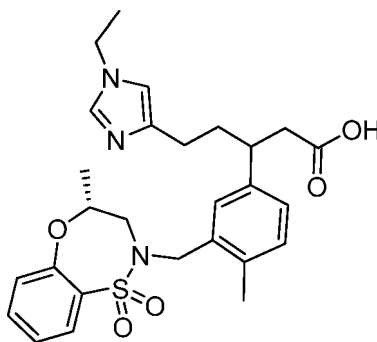
### Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)propanoico



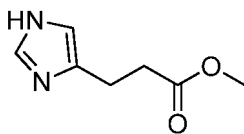
5 A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,347 mmol) en EtOH NaOH al 10 % (15 ml, 0,347 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió a 0 °C y se neutralizó con HCl 1 N. La reacción se extrajo con EtOAc (2X), La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna usando MeOH:DCM (3:97) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo. El sólido se filtró y se lavó con hexano para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico (75 mg, 10,135 mmol, rendimiento del 38,9 %). CL-EM *m/z* 549,26 (M+H)<sup>+</sup>, 1,92 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 168

**Ácido 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**

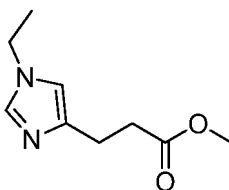


15 **3-(1 H-Imidazol-4-il)propanoato de metilo**



20 A una solución de 3-(1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo (800 mg, 5,26 mmol) en EtOH (10 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (100 mg, 0,094 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (0,41 MPa) a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó para proporcionar 3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (500 mg, 2,88 mmol, rendimiento del 54,8 %). CL-EM *m/z* 155,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,92 min (tiempo de ret.).

**3-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo**

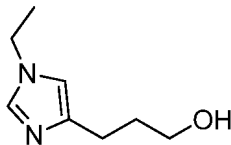


25 A una solución de 3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (7 g, 45,4 mmol) en THF (50 ml), se le añadió NaH (3,63 g, 91 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 min. Después, se añadió yoduro de etilo (5,50 ml, 68,1 mmol) en la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó a TA 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X), La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se

evaporó y se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc : hexano (60:40) para proporcionar 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (5 g, 23,89 mmol, rendimiento del 52,6 %). CL-EM  $m/z$  183,1 (M+H)<sup>+</sup>, 3,18 min (tiempo de ret.).

### 3-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)propan-1-ol

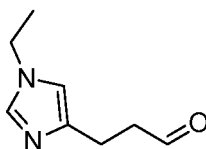
5



A una solución de 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (5 g, 27,4 mmol) en THF (50 ml), se le añadió LAH (2 ml, 2,000 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado, se extrajo con EtOAc (2X) y salmuera. La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propan-1-ol (3,5 g, 22,70 mmol, rendimiento del 83 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,48 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,45 (s a, 1H), 3,90 (c, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,20 (t, 3H).

10

### 3-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)propanal

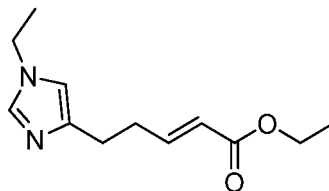


15

20

A una solución de cloruro de oxalilo (2,55 ml, 29,2 mmol) en DCM (30 ml), se le añadió DMSO (3,45 ml, 48,6 mmol) a -78 °C y se agitó durante 20 min. Después, se añadió 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propan-1-ol (3 g, 19,45 mmol) en DCM (8 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min. Después de lo cual, se añadió TEA (13,56 ml, 97 mmol) a -78 °C y la reacción se calentó a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con DCM (2X) y salmuera. La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propanal (2 g, 13,14 mmol, rendimiento del 67,5 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,81 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,97 (c, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,42 (t, 3H).

### 5-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo

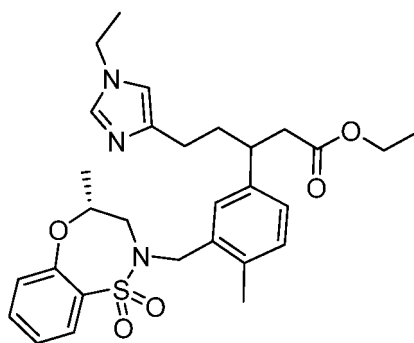


25

30

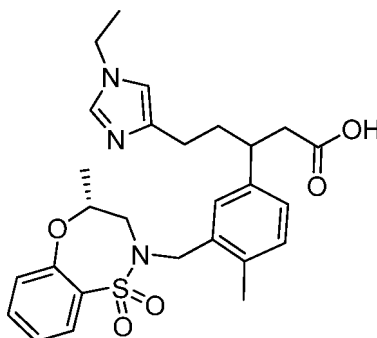
A una suspensión de NaH (0,631 g, 26,3 mmol) en THF (20 ml), se le añadió fosfonoacetato de trietilo (3,16 ml, 15,77 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Después, se añadió 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propanal (2 g, 13,14 mmol) en THF (12 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X), La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc : hexano (80:20) para proporcionar 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (1,6 g, 6,85 mmol, rendimiento del 52,1 %). CL-EM  $m/z$  223,20 (M+H)<sup>+</sup>, 1,10 min (tiempo de ret.).

### 5-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo



5 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (598 mg, 1,350 mmol), 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (200 mg, 0,900 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml), se le añadió TEA (0,09 ml, 0,675 mmol) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min. Después, se añadió  $[RhCl(cod)]_2$  (44,4 mg, 0,090 mmol) en una atmósfera de argón. La suspensión resultante se calentó en un microondas a alta absorción durante 1 h a 150 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua (30 ml) y una solución de salmuera (30 ml) y se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró para proporcionar compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH:DCM (0,2:9,8) para proporcionar 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (320 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 61,4 %). CL-EM  $m/z$  540,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 3,65 min (tiempo de ret.).

**Ácido 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**

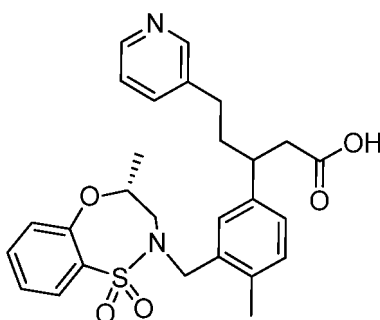
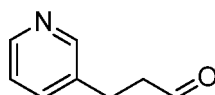


15 A una solución de 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (250 mg, 0,463 mmol) en EtOH (15 ml), se le añadió una solución 2 N de NaOH (10 ml) a 0 °C, después se dejó agitar a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se acidificó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (30 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentraron para proporcionar un compuesto en bruto. El compuesto bruto se purificó primero por cromatografía en columna usando MeOH: DCM y de nuevo por HPLC preparativa. Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico. CL-EM  $m/z$  512,34 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2,05 min (tiempo de ret.).

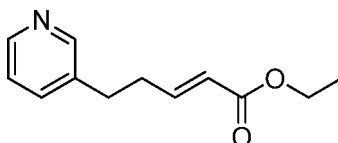
#### Ejemplo 169

**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoico**

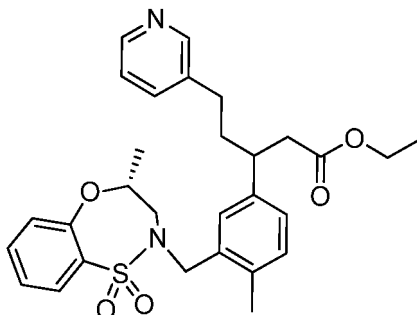


**3-(Piridin-3-il)propanal**

5 A una solución de DCM (130 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (2,87 ml, 32,8 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, se añadió una solución de DMSO (3,88 ml, 54,7 mmol) en DCM (20 ml), se añadió y se agitó durante 20 min. Después, se añadió una solución de 3-(piridin-3-il)propan-1-ol (3 g, 21,87 mmol) en DCM (50 ml) a -78 °C y se agitó durante 30 min. Después de lo cual, se añadió gota a gota TEA (15,24 ml, 109 mmol) y se agitó durante 1 h a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua enfriada con hielo (30 ml) seguido de una solución de salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar 3-(piridin-3-il)propanal (2 g, 14,80 mmol, rendimiento del 67,7 %). CL-EM *m/z* 136,17 (M+H)<sup>+</sup>, 0,27 min (tiempo de ret.).

**5-(Piridin-3-il)pent-2-enoato de (E)-etilo**

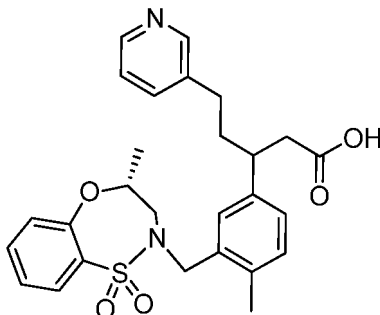
15 A una solución de 3-(piridin-3-il)propanal (2 g, 14,80 mmol) en THF (40 ml), se le añadió NaH (0,533 g, 22,20 mmol) a 0 °C, se agitó durante 15 min, después se añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (3,26 ml, 16,28 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para proporcionar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 70 % / éter de petróleo como eluyente, para proporcionar 5-(piridin-3-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (800 mg, 3,44 mmol, 23, rendimiento del 22 %). CL-EM *m/z* 206,23 (M+H)<sup>+</sup>, 1,22 min (tiempo de ret.).

**3-(4-Metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoato de etilo**

25 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (500 mg, 1,128 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadieron 5-(piridin-3-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (231 mg, 1,128 mmol), TEA (0,472 ml, 3,38 mmol) y agua (5,00 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y después se añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (55,6 mg, 0,113 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se lavó con agua (30 ml) seguido por una solución de salmuera (30 ml).  
30 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y para proporcionar compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por usando (1:9) MeOH :DCM como eluyente para proporcionar 3-(4-metil-3-(((R)-4-

metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoato de etilo (200 mg, 0,338 mmol, rendimiento del 29,9 %). CL-EM  $m/z$  523 (M+H)<sup>+</sup>, 2,29 min (tiempo de ret.).

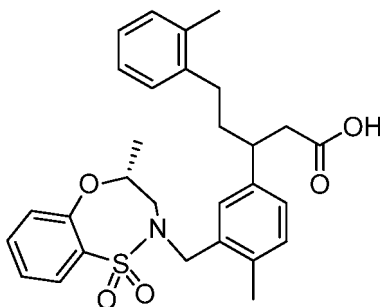
**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoico**



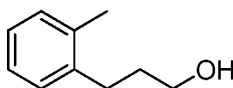
5 A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoato de etilo (200 mg, 0,383 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió 10 % NaOH (0,191 ml, 0,383 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se acidificó con una solución 1 N de HCl a pH=4. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH al 2 % en DCM. Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoico (55 mg, 0,109 mmol, rendimiento del 28,4 %) CL-EM  $m/z$  495,05 (M+H)<sup>+</sup>, 1,78 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 170**

15 **Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico**

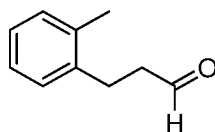


**3-(o-Tolil)propan-1-ol**

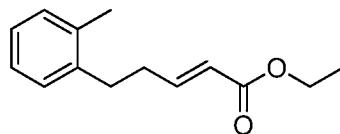


20 A una solución de ácido 3-(o-tolil)propanoico (2 g, 12,18 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M de LAH en THF (14,62 ml, 14,62 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para proporcionar 3-(o-tolil)propan-1-ol (1,3 g, 8,45 mmol, rendimiento del 69,3 %) CL-EM  $m/z$  150,98 (M+H)<sup>+</sup>, 1,95 min (tiempo de ret.).

25 **3-(o-Tolil)propanal**

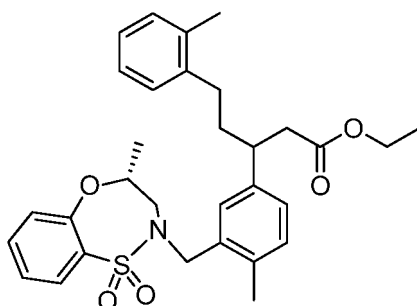


A una solución de 3-(o-tolil)propan-1-ol (1,3 g, 8,65 mmol) en DCM (26 ml), se le añadió PCC (3,73 g, 17,31 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(o-tolil)propanal (700 mg, 4,72 mmol, rendimiento del 54,6 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,79 (s, 1H), 7,15 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,30 (s, 3H).

**5-(o-Tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo**

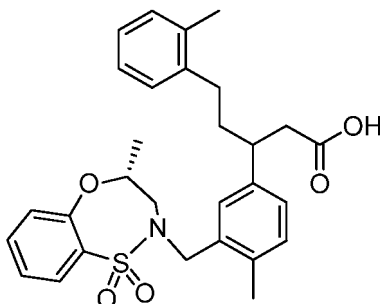
5 A una solución agitada de NaH (227 mg, 9,45 mmol) en THF, se le añadió gota a gota fosonoacetato de trietilo (1,418 ml, 7,08 mmol) a 0 °C y se agitó durante 20 min. Después, se añadió 3-(o-tolil)propanal (700 mg, 4,72 mmol) y se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con hielo, se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para proporcionar 5-(o-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo (600 mg, 1,986 mmol, rendimiento del 42,1 %). CL-EM *m/z* 219,09 (M+H)<sup>+</sup>, 2,76 min (tiempo de ret.).

10 **3-(4-Metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoato de etilo**



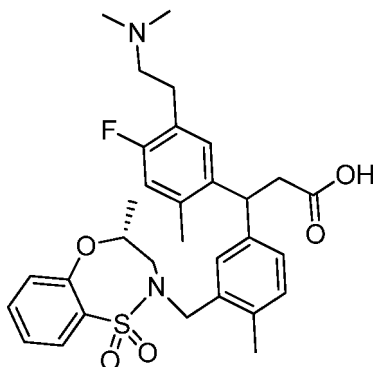
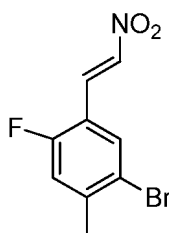
15 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1219 mg, 2,75 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se le añadieron 5-(o-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo (600 mg, 2,75 mmol), TEA (1,149 ml, 8,25 mmol) y agua (5 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y después se añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (136 mg, 0,275 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (1,5:8,5) para proporcionar 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoato de etilo (250 mg, 0,463 mmol, 16,rendimiento del 85 %). CL-EM *m/z* 536,16 (M+H)<sup>+</sup>, 3,18 min (tiempo de ret.).

**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico**



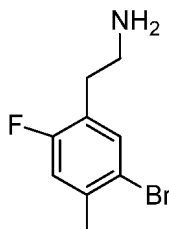
25 A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoato de etilo (310 mg, 0,579 mmol) en EtOH (10 ml), se le añadió una solución al 10 % de NaOH (10 ml, 0,579 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se acidificó con una solución 1 N de HCl hasta pH=4 y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para proporcionar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó al vacío para proporcionar ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico (110 mg, 0,214 mmol, rendimiento del 37,0 %). CL-EM *m/z* 508,15 (M+H)<sup>+</sup>, 2,76 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 171****ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-**

**benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico****(E)-1-Bromo-4-fluoro-2-metil-5-(2-nitrovinil)benceno**

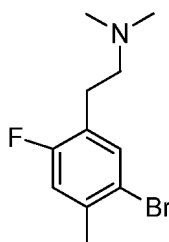
5 A una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-metilbenzaldehído (500 mg, 2,304 mmol) en nitrometano (3 ml, 55,6 mmol), se le añadió  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (53,3 mg, 0,691 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C en microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó usando EtOAc al 0,5 % en hexano. Las fracciones eluidas se concentraron para proporcionar (E)-1-bromo-4-fluoro-2-metil-5-(2-nitrovinil)benceno (150 mg, 0,510 mmol, 22, rendimiento del 16 %). CL-EM  $m/z$  259 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 3,98 min (tiempo de ret.).

10

**2-(5-Bromo-2-fluoro-4-metilfenil)etanamina**

15 A una solución de (E)-1-bromo-4-fluoro-2-metil-5-(2-nitrovinil)benceno (400 mg, 1,538 mmol) en THF, se le añadió LAH (117 mg, 3,08 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron para proporcionar 2-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)etanamina en bruto (250 mg, 0,339 mmol, 22, rendimiento del 06 %). CL-EM  $m/z$  232 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 1,60 min (tiempo de ret.).

15

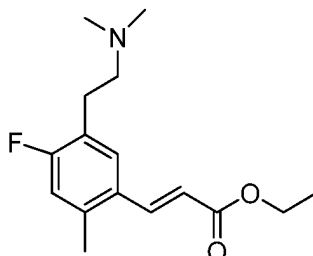
**2-(5-Bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetiletanamina**

20

A una solución de 2-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetiletanamina (350 mg, 1,345 mmol, rendimiento del 26,0 %) en DMF (10 ml), se le añadió NaH (0,248 g, 10,34 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min. Después, se añadió gota a gota Mel (0,970 ml, 15,51 mmol) y se dejó agitar a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo

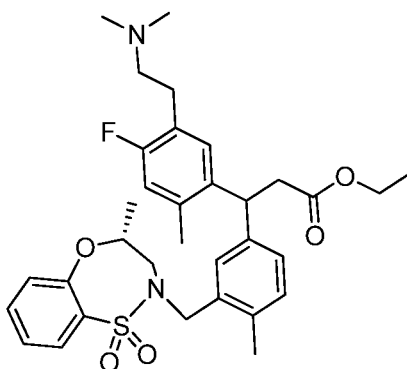
5 y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua enfriada con hielo (3 x 50 ml) y salmuera (75 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un compuesto en bruto. El residuo en bruto se purificó usando EtOAc al 8 % en hexano para proporcionar 2-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetiletanamina (350 mg, 1,345 mmol, rendimiento del 26,0 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,99 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,38 (s, 3H).

**3-(5-(2-(Dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo**



10 A una solución de 2-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetiletanamina (350 mg, 1,345 mmol) en DMF (3 ml), se le añadieron tri-*o*-tolilfosfina (123 mg, 0,404 mmol), acrilato de etilo (673 mg, 6,73 mmol) y DIPEA (0,940 ml, 5,38 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min y después se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (45,3 mg, 0,202 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua enfriada con hielo (2 x 50) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y para proporcionar un compuesto en bruto. El residuo en bruto se purificó usando MeOH : DCM (0,2:0,8). Las fracciones eluidas se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (190 mg, 0,579 mmol, rendimiento del 43,0 %). CL-EM m/z 280 (M+H)<sup>+</sup>, 1,68 min (tiempo de ret.).

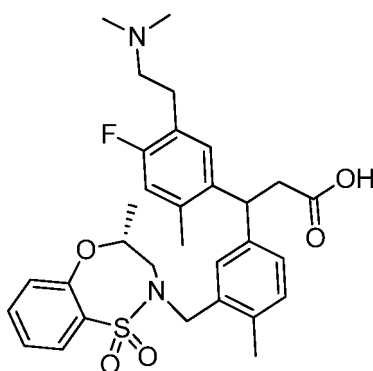
**3-(5-(2-(Dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



20 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (190 mg, 0,429 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), se le añadieron 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (120 mg, 0,429 mmol), TEA (0,179 ml, 1,286 mmol) y agua (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min, después se añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (21,13 mg, 0,043 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 6 h.

25 La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente. Las fracciones eluidas se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (120 mg, 0,177 mmol, rendimiento del 41,2 %). CL-EM m/z 597,05 (M+H)<sup>+</sup>, 2,28 min (tiempo de ret.).

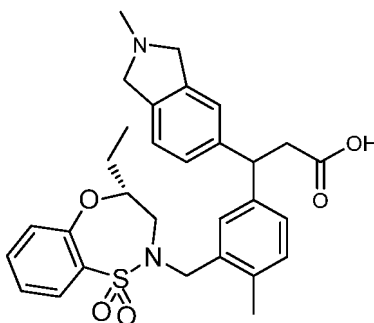
**ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



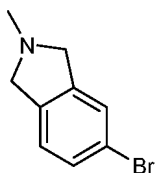
5 A una solución de 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (120 mg, 0,201 mmol) en EtOH (5 ml), se le añadió una solución al a 10 % de NaOH (5 ml, 0,201 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a agua enfriada con hielo y se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (35 mg, 0,061 mmol, rendimiento del 77 %). CL-EM *m/z* 568,9 (M+H)<sup>+</sup>, 3,19 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 172

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoico

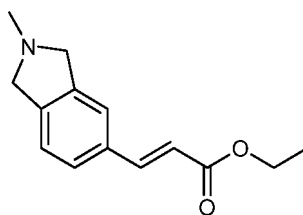


15 **5-Bromo-2-metilisoindolina**



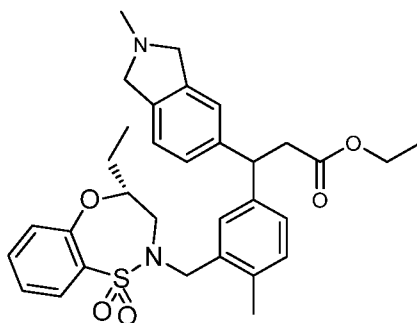
20 A una solución de 5-bromoisoindolina (1,5 g, 7,57 mmol) en ácido fórmico (12 ml), se le añadió formaldehído (3 ml, 109 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un vial de microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con una solución sat. de bicarbonato hasta un pH 7 y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó usando MeOH al 3 % en DCM como eluyente para proporcionar 5-bromo-2-metilisoindolina (900 mg, 3,75 mmol, rendimiento del 49,5 %). CL-EM *m/z* 211,8 (M+H)<sup>+</sup>, 1,15 min (tiempo de ret.).

**3-(2-Metilisoindolin-5-il)acrilato de (E)-etilo**



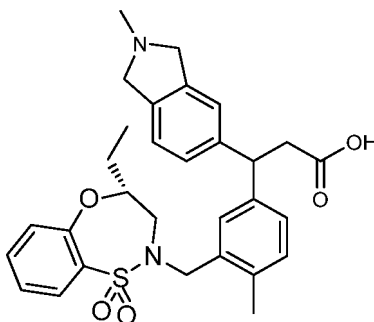
5 A una solución de 5-bromo-2-metilisoindolina (900 mg, 4,24 mmol) en DMF (15 ml), se le añadieron tri-*o*-tolilfosfina (387 mg, 1,273 mmol), acrilato de etilo (2124 mg, 21,22 mmol), DIPEA (2,96 ml, 16,97 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min y después se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (143 mg, 0,637 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (30 ml). El filtrado se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua enfriada (3 x 40 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó usando MeOH al 3 % en DCM como eluyente para proporcionar 3-(2-metilisoindolin-5-il)acrilato de (E)-etilo (350 mg, 1,426 mmol, rendimiento del 33,6 %) CL-EM *m/z* 232 (M+H)<sup>+</sup>, 1,33 min (tiempo de ret.).

**3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoato de etilo**



15 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (692 mg, 1,513 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadieron 3-(2-metilisoindolin-5-il)acrilato de (E)-etilo (350 mg, 1,513 mmol), TEA (0,633 ml, 4,54 mmol) y agua (5 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min, después se añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (74,6 mg, 0,151 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-isoindolin-5-il)propanoato de etilo (170 mg, 0,236 mmol, 15, rendimiento del 60 %) CL-EM *m/z* 563,17 (M+H)<sup>+</sup>, 3,83 min (tiempo de ret.).

25 **Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoico**

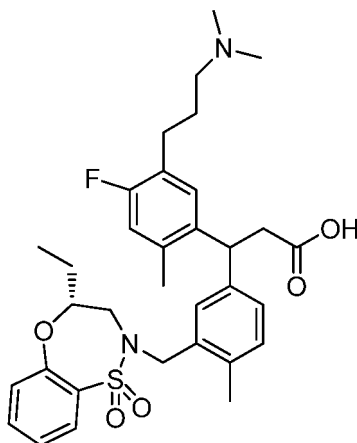


30 A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoato de etilo (170 mg, 0,302 mmol) en EtOH (10 ml), se le añadió una solución al 10 % de NaOH (5 ml, 0,302 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con hielo y se acidificó con HCl 1 N a pH 2. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para proporcionar compuesto en bruto. El residuo en bruto se lavó con Et<sub>2</sub>O seguido de *n*-pentano y se secó al vacío.

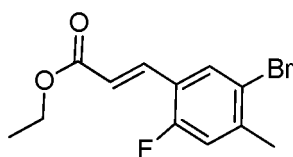
para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoico (80 mg, 0,146 mmol, rendimiento del 48,3 %). CL-EM  $m/z$  534,8 (M+H)<sup>+</sup>, 3,14 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 173

- 5 **ácido 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

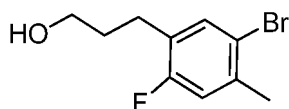


### 3-(5-Bromo-2-fluoro-4-metilfenil)acrilato de (E)-etilo



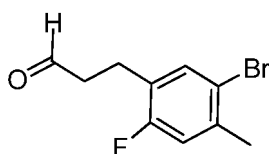
- 10 A una suspensión de NaH (0,663 g, 27,6 mmol) en THF (50 ml), se le añadió fosfonoacetato de trietilo (4,80 ml, 23,96 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, se añadió una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-metilbenzaldehído (4 g, 18,43 mmol) en THF y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y para proporcionar 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (3 g, 8,42 mmol, rendimiento del 45,7 %). CL-EM  $m/z$  286,88 (M+H)<sup>+</sup>, 2,94 min (tiempo de ret.).

### 3-(5-Bromo-2-fluoro-4-metilfenil)propan-1-ol



- 20 A una solución de 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (4,2 g, 14,63 mmol) en THF (40 ml), se le añadió superhidruro (43,9 ml, 43,9 mmol) a 0 °C y se dejó calentar a TA. La reacción se agitó durante 16 h, después de lo cual la mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar compuesto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 2 % en hexanos como eluyente. Las fracciones eluidas se concentraron para proporcionar 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)propan-1-ol (2 g, 8,09 mmol, rendimiento del 55,3 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,38 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,30 (m, 1H).

### 3-(5-Bromo-2-fluoro-4-metilfenil)propanal

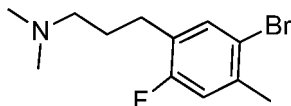


A una solución de 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)propan-1-ol (2 g, 8,09 mmol) en DCM (20 ml), se le añadió peryodinano de Dess-Martin (6,87 g, 16,19 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó



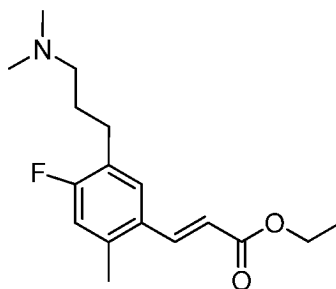
durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró para proporcionar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 5 % en hexanos como eluyente para proporcionar 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)propanal (800 mg, 3,26 mmol, rendimiento del 40,3 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,80 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

**3-(5-Bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetilpropan-1-amina**



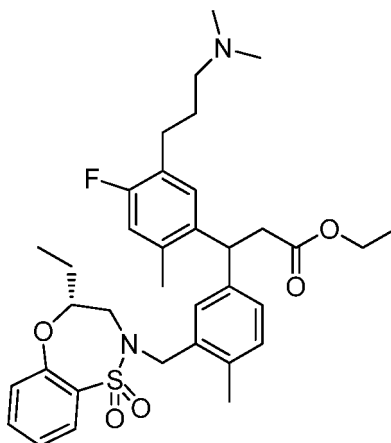
A una solución de 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)propanal (800 mg, 3,26 mmol) en THF (10 ml), se le añadieron dimetilamina (3,26 ml, 6,53 mmol) y AcOH (0,037 ml, 0,653 mmol) y se agitó durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1384 mg, 6,53 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de bicarbonato y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 80 % en hexanos como eluyente para proporcionar 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetilpropan-1-amina (500 mg, 1,824 mmol, rendimiento del 55,9 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,37 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,32 (m, 9H), 1,72 (m, 2H).

**3-(5-(3-(Dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo**



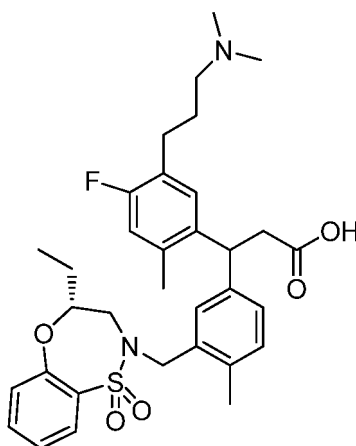
A una solución de 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetilpropan-1-amina (550 mg, 2,006 mmol) en DMF (15 ml), se le añadieron tri-*o*-tolilfosfina (183 mg, 0,602 mmol), acrilato de etilo (1004 mg, 10,03 mmol), DIPEA (1,401 ml, 8,02 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min y después se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (67,6 mg, 0,301 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (30 ml). El filtrado se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua enfriada (3 x 40 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. El compuesto en bruto se purificó usando MeOH al 3 % en DCM como eluyente para proporcionar 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (350 mg, 1,037 mmol, rendimiento del 51,7 %). CL-EM m/z 294,10 (M+H)<sup>+</sup>, 1,79 min (tiempo de ret.).

**3-(5-(3-(Dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



5 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepina (546 mg, 1,193 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadieron 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (350 mg, 1,193 mmol), TEA (0,499 ml, 3,58 mmol) y agua (5 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min, después se añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (58,8 mg, 0,119 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera (30 ml), la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para proporcionar 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (210 mg, 0,308 mmol, rendimiento del 25,8 %). CL-EM *m/z* 625,12 (M+H)<sup>+</sup>, 2,47 min (tiempo de ret.).

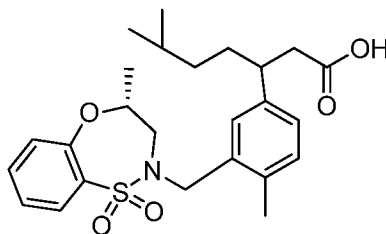
**ácido 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



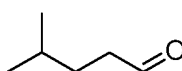
15 A una solución de 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (210 mg, 0,336 mmol) en EtOH (10 ml), se le añadió una solución al 10 % de NaOH (13,44 mg, 0,336 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con hielo y se acidificó con una solución 1 N de HCl a pH 2. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se lavó con Et<sub>2</sub>O seguido de n-pentano y se secó al vacío para proporcionar ácido 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (90 mg, 0,144 mmol, rendimiento del 42,9 %). CL-EM *m/z* 596,90 (M+H)<sup>+</sup>, 3,33 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 174

25 **Ácido 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)heptanoico**

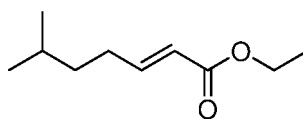


#### 4-Metilpentanal



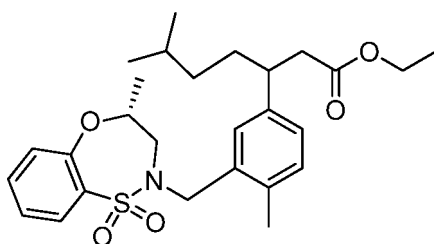
30 A una solución de 4-metilpentan-1-ol (2 g, 19,57 mmol) en DCM (20 ml), se le añadió PCC en porciones (10,55 g, 48,9 mmol) y se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM (50 ml). El filtrado se evaporó al vacío para dar 4-metilpentanal (1,2 g, 11,98 mmol, rendimiento del 61,2 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,70 (s, 1H), 4,00 (t, 1H), 2,42 (t, 2H), 2,30 (t, 1H), 2,20 (t, 1H), 1,52 (m, 3H), 1,45 (m, 3H).

#### 6-Metilhept-2-enoato de (E)-etilo



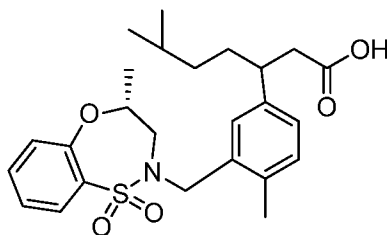
A una suspensión de NaH (0,958 g, 23,96 mmol) en THF (20 ml), se le añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (4,03 g, 17,97 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min. Después, se añadió una solución de 4-metilpentanal (1,2 g, 11,98 mmol) en THF (20 ml) en la mezcla de reacción y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc al 10 % en hexano para dar 6-metilhept-2-enoato de (E)-etilo (400 mg, 2,350 mmol, rendimiento del 19,61 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6,90 (m, 2H), 5,88 (d, 1H), 4,10 (m, 3H), 2,20 (m, 3H), 1,52 (m, 3H), 1,30 (m, 3H), 1,20 (m, 3H).

10 **6-Metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoato de etilo**



A una solución de 6-metil hept-2-enoato de (E)-etilo (400 mg, 2,350 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1563 mg, 3,52 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (5 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,982 ml, 7,05 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (73,8 mg, 0,352 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y se agitó con irradiación con microondas a 150 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc al 40 % en hexano como un disolvente para proporcionar 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoato de etilo (150 mg, 0,308 mmol, 13,rendimiento del 09 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,79 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 4,52 - 4,39 (m, 2H), 3,93 (qdd, J = 7,1, 4,5, 2,7 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 14,1, 10,1 Hz, 1H), 3,66 (dt, J = 16,0, 8,8 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 14,8, 7,0 Hz, 2H), 2,62 (dd, J = 15,1, 6,4 Hz, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,25 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 1,64 - 1,36 (m, 3H), 1,28 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,25 (s, 1H), 1,05 (c, J = 7,3 Hz, 4H), 0,80 - 0,72 (m, 6H)

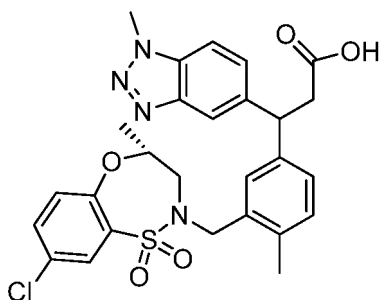
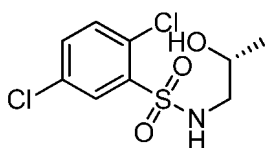
**Ácido 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoico**



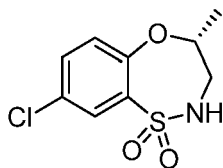
A una solución de 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoato de etilo (150 mg, 0,308 mmol) en EtOH (10 ml), se le añadió NaOH (0,154 ml, 0,308 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se enfrió y se acidificó con una solución 1 N de HCl a pH=3 y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoico (65 mg, 0,138 mmol, rendimiento del 44,8 %). CL-EM m/z 457,90 (M+H)<sup>+</sup>, 3,26 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 175**

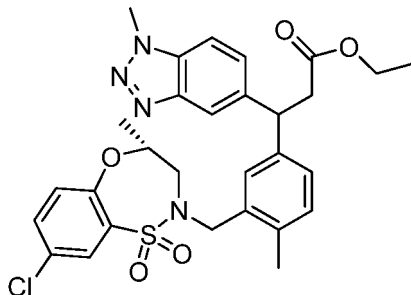
**Ácido 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

**(R)-2,5-Dicloro-N-(2-hidroxiopropil)benzenosulfonamida**

5 A una solución de (R)-1-aminopropan-2-ol (0,612 g, 8,15 mmol) en THF (20 ml) y agua (5 ml), se le añadieron  $K_2CO_3$  (1,126 g, 8,15 mmol) y cloruro de 2,5-diclorobenceno-1-sulfonilo (2 g, 8,15 mmol) simultáneamente a 25 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida y eluyó con Hex/EtOAc (6:4) para proporcionar (R)-2,5-dicloro-N-(2-hidroxiopropil)benzenosulfonamida (2 g, 7,04 mmol, rendimiento del 86 %). CL-EM  $m/z$  283 (M+H)<sup>+</sup>, 3,07 min (tiempo de ret.).

**1,1-Dióxido de (R)-8-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina**

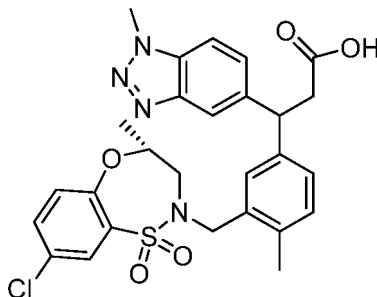
15 A una solución de (R)-2,5-dicloro-N-(2-hidroxiopropil)benzenosulfonamida (2 g, 7,04 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (20 ml) se le añadió KOt-Bu (1,580 g, 14,08 mmol) a TA y se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua y una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano (3:7). para proporcionar 1,1-dióxido de (R)-8-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1,3 g, 5,16 mmol, rendimiento del 73,4 %). CL-EM  $m/z$  248 (M+H)<sup>+</sup>, 2,02 min (tiempo de ret.).

**3-(3-(((R)-8-Cloro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**

25 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-8-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (421 mg, 1,698 mmol) y 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (500 mg, 1,415 mmol) en THF (10 ml), se le añadieron trifetilfosfina (445 mg, 1,698 mmol) y DEAD (0,448 ml, 2,83 mmol) a 0 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano (4:6) para proporcionar 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (300 mg, 0,490 mmol, rendimiento del 34,7 %). CL-EM  $m/z$  583,2

(M+H)<sup>+</sup>, 2,86 min (tiempo de ret.).

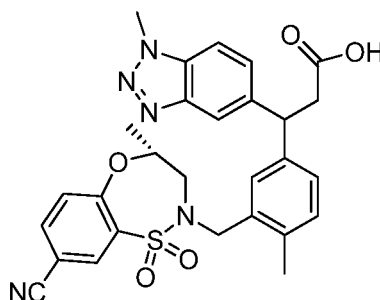
**Ácido 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



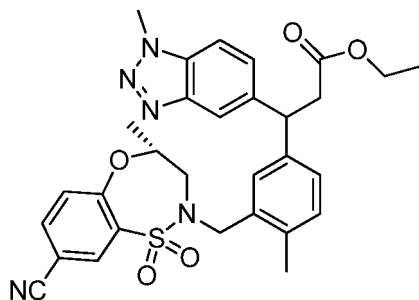
- 5 A una solución de 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,257 mmol) en EtOH (10 ml), se le añadió NaOH (0,129 ml, 0,257 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se enfrió y se acidificó con una solución 1 N de HCl hasta pH 2 y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó para ofrecer un producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH:DCM (1:9) como un disolvente para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (70 mg, 0,122 mmol, rendimiento del 47,2 %). CL-EM *m/z* 555,2 (M+H)<sup>+</sup>, 2,55 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 176**

- 15 **Ácido 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

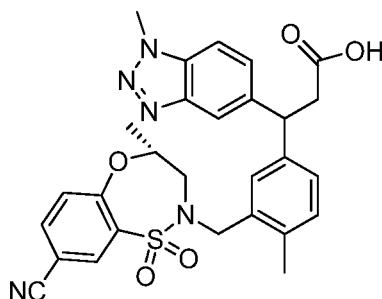


**3-(3-(((R)-8-Ciano-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



- 20 Una mezcla de 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (500 mg, 0,857 mmol), cianuro de zinc (0,43 g, 0,857 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (0,647 ml, 4,29 mmol) y xantphos (49,6 mg, 0,086 mmol) en DMF (10 ml) se desgasificó con argón durante 20 min. Después, se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (79 mg, 0,086 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a en un reactor de microondas a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (5:5) como un disolvente para proporcionar 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (70 mg, 0,115 mmol, 13,rendimiento del 36 %). CL-EM *m/z* 574,2 (M+H)<sup>+</sup>, 2,63 min (tiempo de ret.).

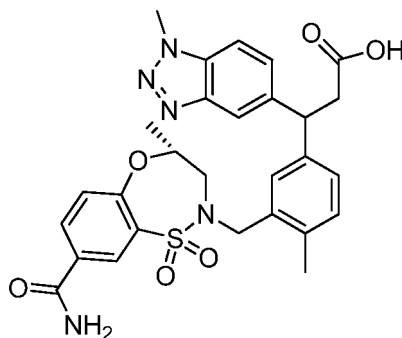
**Ácido 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



5 A una solución de 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,261 mmol) en EtOH (3 ml), se le añadió NaOH (0,150 ml, 0,300 mmol) a 25 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua enfriada con hielo y se acidificó con una solución 2 N de HCl a pH 2 y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó primero por cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH:CHCl<sub>3</sub> (0,5:9,5) como un disolvente y después por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (12 mg, 0,022 mmol, 8, rendimiento del 27 %). CL-EM *m/z* 545,9 (M+H)<sup>+</sup>, 2,98 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 177**

15 **ácido 3-(3-(((R)-8-carbamoil-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

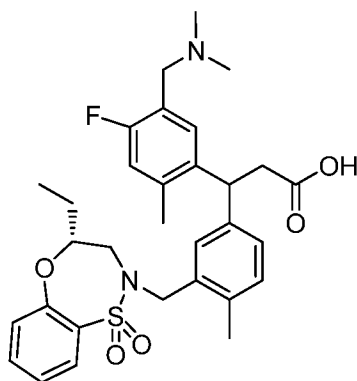


20 A una solución de 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,261 mmol) en EtOH (3 ml), se le añadió NaOH (0,150 ml, 0,300 mmol) a 25 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua enfriada con hielo y se acidificó con una solución 2 N de HCl a pH 2 y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH:CHCl<sub>3</sub> (1:9) para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-8-carbamoil-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (35 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 18,87 %) CL-EM *m/z* 563,9 (M+H)<sup>+</sup>, 2,69 min (tiempo de ret.).

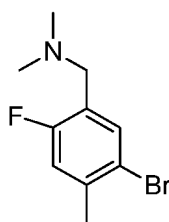
25 El ácido 3-(3-(((R)-8-carbamoil-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (35 mg, 0,062 mmol) se volvió a purificar en cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH:CHCl<sub>3</sub> (1:9) como un disolvente para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-8-carbamoil-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (18 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 49,8 %). CL-EM *m/z* 563,9 (M+H)<sup>+</sup>, 2,74 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 178**

30 **ácido 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

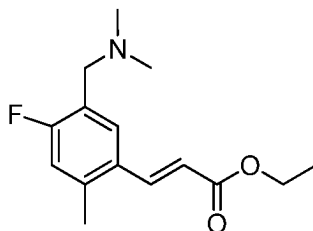


**1-(5-Bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetilmetanamina**



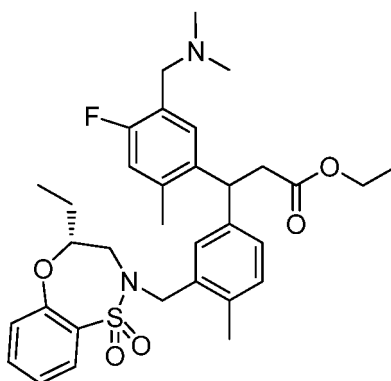
5 A una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-metilbenzaldehído (1,0 g, 4,61 mmol), dimetilamina (4,61 ml, 9,22 mmol) y AcOH (0,053 ml, 0,922 mmol) en THF (20 ml), se le añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,953 g, 9,22 mmol) a 5 °C y se agitó a 25 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano (5:5) como un disolvente para proporcionar  
10 1-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetilmetanamina (800 mg, 3,09 mmol, rendimiento del 67,1 %). CL-EM *m/z* 246,02 (M+H)<sup>+</sup>, 1,32 min (tiempo de ret.).

**3-(5-((Dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo**



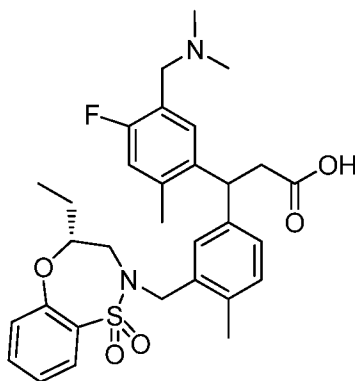
15 A una solución de 1-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetilmetanamina (800 mg, 3,25 mmol) en DMF (15 ml), se le añadieron tri-*o*-tolilfosfina (297 mg, 0,975 mmol), acrilato de etilo (1627 mg, 16,25 mmol) y DIPEA (2,271 ml, 13,00 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min Pd(OAc)<sub>2</sub> (109 mg, 0,488 mmol) se añadió en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con agua enfriada y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (3 x 100 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía  
20 en columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano (5:5) como un disolvente para proporcionar 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metil-fenil)acrilato de (E)-etilo (560 mg, 2,111 mmol, rendimiento del 64,9 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,90 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,27 (c, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,35 (t, 3H).

**3-(5-((Dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



5 A una solución de 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (560 mg, 2,111 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (965 mg, 2,111 mmol), TEA (0,883 ml, 6,33 mmol) y agua (5,00 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min y se añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (104 mg, 0,211 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH:DCM (0,3:0,7) como disolvente. Las fracciones eluidas se concentraron para proporcionar 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (310 mg, 0,468 mmol, 22, rendimiento del 18 %). CL-EM *m/z* 597,1 (M+H)<sup>+</sup>, 2,47 min (tiempo de ret.).

**ácido 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

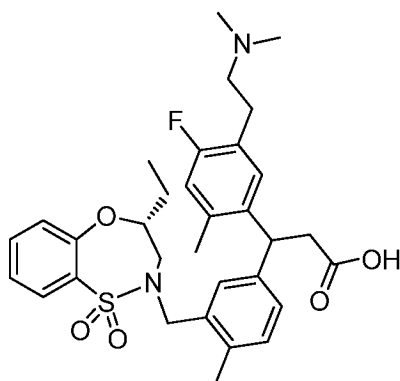


15 A una solución de 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (310 mg, 0,519 mmol) en EtOH (5 ml), se le añadió NaOH al 10 % (20,78 mg, 0,519 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con hielo. La reacción se acidificó con HCl 1 N a pH 2 y se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron para proporcionar un residuo en bruto. El residuo obtenido se lavó con n-pentano, se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (150 mg, 0,255 mmol, rendimiento del 49,0 %). CL-EM *m/z* 569,28 (M+H)<sup>+</sup>, 2,03 min (tiempo de ret.).

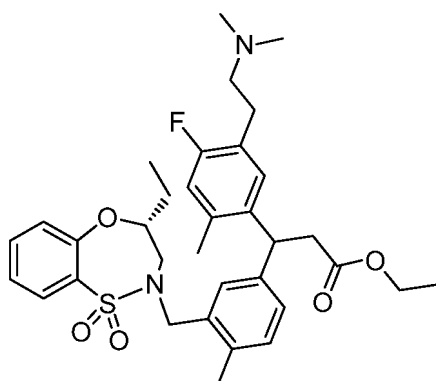
#### 25 Ejemplo 179

**ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



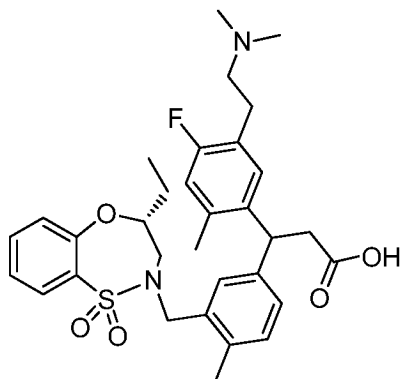


**3-(5-(2-(Dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



- 5 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (278 mg, 0,609 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), se le añadieron 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (170 mg, 0,609 mmol), TEA (0,085 ml, 0,609 mmol) y agua (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min, después se añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (300 mg, 0,609 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se pasó a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para proporcionar 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,160 mmol, rendimiento del 26,4 %). CL-EM m/z 611,15 (M+H)<sup>+</sup>, 2,32 min (tiempo de ret.).

**ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

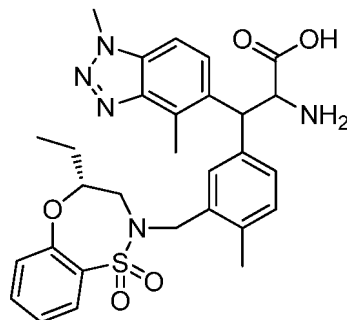


- 20 A una solución de 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,164 mmol) en EtOH (5 ml), se le añadió una solución al 10 % de NaOH (5 ml, 0,164 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con hielo, se acidificó con una solución 1 N de HCl a pH=2 y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó

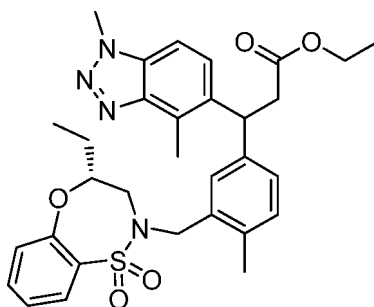
sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (55 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 56,6 %). CL-EM *m/z* 583,21 (M+H)<sup>+</sup>, 2,06 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 180

- 5 **Ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

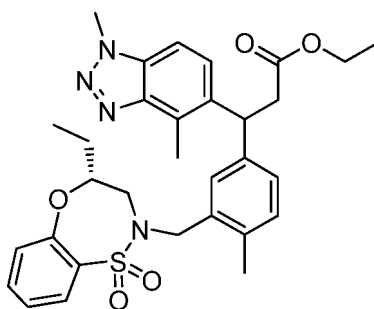


- 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



- 10 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (500 mg, 2,039 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (932 mg, 2,039 mmol), TEA (0,852 ml, 6,12 mmol) y agua (5 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min, después se añadió [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (101 mg, 0,204 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 30 °C, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 50 % en hexanos como eluyente. Las fracciones eluidas se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (500 mg, 0,815 mmol, rendimiento del 40,0 %). CL-EM *m/z* 577,40 (M+H)<sup>+</sup>, 2,97 min (tiempo de ret.).

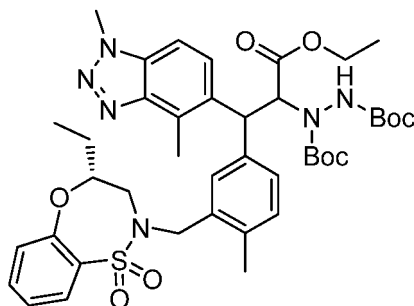
- 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



- 25 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (500 mg, 0,867 mmol) en THF (15 ml), se le añadió LiHMDS (2,167 ml, 2,167 mmol) a -78 °C y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Después, se añadió

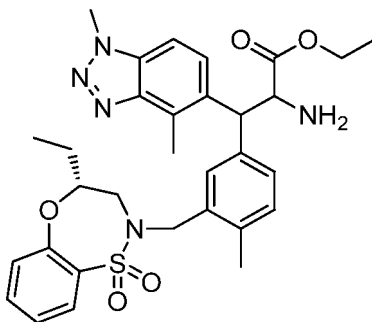
diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-di-*terc*-butilo (399 mg, 1,734 mmol) y se agitó durante 1 h a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y se lavó con una solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando MeOH al 1 % en DCM como eluyente para proporcionar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (280 mg, 0,239 mmol, rendimiento del 27,5 %). CL-EM *m/z* 577,39 (M+H)<sup>+</sup>, 2,71 min (tiempo de ret.).

**1-(1-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-etoxi-1-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-oxopropan-2-il)hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo**



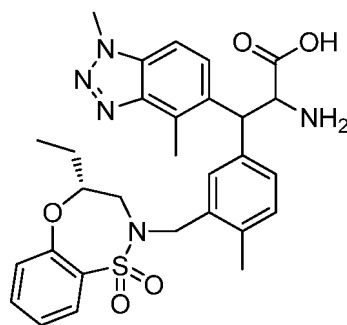
A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (280 mg, 0,486 mmol) en THF (15 ml), se le añadió LiHMDS (1,457 ml, 1,457 mmol) a 25 °C y se agitó durante 1 h. A la misma temperatura, se le añadió diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-di-*terc*-butilo (224 mg, 0,971 mmol) y se agitó durante 1 h a -78 °C y después se dejó calentar a 25 °C. La reacción se agitó durante 48 h a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto, 1-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-etoxi-1-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-oxopropan-2-il)hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (200 mg, 0,151 mmol, rendimiento del 31,1 %). CL-EM *m/z* 807,15 (M+H)<sup>+</sup>, 2,95 min (tiempo de ret.).

**2-Amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de di-*terc*-butilo**



A una solución de 1-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-etoxi-1-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-oxopropan-2-il)hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (200 mg, 0,248 mmol) en DCM (1 ml), se le añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y se agitó durante 2 h, después del disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió de nuevo en MeOH (1,000 ml) y se añadió lentamente Ni Raney (10 mg, 0,248 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. El matraz se llenó con gas hidrógeno (presión de globo) y el matraz se sumergió en un baño de ultrasonidos con sonicador y se sonicó durante 4 h a TA. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH (5 ml). El filtrado se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. al 10 % (2 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo en bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH al 1 % en DCM como eluyente para proporcionar 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (130 mg, 0,174 mmol, rendimiento del 70,4 %). CL-EM *m/z* 592,44 (M+H)<sup>+</sup>, 2,05 min (tiempo de ret.).

**Ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



## Experimento 1:

5 A una solución de 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (130 mg, 0,220 mmol) en EtOH (3 ml), se le añadió NaOH (2 ml, 4,00 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción después se diluyó con una solución 1 N de HCl (a pH 4) y el sólido obtenido se filtró y se secó bien para proporcionar ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico en bruto.

## Experimento 2:

10 A una solución de 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (75 mg, 0,127 mmol) en EtOH (3 ml), se le añadió NaOH (2 ml, 4,00 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se neutralizó con una solución 1 N de HCl. El sólido precipitado se filtró y el sólido se secó al vacío para proporcionar ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico en bruto.

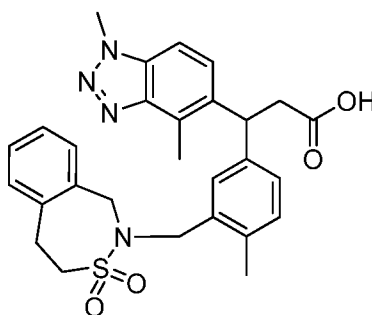
Los productos en bruto anteriores se combinaron y se purificaron en cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH en DCM para proporcionar ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico puro (50 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 34,6 %). CL-EM  $m/z$  564,35 (M+H)<sup>+</sup>, 1,85 min (tiempo de ret.).

## 20 Purificación final:

25 A una mezcla de ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (50 mg, 0,089 mmol) en DCM (1 ml), se le añadió TFA (8,20  $\mu$ l, 0,106 mmol) a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, sal del ácido trifluoro acético (40 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 65,5 %) CL-EM  $m/z$  564 (M+H)<sup>+</sup>, 3,95 min (tiempo de ret.).

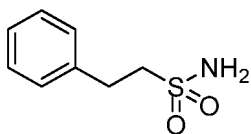
## Ejemplo 181

**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



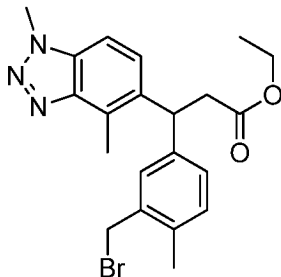
30

**2-Feniletanosulfonamida**



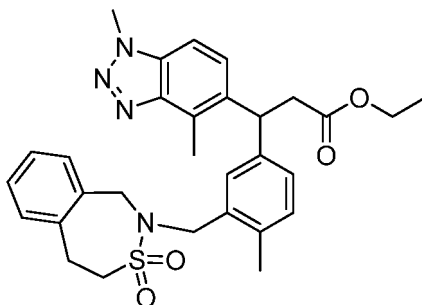
Una solución de cloruro de 2-feniletanosulfonilo (900 mg, 4,40 mmol) en THF (30 ml) se enfrió a -20 °C antes de añadirse a una solución de NH<sub>4</sub>OH (3,42 ml, 21,99 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La reacción se extrajo con EtOAc (50 ml), se secó y se concentró para proporcionar 2-feniletanosulfonamida (670 mg, 2,63 mmol, rendimiento del 59,7 %) la cual se usó sin purificación. CL-EM *m/z* 203,1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 1,41 min (tiempo de ret.).

**3-(3-(Bromometil)-4-metilfenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



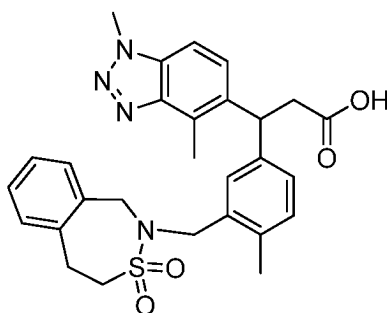
A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (2,4 g, 6,53 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió PBr<sub>3</sub> (0,924 ml, 9,80 mmol) en DCM (30 ml) lentamente en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua enfriada con hielo. La mezcla se extrajo con 20 ml de EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo en bruto (1,1 g, 2,388 mmol, rendimiento del 36,6 %) que se obtuvo sin purificación adicional. CL-EM *m/z* 430 (M+H)<sup>+</sup>, 1,80 min (tiempo de ret.).

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



A una solución de 3,3-dióxido de 1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d][1,2]tiazepina (40 mg, 0,203 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (1 ml) se le añadieron 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (87 mg, 0,203 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33,6 mg, 0,243 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con 10 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo en bruto (120 mg, 0,194 mmol, rendimiento del 95 %) se obtuvo sin purificación adicional. CL-EM *m/z* 547 (M+H)<sup>+</sup>, 1,84 min (tiempo de ret.).

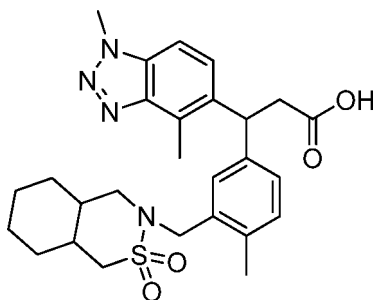
**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



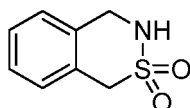
A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-((3,3-dioxido-4,5-dihydrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (120 mg, 0,220 mmol) en THF (2 ml), se le añadió una solución de NaOH (10,54 mg, 0,263 mmol) en agua (1 ml). Se agitó a 15 °C durante 24 h. La mezcla se añadió a una solución de HCl en agua hasta un pH de menos de 6. El producto obtenido se filtró para proporcionar ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-il)-3-((3,3-dioxido-4,5-dihydrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (100 mg, 0,178 mmol, rendimiento del 81 %). CL-EM  $m/z$  519 (M+H)<sup>+</sup>, 1,62 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 182

**Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-((2,2-dioxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

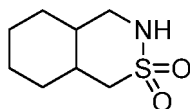


### 2,2-Dióxido de 3,4-dihidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina



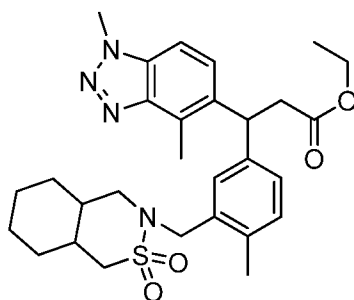
A una solución de fenilmetanosulfonamida (2,63 g, 15,36 mmol) en ácido metanosulfónico (4 ml, 61,6 mmol) y AcOH (0,6 ml, 10,48 mmol) se le añadió una solución de 1,3,5-trioxano (0,461 g, 5,12 mmol) en TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol, 100:1) para proporcionar 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina (2,6 g, 13,41 mmol, rendimiento del 87 %). CL-EM  $m/z$  184 (M+H)<sup>+</sup>, 1,01 min (tiempo de ret.).

### 2,2-Dióxido de octahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina



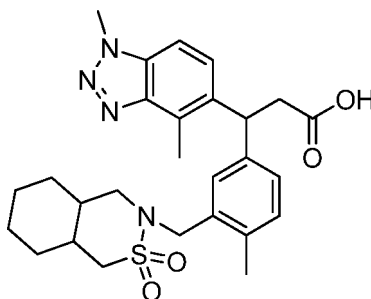
A una solución de 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina (1 g, 5,46 mmol) en AcOH (100 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (0,581 g, 0,546 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C, en hidrógeno a 70 MPa durante 8 h. La reacción se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2,2-dióxido de octahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina (400 mg, 2,113 mmol, rendimiento del 38,7 %). CL-EM  $m/z$  190 (M+H)<sup>+</sup>, 1,47 min (tiempo de ret.).

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-((2,2-dioxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



5 A una solución de 2,2-dióxido de octahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina (100 mg, 0,528 mmol) en DMF (3 ml), se le añadieron 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (227 mg, 0,528 mmol) y NaH al 60 % (25,4 mg, 0,634 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió a agua y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) para proporcionar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dioxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (280 mg, 0,187 mmol, rendimiento del 35,5 %). CL-EM  $m/z$  539 (M+H)<sup>+</sup>, 1,94 min (tiempo de ret.).

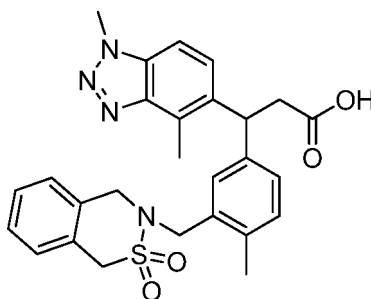
**Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dioxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



10 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dioxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (280 mg, 0,520 mmol) en THF (2 ml) se le añadió una solución de NaOH (24,95 mg, 0,624 mmol) en agua (1 ml). Se agitó a 15 °C durante 24 h. Los disolventes se retiraron por presión reducida y los residuos se ajustaron a pH 6 con HCl 2 N. La mezcla se filtró y el precipitado se recogió y se secó para proporcionar ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dioxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (70 mg, 0,134 mmol, rendimiento del 25,7 %). CL-EM  $m/z$  511 (M+H)<sup>+</sup>, 1,64 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 183

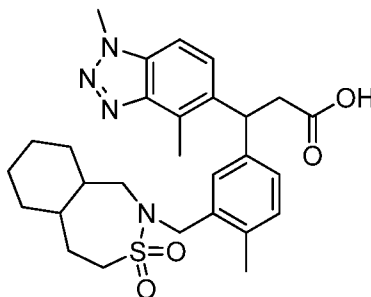
20 **Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dioxido-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



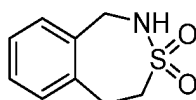
25 A una solución de 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina (20 mg, 0,109 mmol) en THF (2 ml) se le añadió NaH (5,24 mg, 0,218 mmol) en nitrógeno y se agitó 1 h. A la mezcla se le añadió 3-(3-(borilmetil)-4-metilfenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (39,7 mg, 0,109 mmol) y se agitó a 15 °C durante 24 h. Se añadió HCl a la mezcla hasta que el pH fue menos de 6. La solución se filtró y el producto obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dioxido-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (13 mg, 0,026 mmol, 23, rendimiento del 60 %). CL-EM  $m/z$  505 (M+H)<sup>+</sup>, 1,60 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 184

**Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxidoctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

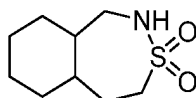


**3,3-Dióxido de 1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d][1,2]tiazepina**



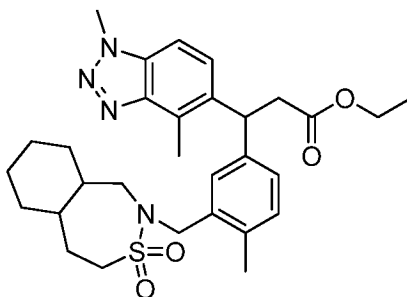
5 A una solución de 2-feniletanosulfonamida (540 mg, 2,92 mmol) en ácido metanosulfónico (20 ml, 308 mmol) y AcOH (3 ml, 52,4 mmol) se le añadió una solución de 1,3,5-trioxano (87 mg, 0,971 mmol) en TFA (5 ml, 64,9 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la solución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol100:1) para proporcionar 3,3-dióxido de 1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d][1,2]tiazepina (270 mg, 1,251 mmol, rendimiento del 42,9 %). CL-EM *m/z* 198 (M+H)<sup>+</sup>, 1,43 min (tiempo de ret.).

**3,3-Dióxido de decahidrobenzo[d][1,2]tiazepina**



15 A una solución de 3,3-dióxido de 1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d][1,2]tiazepina (160 mg, 0,811 mmol) en AcOH (10 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (86 mg, 0,081 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C, en hidrógeno a 70 MPa durante 24 h. La reacción se filtró y se concentró para proporcionar 3,3-dióxido de decahidrobenzo[d][1,2]tiazepina (150 mg, 0,738 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido. CL-EM *m/z* 204 (M+H)<sup>+</sup>, 1,57 min (tiempo de ret.).

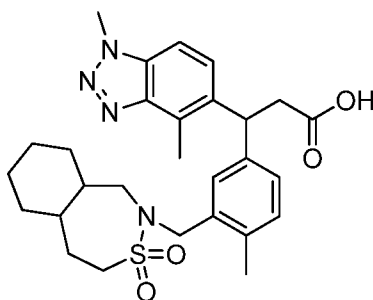
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxidoctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



25 A una solución de 3,3-dióxido de decahidrobenzo[d][1,2]tiazepina (60 mg, 0,295 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (127 mg, 0,295 mmol) y NaH al 60 % (8,50 mg, 0,354 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se añadió a agua y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) para proporcionar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxidoctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (150 mg, 0,065 mmol, 22,rendimiento del 16 %). CL-EM *m/z* 553 (M+H)<sup>+</sup>, 1,39 min (tiempo de ret.).

**Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxidoctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

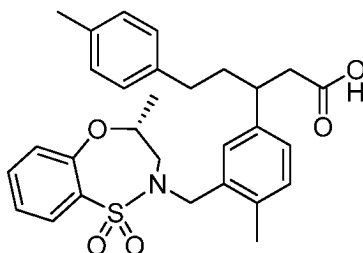




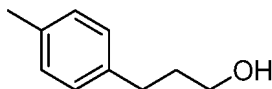
- 5 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxidoctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (150 mg, 0,271 mmol) en THF (2 ml) se le añadió una solución de NaOH (13,03 mg, 0,326 mmol) en agua (1 ml) y se agitó a 15 °C durante 24 h. Los disolventes se retiraron y el residuo se ajustó pH=6 con HCl 2 N. La mezcla se filtró y el precipitado se recogió y se secó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxidoctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (15 mg, 0,028 mmol, 10, rendimiento del 20 %). CL-EM m/z 525 (M+H)<sup>+</sup>, 1,67 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 185

- 10 **Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoico**

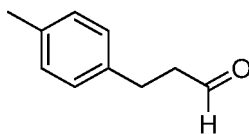


### 3-(p-Tolil)propan-1-ol



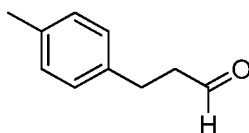
- 15 A una solución de ácido 3-(p-tolil)propanoico (5 g, 30,5 mmol) en THF (50 ml) se añadió LAH 2 M en THF (30 ml, 30,5 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado, se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (20 : 80) para proporcionar 3-(p-tolil)propan-1-ol (4,1 g, 26,1 mmol, rendimiento del 86 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,1 (s, 4H), 4,40 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,65 (m, 2H).
- 20

### 3-(p-Tolil)propanal



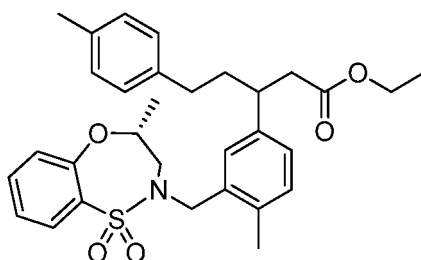
- A una solución de 3-(p-tolil)propan-1-ol (4,1 g, 27,3 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió PCC (8,82 g, 40,9 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a alto vacío para dar 3-(p-tolil)propanal (3,5 g, 23,62 mmol, rendimiento del 87 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,75 (s, 1H), 7,16 (s, 4H), 2,84-2,61 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).
- 25

### 5-(p-Tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo



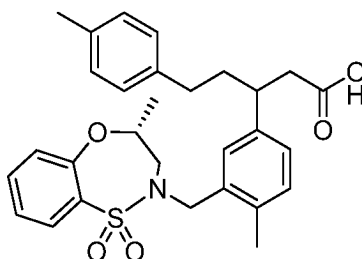
5 A una solución de NaH (1,133 g, 47,2 mmol) en THF (40 ml) se le añadió fosfonoacetato de trietilo (7,18 ml, 23,62 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 30 min. Después, se añadió gota a gota 3-(p-tolil)propanal (3,5 g, 23,62 mmol) a 0 °C. Se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a alto vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 3 % en hexano para proporcionar 5-(p-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo (3 g, 13,08 mmol, rendimiento del 55,4 %). CL-EM *m/z* 219 (M+H)<sup>+</sup>, 2,71 min (tiempo de ret.).

**3-(4-Metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoato de etilo**



10  
15  
20 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1 g, 2,255 mmol) y 5-(p-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo (0,492 g, 2,255 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (8 ml), se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,228 g, 2,255 mmol, 0,314 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Después de eso, se añadió [Rh(COD)]<sub>2</sub> (1,112 g, 2,255 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc al 80 % en hexano para dar el compuesto en bruto. El residuo en bruto se purificó de nuevo por cromatografía en columna usando EtOAc al 30 % en hexano para proporcionar 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoato de etilo (600 mg, 1,094 mmol, rendimiento del 48,5 %). CL-EM *m/z* 536,03 (M+H)<sup>+</sup>, 3,22 min (tiempo de ret.).

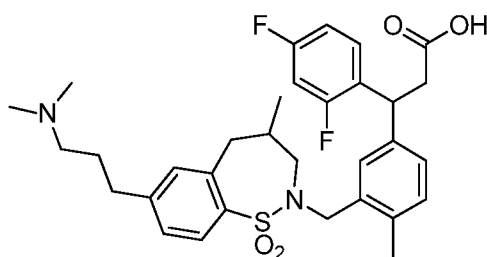
**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoico**



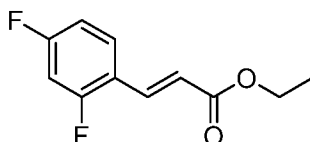
25  
30 A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoato de etilo (600 mg, 1,120 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió NaOH al 10 % (20 ml, 1,120 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 6 h. El disolvente se evaporó a alto vacío, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo en bruto se lavó con Et<sub>2</sub>O y hexano para dar ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoico (66 mg, 0,127 mmol, rendimiento del 11,38 %). CL-EM *m/z* 508,11 (M+H)<sup>+</sup>, 2,86 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 186**

**Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

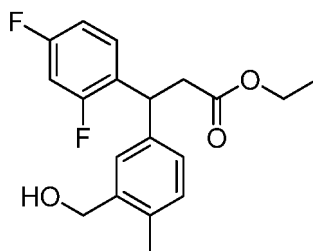


### 3-(2,4-Difluorofenil)acrilato de (E)-etilo



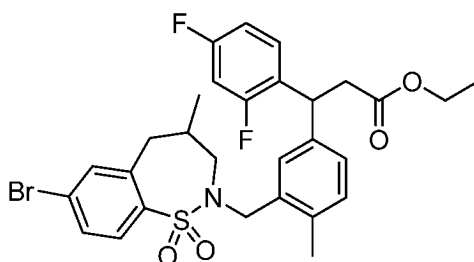
5 A una solución de NaH (1,689 g, 70,4 mmol) en THF (100 ml) se le añadió fosfonoacetato de trietilo (10,56 ml, 52,8 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. Después de eso, se añadió gota a gota 2,4-difluorobenzaldehído (5 g, 35,2 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 3-(2,4-difluorofenil)acrilato de (E)-etilo (5 g, 23,51 mmol, rendimiento del 66,8 %). CL-EM *m/z* 212,94 (M+H)<sup>+</sup>, 2,58 min (tiempo de ret.)

### 3-(2,4-Difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



15 A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)acrilato de (E)-etilo (1 g, 4,71 mmol) y (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (1,169 g, 4,71 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (8 ml) se le añadió TEA (0,477 g, 4,71 mmol, 0,657 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Después de eso, se añadió Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (2,083 g, 4,71 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc al 15 % en hexano para dar 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1 g, 2,96 mmol, rendimiento del 62,9 %). CL-EM *m/z* 316,94 (M-OH)<sup>+</sup> 2,48 min (tiempo de ret.).

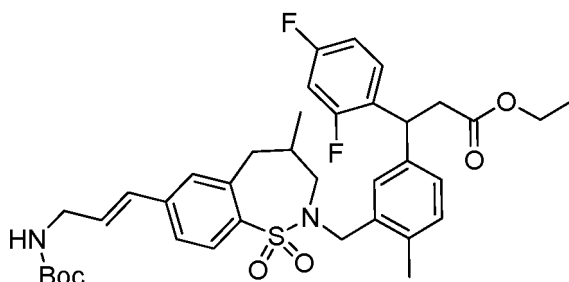
### 3-(3-((7-Bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenczo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo



25 A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1 g, 2,99 mmol) y 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenczo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (800 mg, 1,319 mmol, rendimiento del 44,1 %) se le añadió DEAD (0,947 ml, 5,98 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se

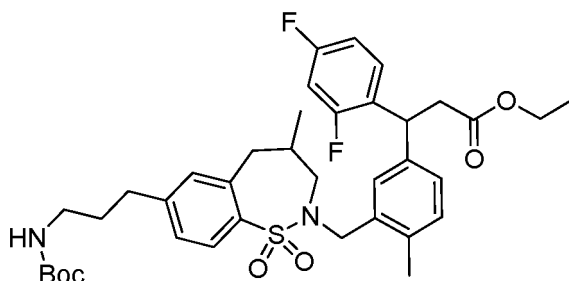
evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc: hexano (1:9) como el sistema disolvente para proporcionar 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (800 mg, 1,319 mmol, rendimiento del 44,1 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,83 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,75 (t, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,05 (c, 2H), 3,55 (m, 3H), 3,05 (d, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,30 (d, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,40 (t, 1H), 1,15 (t, 3H), 0,9 (m, 3H).

**3-(3-((7-(3-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de (E)-etilo**



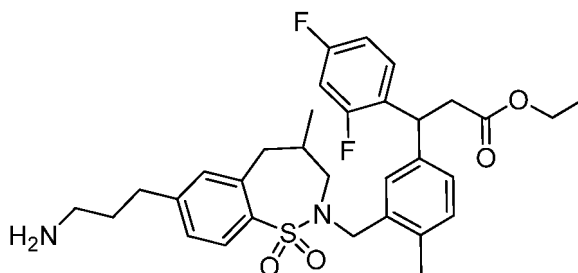
Una solución de 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,165 mmol), alilcarbamato de *tert*-butilo (78 mg, 0,495 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (15,05 mg, 0,049 mmol) y DIPEA (0,115 ml, 0,660 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. Se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (7,40 mg, 0,033 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc: hexano (2:8) como un disolvente para proporcionar 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de (E)-etilo (50 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 39,7 %). CL-EM *m/z* 583 (M-100)<sup>+</sup> 4,46 min (tiempo de ret.).

**3-(3-((7-(3-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo**



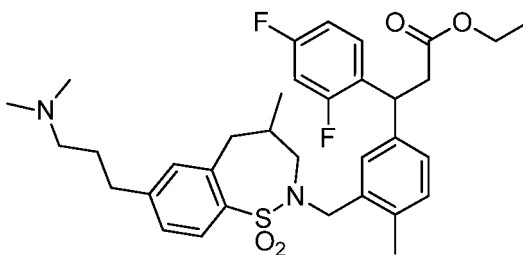
A una solución de 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de (E)-etilo (700 mg, 1,025 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió Pd/C (30 mg, 0,282 mmol) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo de presión) a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 20 % en hexano para proporcionar 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (300 mg, 0,382 mmol, rendimiento del 74,5 %). CL-EM *m/z* 584 (M-100)<sup>+</sup> 4,36 min (tiempo de ret.).

**3-(3-((7-(3-Aminopropil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo**



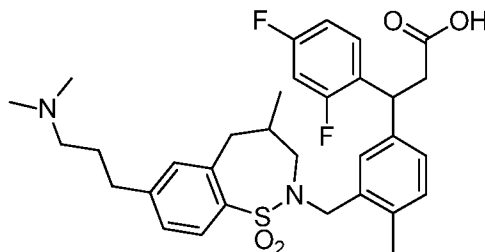
A una solución de 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (550 mg, 0,803 mmol) en 1,4 dioxano (15 ml), se le añadió HCl en 1,4 dioxano (20 ml, 0,803 mmol) gota a gota en condiciones de enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 3-(3-((7-(3-aminopropil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo en bruto (300 mg, 0,251 mmol, 31,2 %) que se llevó en bruto a la siguiente etapa. CL-EM *m/z* 585,24 (M+H)<sup>+</sup> 3,61 min (tiempo de ret.).

**3-(2,4-Difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



A una solución de 3-(3-((7-(3-aminopropil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (300 mg, 0,513 mmol) en DCM (30 ml) se le añadieron acetaldehído (22,60 mg, 0,513 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (109 mg, 0,513 mmol) a 0 °C seguido de la adición de AcOH (0,029 ml, 0,513 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para conseguir 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo en bruto (200 mg, 0,240 mmol, rendimiento del 46,8 %) que se llevó sin purificación. CL-EM *m/z* 613,5 (M+H)<sup>+</sup> 2,97 min (tiempo de ret.).

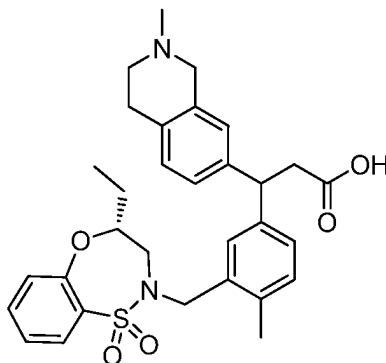
**Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



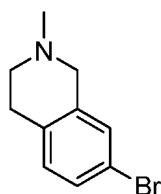
A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (200 mg, 0,326 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadió NaOH al 10 % (25 ml, 0,326 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó para conseguir el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando MeOH: DCM (2:98). El producto obtenido se secó con Et<sub>2</sub>O para proporcionar ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (56 mg, 0,095 mmol, rendimiento del 29,1 %). CL-EM *m/z* 585,3 (M+H)<sup>+</sup> 2,07 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 187**

**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoico**

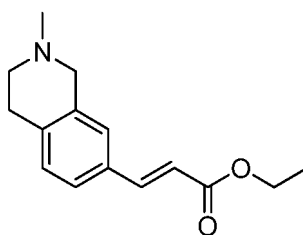


5 **7-Bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**



10 A una solución de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1 g, 4,72 mmol) en ácido fórmico (10 ml, 261 mmol) se le añadió formaldehído (2 ml, 72,6 mmol) (37 %). La reacción se agitó a 150 °C durante 15 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en bruto (900 mg, 3,88 mmol, rendimiento del 82 %). CL-EM *m/z* 227,9 (M+H)<sup>+</sup> 3,63 min (tiempo de ret.).

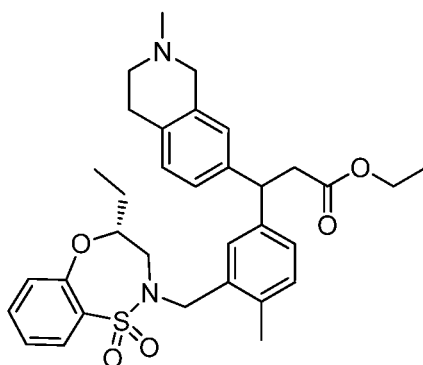
**3-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acrilato de (E)-etilo**



15 Una solución de 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (900 mg, 3,98 mmol), acrilato de etilo (2,365 ml, 3,98 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (363 mg, 1,194 mmol) y DIPEA (2,086 ml, 11,94 mmol) en DMF (15 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. Después, se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (179 mg, 0,796 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron.

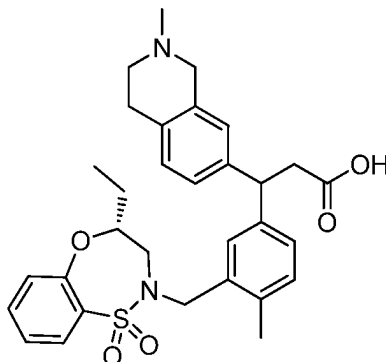
20 El filtrado se evaporó a presión reducida para conseguir el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 15 % en hexano para dar 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,489 mmol, rendimiento del 37,4 %). CL-EM *m/z* 246 (M+H)<sup>+</sup> 3,59 min (tiempo de ret.).

**3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoato de etilo**



5 A una solución de 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,631 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (746 mg, 1,631 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (15 ml) y agua (15,00 ml), se le añadió TEA (165 mg, 1,631 mmol, 0,227 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 10 min, seguido de la adición de  $Rh_2(OAc)_4$  (721 mg, 1,631 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron en  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para conseguir el residuo en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando MeOH: DCM (2:98). El producto obtenido se lavó con  $Et_2O$  para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,347 mmol, rendimiento 21,27 %). CL-EM  $m/z$  577,8 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 4,07 min (tiempo de ret.).

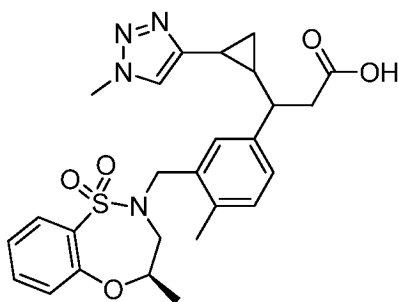
**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoico**



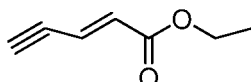
15 A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,347 mmol) en EtOH (20 ml), se le añadió NaOH al 10 % (35 ml, 0,347 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó, se enfrió a 0 °C, se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtró. El filtrado se redujo al vacío para proporcionar un sólido de color blanco en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando MeOH: DCM (2:98). El producto obtenido se lavó con  $Et_2O$  para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoico (69 mg, 0,123 mmol, rendimiento del 35,5 %). CL-EM  $m/z$  549,23 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 1,90 min (tiempo de ret.).

## 25 Ejemplo 188

**Ácido 3-(2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

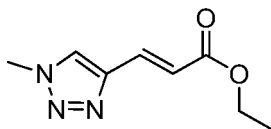


### Pent-2-en-4-inoato de (E)-etilo



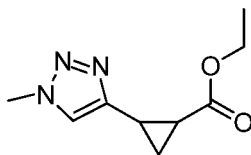
5 A una solución de prop-2-in-1-ol (50 g, 892 mmol) en DCM (2L) y dimetilsulfóxido (DMSO) (500 ml) se le añadió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (1243 g, 3567 mmol), ácido benzoico (436 g, 3567 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (908 g, 2140 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 h. El residuo en bruto se diluyó con una solución saturada de bicarbonato y se agitó durante 30 min. Se añadió Et<sub>2</sub>O (800 ml) y la solución se filtró. El filtrado se extrajo con Et<sub>2</sub>O (1000 mlX2) lavado con solución de salmuera (500 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc al 3 % en hexano para conseguir proporciónar pent-2-en-4-inoato de (E)-etilo (25 g, 201 mmol, rendimiento del 22,58 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,72 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 4,22 (c, 2H), 3,32 (d, 1H), 1,30 (t, 3H).

### 3-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)acrilato de (E)-etilo



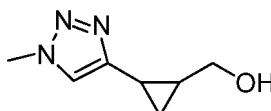
15 A una solución de pent-2-en-4-inoato de (E)-etilo (25 g, 201 mmol) en agua (200 ml), se le añadieron NaN<sub>3</sub> (13,09 g, 201 mmol), yoduro de cobre (I) (0,384 g, 2,014 mmol) y Mel (12,59 ml, 201 mmol) y se agitó a 70 °C durante 16 h. El residuo en bruto se diluyó con una solución saturada de bicarbonato y se agitó durante 30 min, después se añadió Et<sub>2</sub>O (30 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 30 ml), se lavó con solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc al 25 % en hexano, para conseguir proporciónar 3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)acrilato de (E)-etilo (14 g, 74,9 mmol, rendimiento del 37,2 %). CL-EM m/z 182,05 (M+H)<sup>+</sup> 1,50 min (tiempo de ret.).

### 2-(1-Metiletil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropanocarboxilato de etilo



25 A una suspensión de NaH (0,795 g, 33,1 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (70 ml) se le añadió en porciones yoduro de trimetilsulfoxinio (7,29 g, 33,1 mmol) a TA durante 30 min y se mantuvo hasta que se obtuvo una solución transparente. Después de eso, se añadió gota a gota 3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)acrilato de (Z)-etilo (5 g, 27,6 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (20 ml) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. El producto en bruto se vertió en hielo picado agua y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua enfriada con hielo (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó sobre cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc al 50 % en hexano, para proporciónar 2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (2 g, 10,24 mmol, rendimiento del 37,1 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,35 (s, 1H), 4,17 (c, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,30 (t, 3H)

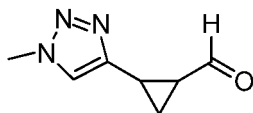
### (2-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)metanol





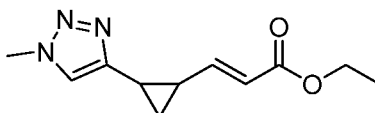
A una solución de 2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (500 mg, 2,56 mmol) en THF (25 ml) se le añadió LAH (146 mg, 3,84 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para proporcionar 2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil) MeOH (400 mg, 2,041 mmol, rendimiento del 80 %). CL-EM *m/z* 154 (M+H)<sup>+</sup> 1,04 min (tiempo de ret.).

### 2-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropanocarbaldehído



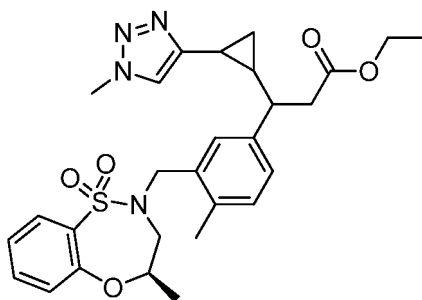
A una solución de 2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)metanol (400 mg, 2,61 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió dióxido de manganeso (681 mg, 7,83 mmol) y la mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH:DCM (2:98). El producto obtenido se lavó con Et<sub>2</sub>O para proporcionar 2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropanocarbaldehído (300 mg, 1,692 mmol, rendimiento del 64,8 %). CL-EM *m/z* 152 (M+H)<sup>+</sup> 1,74 min (tiempo de ret.).

### 3-(2-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)acrilato de e(E)-etilo



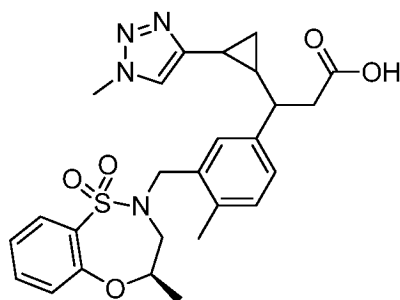
A una solución de NaH (95 mg, 3,97 mmol) en THF (30 ml) se le añadió fosfonoacetato de trietilo (0,596 ml, 2,98 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min y a 0 °C. Después de eso, se añadió gota a gota 2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropanocarbaldehído (300 mg, 1,985 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para conseguir el producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH: DCM (2:98). El producto obtenido se lavó con Et<sub>2</sub>O para proporcionar 3-(2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)acrilato de (E)-etilo (250 mg, 0,938 mmol, rendimiento del 47,2 %). CL-EM *m/z* 221,9 (M+H)<sup>+</sup> 3,07 min (tiempo de ret.).

### 3-(2-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)acrilato (250 mg, 1,130 mmol) de (E)-etilo y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (501 mg, 1,130 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (8 ml), se le añadió TEA (343 mg, 3,39 mmol, 0,472 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 10 min, seguido de la adición de [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (49,9 mg, 0,113 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua extraída con EtOAc (2X), se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para conseguir el producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando MeOH: DCM (2:98). El producto obtenido se lavó con Et<sub>2</sub>O para proporcionar 3-(2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (400 mg, 0,674 mmol, rendimiento del 59,6 %). CL-EM *m/z* 538,8 (M+H)<sup>+</sup> 3,76 min (tiempo de ret.).

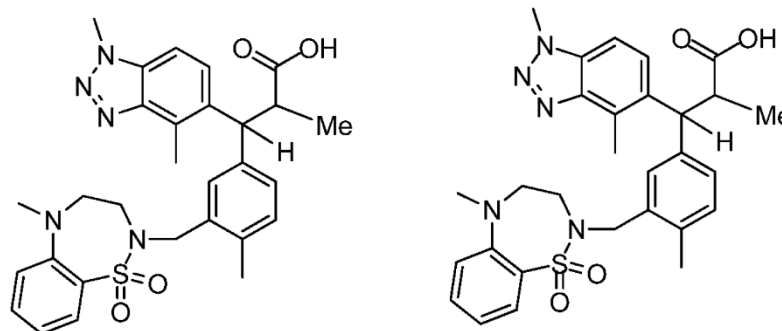
### Ácido 3-(2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



A una solución de 3-(2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (400 mg, 0,743 mmol) en EtOH (30 ml), se le añadió NaOH al 10 % (10 ml, 0,743 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió a 0 °C, se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se redujo al vacío para proporcionar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (60 mg, 0,116 mmol). CL-EM *m/z* 511 (M+H)<sup>+</sup> 2,97 min (tiempo de ret.).

#### 10 Ejemplo 189

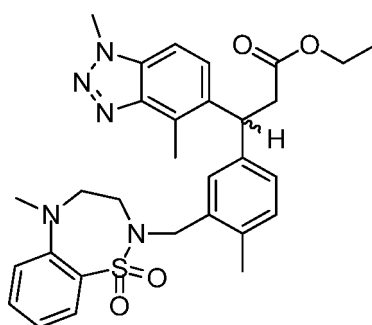
**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (isómero M1) (isómero N1)**



Isómero M1

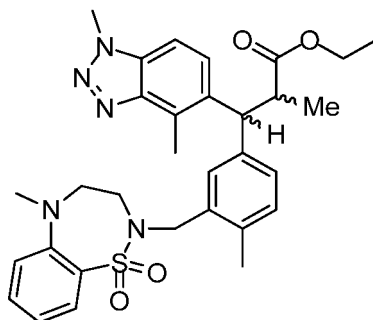
Isómero N1

#### 15 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-etilo



Se disolvieron 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de 2-etilo (1 g, 2,72 mmol) y 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina (0,693 g, 3,27 mmol) en THF (20 ml) y después, se añadió tributilfosfina (1,360 ml, 5,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó 5 min y después, se añadió ADDP (1,373 g, 5,44 mmol). Después, esta se agitó durante 10 min y después, se calentó a 23 °C y se agitó durante 2 h 30 min para proporcionar una suspensión de color pardo. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (120 g) usando un combiflash companion, que eluyó a 85 ml/min ejecutando un gradiente de EtOAc al 0-70 %/hexano durante 50 min. Las fracciones con producto se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un sólido de color blanquecino (927 mg, 60,6 %). CL-EM *m/z* 562,2 (M + H)<sup>+</sup>, 1,17 (tiempo de ret.).

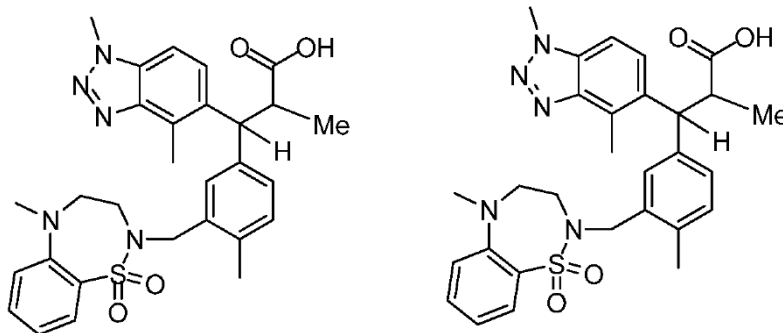
#### 25 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-

**dihidrobenczo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de etilo**

Se añadió n-BuLi 2 M (1,100 ml, 2,200 mmol) a una solución de diisopropilamina enfriada en baño de acetona con hielo seco (0,381 ml, 2,67 mmol) en THF (2 ml). La solución transparente se agitó a una temp. del baño de acetona con hielo seco durante 10 min y después se calentó en un baño de agua enfriada con hielo y se agitó durante 10 min para proporcionar LDA 0,63 M.

Se añadió gota a gota 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de 2-etilo (179 mg, 0,319 mmol disuelto en THF (2 ml) durante unos pocos min a una solución de LDA 0,63 M enfriada en un baño de acetona con hielo seco (658 µl, 0,414 mmol diluida con THF (2 ml). La solución de color vino tinto se agitó con acetona-hielo seco enfriando durante 45 min y se añadió en una porción MeI (100 µl, 1,593 mmol) y el color rojo tinto se volvió de un color amarillo claro. La reacción se mantuvo en Ar, se agitó en acetona-hielo seco enfriando durante 45 min y CLEM de una porción de esta solución no indicó material de partida, principalmente producto ( $m/e = 576$ ) y una cantidad menor (~ 10 % con respecto al producto deseado) del dialquilado ( $m/z = 590$ ). El residuo se diluyó con EtOAc (75 ml) y agua (25 ml). El ac. se extrajo de nuevo con EtOAc (25 ml) y el EtOAc combinado se lavó con NaCl ac. sat. (25 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para proporcionar 182 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de etilo en forma de una espuma de color pardo.

El producto en bruto se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 µm y se purificó en una Gilson HPLC (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 20 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1 %) a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 95 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las principales fracciones máximas se agruparon y se concentraron para proporcionar una espuma de color blanco. CLEM  $m/z$  576,3 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 1,20 (tiempo de ret.) 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de etilo (152 mg, 0,264 mmol, rendimiento del 83 %.

**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico (isómero M1) (isómero N1)**

Isómero M1

Isómero N1

A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoato de etilo (151 mg, 0,262 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de LiOH (126 mg, 5,25 mmol) (3 ml). Se añadió MeOH (1 ml) y se obtuvo una solución turbia. Se hizo reaccionar a 50 °C durante 6 h y a 23 °C, 14 h. La reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y HCl ac. 1 M (20 ml) y el ac. se extrajo de nuevo con EtOAc (25 ml). El EtOAc combinado se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml) y NaCl acuoso (ac.) saturado (25 ml) y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se disolvió en DMSO (4 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 mm y se purificó

en una Gilson HPLC (YMC C18 S-5  $\mu\text{m}/12\text{ nm}$  50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 10 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1 %) a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1 %) durante 10 min. El primer pico para eluir fue el isómero menor, 11 mg (7,7 %). CL-EM  $m/z$  548,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,00 min (tiempo de ret.) diastereómero B1. El segundo isómero, 98 mg (68,2 %). CL-EM  $m/z$  548,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,04min (tiempo de ret.) diastereómero B2.

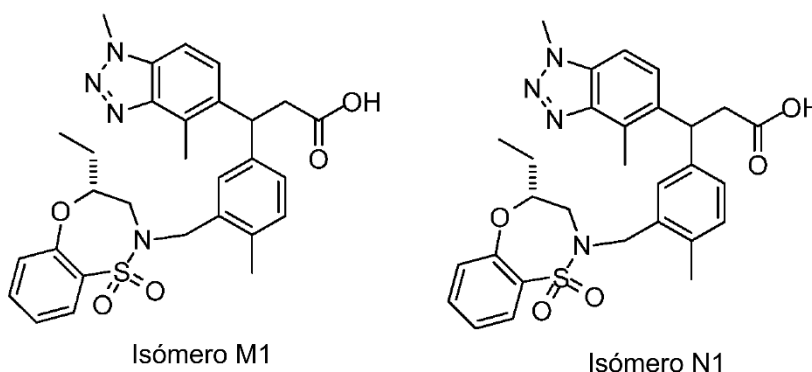
Se determinó que el isómero principal era una mezcla de dos enantiómeros por sfc quiral. La separación preparativa del enantiómero de los componentes del isómero principal (98 mg) se realizó con SFC quiral (Chiralpak IC, 20x150 mm, 5  $\mu$ , MeOH al 30 %, 50 g/min, 10 MPa) y el producto resultante se disolvió en DMSO, después se diluyó en MeOH (1:10). Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron mediante un Rotorvap para proporcionar 23 mg de cada uno de:

isómero M1 CL-EM  $m/z$  = 548,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,05 min (tiempo de ret.)

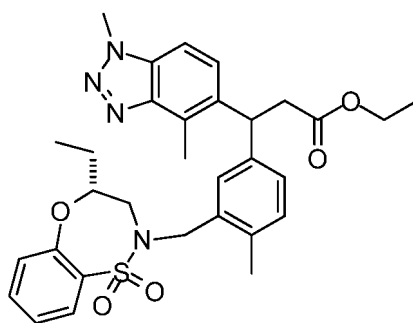
isómero N1 CL-EM  $m/z$  = 548,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,05 min (tiempo de ret.)

### Ejemplo 190

**ácido** 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

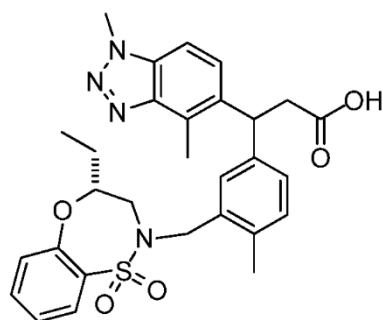


**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**

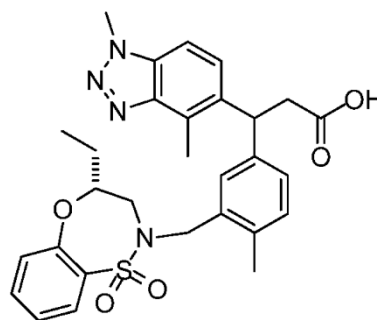


Se disolvieron 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (2,06 g, 5,61 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1,338 g, 5,89 mmol) y ADDP (2,83 g, 11,21 mmol) en THF (60 ml) y se añadió tributilfosfina (2,80 ml, 11,21 mmol). Se agitó en Ar durante 3 h. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (80 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 60 ml/min con un gradiente ejecutando de hexanos a EtOAc al 80 %/hexanos durante 26 min. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron para proporcionar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (2,59 g, 4,49 mmol, 80 %) CL-EM  $m/z$  = 577,5 (M+H)<sup>+</sup>, 1,19 min (tiempo de ret.).

**ácido** 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



Isómero M1



Isómero N1

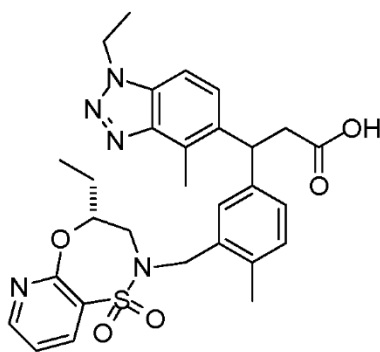
Se disolvió 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (2,8 g, 5,17 mmol) en THF (50 ml) y se añadió una solución de LiOH (2,79 g, 116 mmol) disuelta en agua (50,0 ml). Se añadió MeOH (50 ml) y la mezcla se agitó 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y HCl 1 M (100 ml) y las fases se agitaron. El ac. se extrajo de nuevo con EtOAc y el EtOAc combinado se lavó con agua (50 ml) y NaCl ac. sat. (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico como una mezcla de dos isómeros de estereoquímica absoluta desconocida. Estos se separaron por SFC quiral (Chiralpak AD, 20x250 mm, 5 u, MeOH al 30 %, 50 g/min, 10 MPa). Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron por RotorVap. Las muestras secas se transfirieron a un vial de 20 ml previamente pesado con MeOH y se secaron en una corriente de nitrógeno a 45 °C.

Isómero M1, 1,30 g CL-EM  $m/z$  = 549,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,02min (tiempo de ret.)

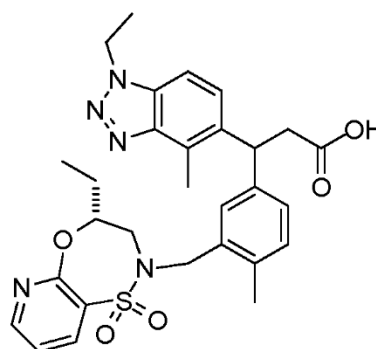
Isómero N1, 1,47 g CL-EM  $m/z$  = 549,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,02min (tiempo de ret.)

#### Ejemplo 191

15 **ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il) propanoico**

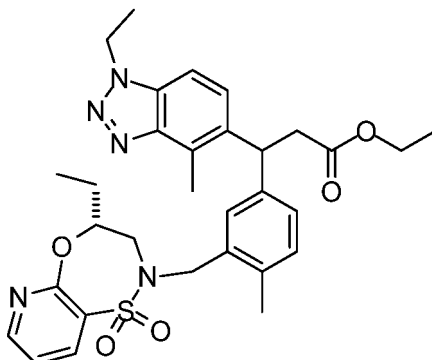


Isómero M1



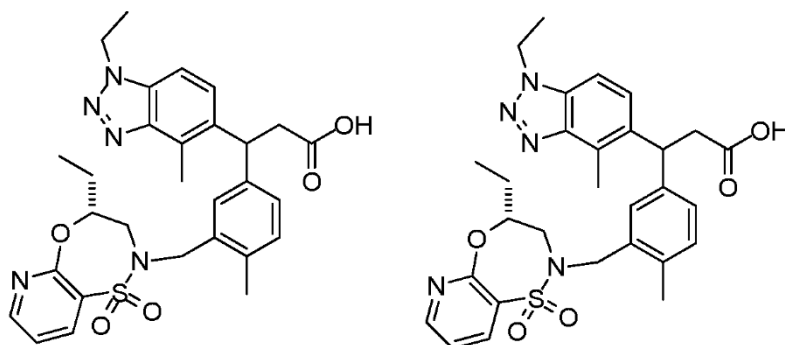
Isómero N1

**3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo**



Se disolvieron 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1,5 g, 3,93 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (0,942 g, 4,13 mmol) y ADDP (1,984 g, 7,86 mmol) en THF (42 ml) y se añadió tributilfosfina (1,964 ml, 7,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, el disolvente retiró *al vacío* y el producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (120 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 85 ml/min con un gradiente ejecutando de hexanos a EtOAc durante 30 min. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (2,3 g, 3,89 mmol, rendimiento del 99 %) CL-EM  $m/z = 592,4$  (M+H)<sup>+</sup>, 1,12min (tiempo de ret.).

**ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



Isómero M1

Isómero N1

Se disolvió 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (2,3 g, 3,89 mmol) en THF (30 ml) y se añadió una solución de LiOH (1,862 g, 78 mmol) disuelta en agua (30,0 ml). Se añadió suficiente MeOH (50 ml) para formar una solución turbia y la mezcla se agitó 2 h. El disolvente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (40 ml) y las fases se agitaron. El extracto de fase bifásica se retiró y el ac. se combinó con HCl 6 M (20 ml, 120 mmol), se extrajo de nuevo con EtOAc (75 ml) y la fase ácida de EtOAc se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (1,84 g, 3,26 mmol, rendimiento del 84 %). CL-EM  $m/z = 564,2$  (M+H)<sup>+</sup>, 0,95 min (tiempo de ret.).

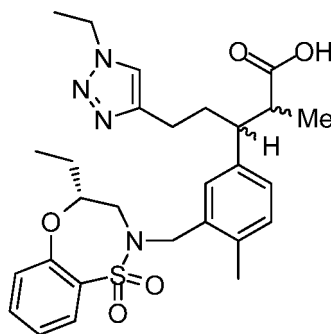
La muestra se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos. (Chiralpak AD, 20x250 mm, 5  $\mu$ ; MeOH al 30 %; 50 g/min; 10 MPa) para proporcionar 2 isómeros puros.

Isómero M1. CL-EM  $m/z = 564,2$  (M+H)<sup>+</sup>, 0,99 min (tiempo de ret.).

Isómero N1 CL-EM  $m/z = 564,2$  (M+H)<sup>+</sup>, 0,97 min (tiempo de ret.).

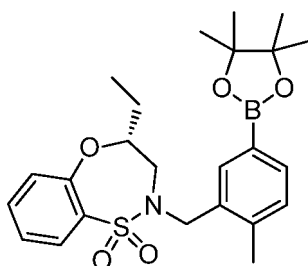
## Ejemplo 192

**ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico**



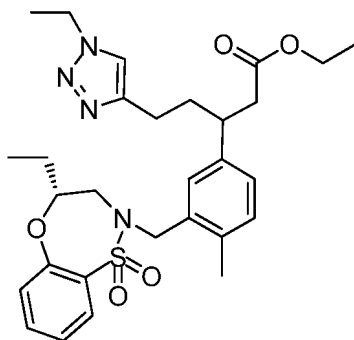
Isómero M1, isómero N1, isómero P1, isómero Q1

**1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepina**



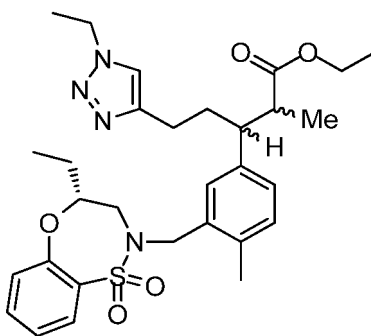
5 A una solución de q,q-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (9 g, 39,6 mmol), (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (9,83 g, 39,6 mmol) y trifenilfosfina (10,39 g, 39,6 mmol) en THF (100 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se le añadió DEAD (6,27 ml, 39,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h y después, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 mlX2) lavado con una solución de salmuera (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo en bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida (malla de 100-200 de gel de sílice) usando EtOAc al 15 % en hexano. Las fracciones recogidas se concentraron para proporcionar 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (5 g, 10,39 mmol, rendimiento del 26,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H: (CDC13) δ 7,9 (d,1), 7,7 (d,1), 7,5 (m,2), 7,2 (m,3), 4,65 (d,1), 4,05 (m,1), 3,8 (d,1) 3,7 (m,1) 2,95 (d,1),2,4 (s,3) 1,7 (m,1), 1,5 (m,1), 1,3 (s, 12), 1,05 (t, 3).

**3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo**



15 A una suspensión de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (230 mg, 1,030 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (565 mg, 1,236 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (50,8 mg, 0,103 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) a TA, se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,431 ml, 3,09 mmol). La suspensión resultante se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se recogió y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, que eluyó a 35 ml/min con un gradiente ejecutando de EtOAc al 10 %/hexanos a EtOAc al 100 %/hexanos durante 35 min. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (481 mg, 0,867 mmol, rendimiento del 84 %). CL-EM m/z = 555,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,16 min (tiempo de ret.).

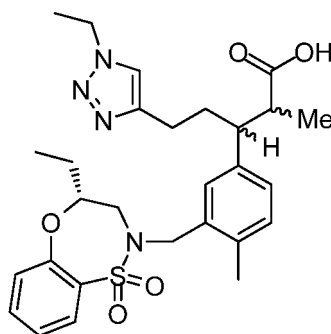
25 **3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo**



Se añadió n-BuLi 2 M (1,1 ml, 2,2 mmol) a una solución de diisopropilamina enfriada en baño de acetona con hielo seco (0,381 ml, 2,67 mmol) en THF (2 ml). La solución transparente se agitó a una temp. del baño de acetona con

hielo seco durante 10 min y después se calentó en un baño de agua enfriada con hielo y se agitó durante 10 min para proporcionar (1,1 + 381+2 = 3,48 ml 2,2/3,48 = 0,63 M LDA) LDA 0,63 M. Se añadió LDA 0,63 M (179  $\mu$ l, 0,113 mmol) en THF (1 ml) en 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (50 mg, 0,090 mmol) en una solución enfriada de acetona-hielo seco en THF (1 ml). La solución de color amarillo se agitó con acetona-hielo seco enfriando durante 30 min y después el baño de acetona-hielo seco se reemplazó con un baño de CH<sub>3</sub>CN hielo seco (~ -40 °C) y la solución de color amarillo se agitó durante 20 min después de que se añadiese en una porción MeI (113  $\mu$ l, 1,803 mmol) y la solución de color amarillo se calentó a 23 °C y se agitó 45 min y la mezcla se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml) y NaCl ac. sat. (25 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para proporcionar 103 mg de una espuma de color pardo. El producto en bruto se evaluó por CLEM indicando 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo como una mezcla de diastereómeros CL-EM  $m/z$  = 569 (M+H)<sup>+</sup>, 1,19 y 1,21 min (tiempo de ret.).

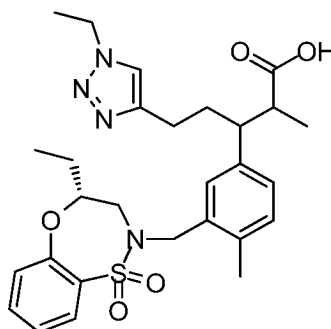
**ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico**



Se disolvió 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo (21 mg, 0,037 mmol) en THF (0,500 ml) y se añadió LiOH (17,69 mg, 0,738 mmol) disuelto en agua (0,5 ml). Fue MeOH (1,25 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C en un microondas Biotage a temperatura alta durante 30 min. La reacción se concentró a sequedad y se repartió entre DCM (25 ml) y agua (25 ml) (pH >12). El ac. se separó y se volvió a poner en capas con EtOAc (50 ml) y se acidificó a pH <2. Las fases se separaron. La ac. acidificada se extrajo de nuevo con EtOAc (25 ml) y los extractos de fase ácida combinada se concentraron para proporcionar 8,6 mg de ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico en forma de una espuma de color blanco. La CL-EM tiene buen aspecto para una mezcla del diastereómero principal deseado (~ 85 %) y el diastereómero menor (~ 15 %) CL-EM  $m/z$  = 541 (M+H)<sup>+</sup>, 1,01 y 1,04 min (tiempo de ret.).

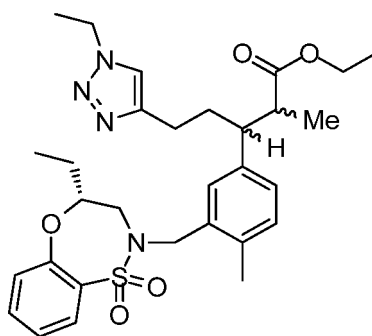
#### Ejemplo 193

**ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico**



**3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo**



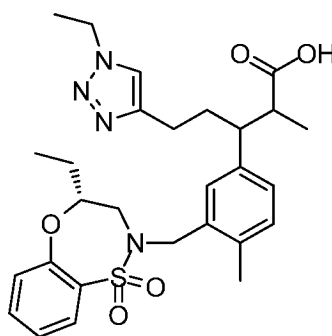


Se añadió n-BuLi 2 M (1,1 ml, 2,2 mmol) a una solución de diisopropilamina enfriada en baño de acetona con hielo seco (0,381 ml, 2,67 mmol) en THF (2 ml). La solución transparente se agitó a una temp. del baño de acetona con hielo seco durante 10 min y después se calentó en un baño de agua enfriada con hielo y se agitó durante 10 min para proporcionar (1,1 + 0,381 + 2 = 3,48 ml 2,2/3,48 = 0,63 M LDA) LDA 0,63 M.

Se disolvió 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (100 mg, 0,180 mmol) en THF (1 ml) y se enfrió en un baño de acetona hielo seco durante 10 min y después, se añadió 0,63 M en THF LDA (372  $\mu$ l, 0,234 mmol) y la solución de color pardo se agitó a -78 durante 30 min, se calentó a ~ -40 (baño de CH<sub>3</sub>CN hielo seco), se agitó 10 min y después, se añadió yoduro de metilo (225  $\mu$ l, 3,61 mmol). La reacción se calentó a 23 °C y después la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml) y NaCl ac. sat. (25 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar 103 mg de una espuma de color pardo. El producto en bruto se evaluó por CLEM indicando producto monometilado como una mezcla de isómeros m/z = 569, Fr = 1,19 y 1,21.

El producto en bruto se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (4 ml), se filtró a través de un acrodisc 0,45 mm y se purificó en un Gilson HPLC (YMC C18 S-5 mm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 20 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 85 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se eligieron en base a CLEM de las fracciones y se agruparon y se concentraron *al vacío* para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo (41 mg, 0,072 mmol, rendimiento del 40,0 %). CL-EM m/z = 569 (M+H)<sup>+</sup>, 1,16 y 1,19 min (tiempo de ret.)

**ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico**

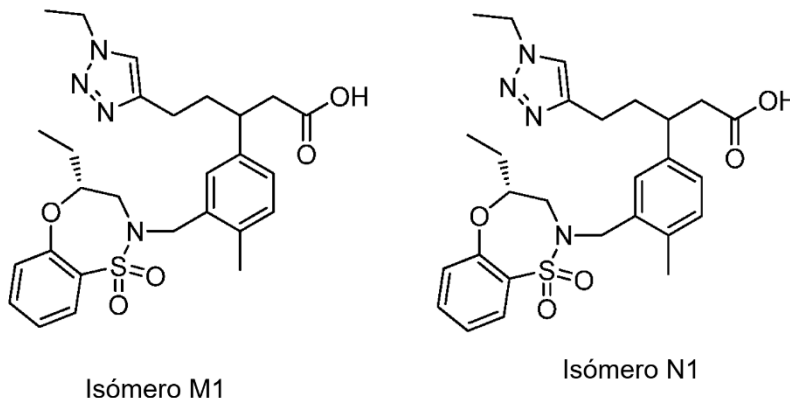


Se disolvió 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo (38,1 mg, 0,067 mmol) en THF (1,0 ml) y se añadió una solución de LiOH (32,1 mg, 1,340 mmol) en agua (1,000 ml). Se añadió MeOH (0,5 ml) y la mezcla se calentó en un microondas a alta temperatura a 100 °C durante 30 min. Se enfrió y la mezcla se diluyó con agua (~ 10 ml) y EtOAc (~ 20 ml) y las fases se agitaron juntas (el acuoso fue ~ pH 10, papel pH) y se separaron. El ac. se acidificó con HCl ac. 1 M (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos combinados de la fase ácida se lavaron con agua y después con NaCl ac. sat. (~ 20 ml cada uno), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar 38 mg de producto. El producto en bruto se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (4 ml), se filtró a través de un acrodisc 0,45 mm y se purificó en un Gilson HPLC (YMC C18 S-5 mm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), que eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal ejecutando de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se agruparon en base a análisis CLEM de todas las fracciones individualmente y después agrupando esas fracciones del pico principal con > 90 % del pico m/z = 541. Las fracciones agrupadas se concentraron *al vacío* para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico (12 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 33,1 %) CL-EM m/z = 542,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,02 min (tiempo de ret.). El análisis analítico de SFC indica que el producto es una mezcla de dos isómeros, presumiblemente con la misma estereoquímica relativa en el pentanoato C-2 y C-3 pero con estereoquímica absoluta opuesta en estos

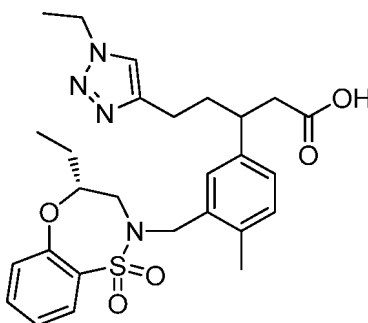
átomos.

### Ejemplo 194

5 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (isómero M1) y ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (isómero N1)



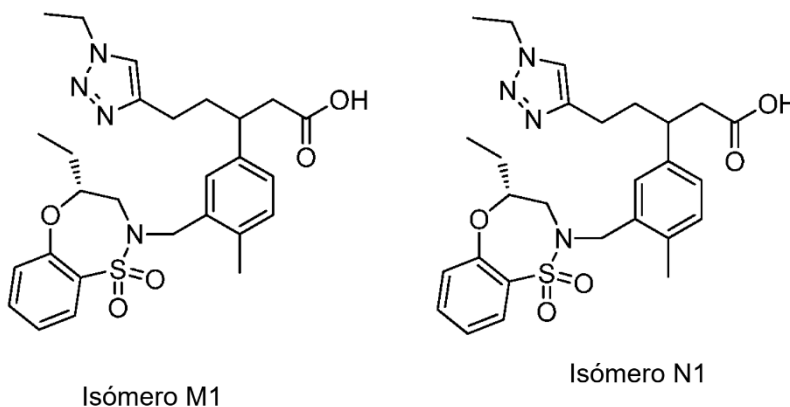
3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato



10 Se disolvieron 60 mg de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo en MeOH (2 ml). Se añadió LiOH 2 M (3,09 ml, 6,18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a altas absorción durante 30 min a 80 °C. Se añadieron 0,8 ml de HCl 1 N y 1,5 ml de DMSO. Se retiró la mayoría del disolvente a presión reducida y la muestra se purificó a través de cromatografía de fase inversa (Sunfire C18, 19x100 mm, 5 u; fase móvil A = Agua + TFA al 0,1 %; Fase móvil

15 B = MeCN + TFA al 0,1 %; 18 ml/min; B al 35 % a B al 65 % en 10 min) para proporcionar 62 mg de la mezcla de isómeros 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato.

20 ácido (R)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (isómero M1) y ácido (S)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (isómero N1)

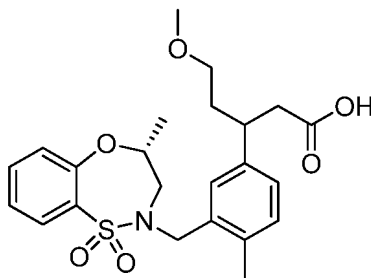


62 mg de la mezcla de isómeros 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato se separaron mediante cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Chiralpak AD, 20x250 mm, 5  $\mu$ ; EtOH al 20 %; 50 g/min; 10 MPa) para proporcionar:

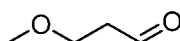
- 5 **isómero M1** (15 mg) ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico CL-EM  $m/z$  527,4 (M + H)<sup>+</sup>, 1,02 (tiempo de ret.). **isómero N1** (15 mg) ácido (S)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico CL-EM  $m/z$  527,4 (M + H)<sup>+</sup>, 1,02 (tiempo de ret.)

### Ejemplo 195

- 10 **Ácido 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**

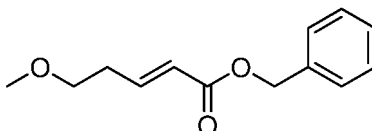


### 3-metoxipropanal



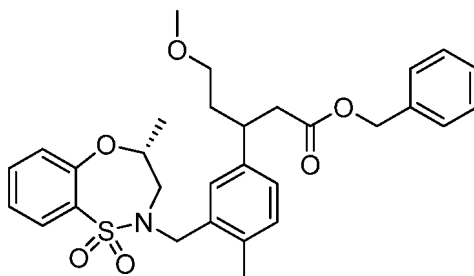
- 15 A una solución de peryodinano de Dess-Martin (4,24 g, 9,99 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota 3-metoxipropan-1-ol (0,796 ml, 8,32 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 18 h. Después, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. que contenía Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Las fases se agitaron y se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y NaCl ac. sat. (25 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtraron. La solución no se concentró debido a la naturaleza volátil del 3-metoxipropanal y se llevó a la siguiente etapa sin más manipulación.

- 20 **5-Metoxipent-2-enoato de (E)-bencilo**



- 25 Se combinó 3-metoxipropanal (0,7 g, 7,95 mmol) en DCM) (150 ml) con 2-(trifenilfosforanilidene)acetato de bencilo (3,59 g, 8,74 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió TA y se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y NaCl ac. sat. (15 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexano y EtOAc para producir 5-metoxipent-2-enoato de (E)-bencilo (340 mg, 1,513 mmol, rendimiento del 19,04 %) en forma de un aceite transparente. CL-EM  $m/z$  221,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,96 min (tiempo de ret.).

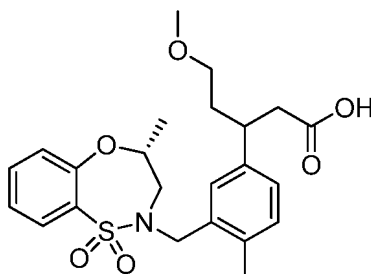
### 5-Metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de bencilo



- 30 A una solución de 5-metoxipent-2-enoato de (E)-bencilo (0,34 g, 1,544 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,719 g, 1,621 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (6,67 ml) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,323 ml, 2,315 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,043 g, 0,086 mmol). La reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante 1,5 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un

lecho de celite. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexano y EtOAc para producir 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de bencilo (542 mg, 0,948 mmol, rendimiento del 61,4 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM m/z 538,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,30 min (tiempo de ret.).

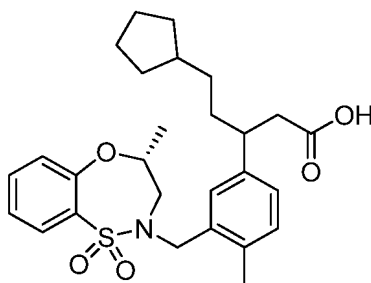
5 **Ácido 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**



10 A una solución agitada de 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de bencilo (0,255 g, 0,474 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió cuidadosamente Pd/C (0,025 g, 0,024 mmol). Después, el matraz se equipó con un adaptador de 3 vías y un globo de hidrógeno. El matraz se purgó (3x) tirando de un vacío y liberándolo a hidrógeno. Después, el adaptador se equipó con un segundo globo de hidrógeno y se dejó agitar durante 18 h a TA. Los globos se retiraron y la reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título ácido 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico (152 mg, 0,340 mmol, rendimiento del 71,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 448,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,99 min (tiempo de ret.).

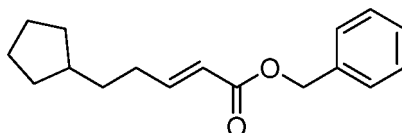
**Ejemplo 196**

**Ácido 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**



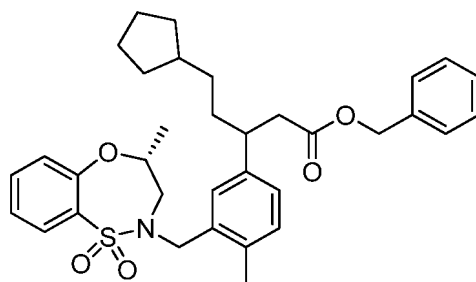
20

**5-Ciclopentilpent-2-enoato de (E)-bencilo**



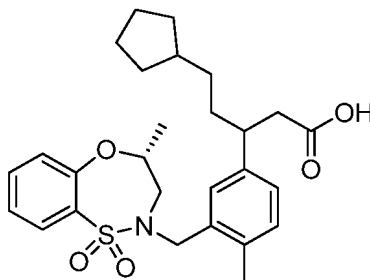
25 Se combinó 3-ciclopentilpropan-1-ol (0,5 g, 3,90 mmol) en DCM (50 ml) con peryodiano de Dess-Martin (1,985 g, 4,68 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Una vez que se formó el aldehído, se añadió 2-(trifenilfosforanilidene)acetato de bencilo (1,761 g, 4,29 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a TA y se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y NaCl ac. sat. (15 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para producir 5-ciclopentilpent-2-enoato de (E)-bencilo (444 mg, 1,358 mmol, rendimiento del 34,8 %) en forma de un aceite incoloro.

30 **5-Ciclopentil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de bencilo**



A una solución de 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilato de (E)-bencilo (0,40 g, 1,624 mmol) y en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (6,67 ml) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,340 ml, 2,436 mmol), 1,11-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,721 g, 1,626 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,045 g, 0,091 mmol). La reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró *al vacio* y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para producir 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de bencilo (851 mg, 0,783 mmol, rendimiento del 50,6 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM m/z 576,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,59 min (tiempo de ret.)

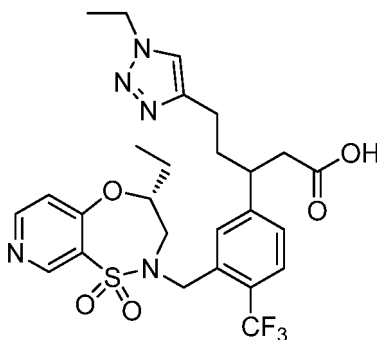
10 **Ácido 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**



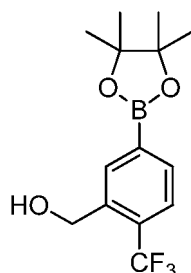
A una solución agitada de 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de bencilo (0,39 g, 0,677 mmol) en EtOAc (20 ml) se le añadió cuidadosamente Pd/C (0,036 g, 0,034 mmol). Después, el matraz se equipó con un adaptador de 3 vías y un globo de hidrógeno. El matraz se purgó (3x) tirando de un vacío y liberándolo a hidrógeno. Después, la reacción se dejó agitar durante 18 h a TA. Después, se retiró el globo y la reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para producir ácido 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 486,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,37 min (tiempo de ret.)

**Ejemplo 197**

**Ácido 3-(3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**

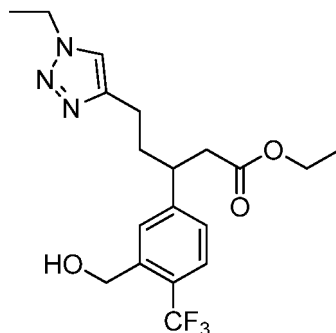


25 **(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil) MeOH**



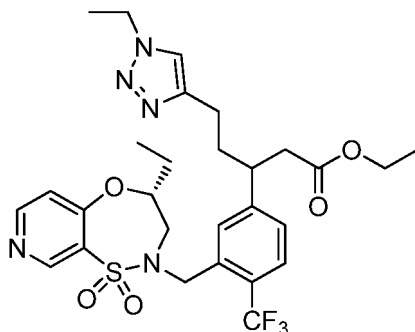
5 A una solución de (5-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,870 g, 3,41 mmol) en 1,4-dioxano (13 ml) en un recipiente de reacción de microondas de 20 ml se le añadió bispinacolatodiboro (1,040 g, 4,09 mmol) y acetato potásico (1,004 g, 10,23 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y después se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) con DCM (0,167 g, 0,205 mmol). La reacción se calentó en el reactor de microondas de Biotage a 150 °C durante 20 min. Después de 20 min la reacción se volvió de color oscuro. La reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró y se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La reacción se lavó con agua (4x 20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para producir 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (800 mg, 2,383 mmol, rendimiento del 69,9 %) en forma de un aceite transparente. CL-EM m/z 303,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,07 min (tiempo de ret.).

**5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo**



15 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (282 mg, 1,263 mmol) y en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (6,67 ml) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,264 ml, 1,895 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (401 mg, 1,326 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (34,9 mg, 0,071 mmol). La reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró *a*/ *vacío* y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con DCM y MeOH para producir 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (314 mg, 0,377 mmol, rendimiento del 29,9 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM m/z 400,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,91 min (tiempo de ret.).

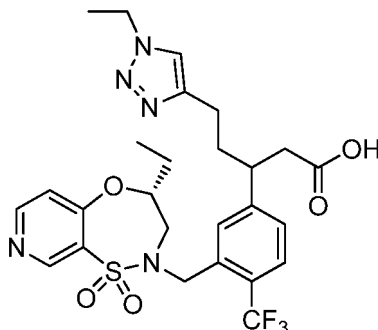
20 **3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo**



25 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (80 mg, 0,100 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina (24,00 mg, 0,105 mmol) y ADDP (50,5 mg, 0,200 mmol) en THF seco (3 ml) se le añadió tributilfosfina (40,5 mg, 0,200 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó durante un adicional de 20 h y la mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción se disolvió de nuevo en una cantidad mínima de MeOH y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (50 mg, 0,063 mmol, rendimiento del

63,1 %) en forma de un aceite transparente. CL-EM m/z 610,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,07 min (tiempo de ret.).

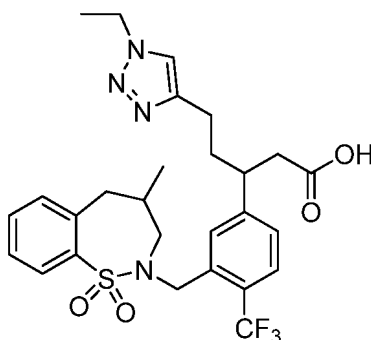
**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**



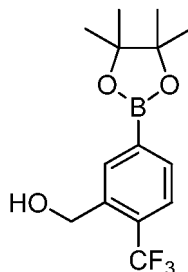
- 5 A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (30 mg, 0,049 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron LiOH (11,78 mg, 0,492 mmol) y agua (3,00 ml). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción estaba casi completa después de 5 h, pero se continuó durante la noche para asegurar la finalización. La reacción se concentró y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (26 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 582,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,94 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 198

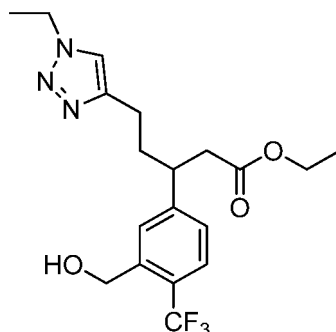
- 15 **Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenczo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico**



**(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil) MeOH**

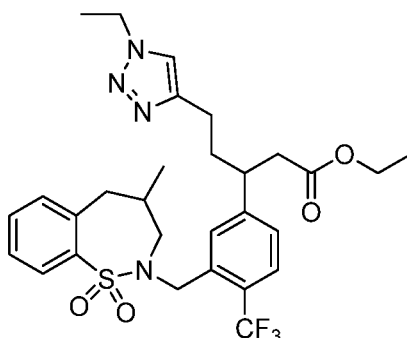


- 20 A una solución de (5-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,870 g, 3,41 mmol) en 1,4-dioxano (13 ml) en un recipiente de reacción de microondas de 20 ml se le añadió bispinacolatodiboro (1,040 g, 4,09 mmol) y acetato potásico (1,004 g, 10,23 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y después se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) con DCM (0,167 g, 0,205 mmol). La reacción se calentó en el reactor de microondas Biotage a 150 °C durante 20 min. La reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró y se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La reacción se lavó con agua (4x 20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo se purificó por cromatografía sobre
- 25 gel de sílice con hexanos y EtOAc para producir (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (800 mg, 2,383 mmol, rendimiento del 69,9 %) en forma de un aceite transparente. CL-EM m/z 303,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,07 min (tiempo de ret.).

**5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo**

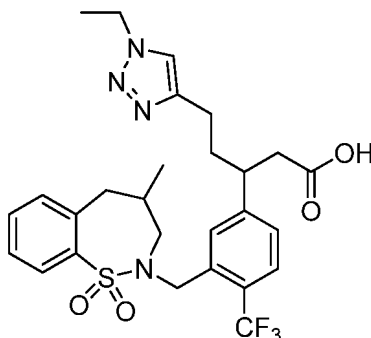
5 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (282 mg, 1,263 mmol) y en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (6,67 ml) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,264 ml, 1,895 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (401 mg, 1,326 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (34,9 mg, 0,071 mmol). La reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con DCM y MeOH para producir 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (314 mg, 0,377 mmol, rendimiento del 29,9 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM m/z 400,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,91 min (tiempo de ret.).

10 **5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo**



15 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (80 mg, 0,100 mmol), 1,1,-dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,2]tiazepina (22,22 mg, 0,105 mmol) y ADDP (50,5 mg, 0,200 mmol) en THF seco (3 ml) se le añadió tributilfosfina (40,5 mg, 0,200 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó durante un adicional de 18 h y la mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción se disolvió de nuevo en una cantidad mínima de MeOH y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para producir 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (32 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 46,9 %) en forma de un aceite transparente. CL-EM m/z 593,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,25 min (tiempo de ret.).

20 **Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico**



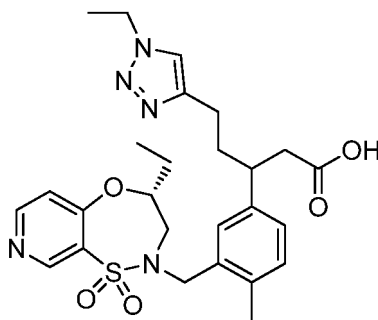
25 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (25 mg, 0,042 mmol) en THF (3 ml), se le añadió LiOH (10,10 mg, 0,422 mmol) y agua (3,00 ml). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción estaba casi completa después de



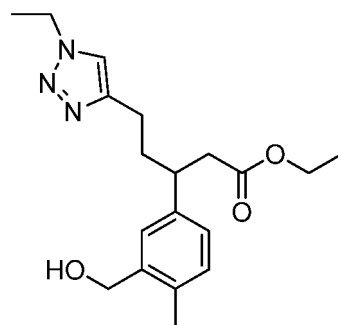
5 h, pero se continuó durante la noche para asegurar la finalización. La reacción se concentró y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenczo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico (15 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 63,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 565,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,11 min (tiempo de ret.).

**5 Ejemplo 199**

**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**



**5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo**

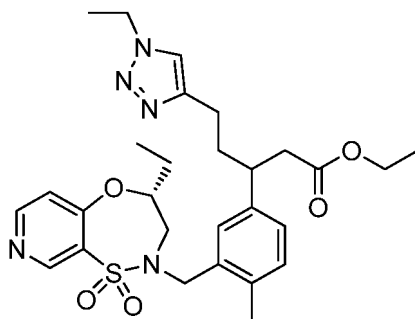


10

A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (700 mg, 3,14 mmol) y en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (6,67 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,655 ml, 4,70 mmol), (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (817 mg, 3,29 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (87 mg, 0,176 mmol). La reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con DCM y MeOH para producir 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (720 mg, 2,084 mmol, rendimiento del 66,5 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM m/z 346,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,83 min (tiempo de ret.).

15

**3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo**



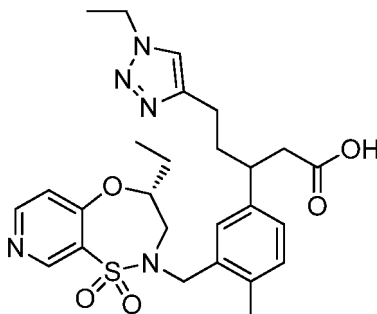
20

A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (80 mg, 0,213 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina (51,1 mg, 0,224 mmol) y ADDP (323 mg, 1,278 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió tributilfosfina (259 mg, 1,278 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó durante un adicional de 20 h y la mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción se disolvió de nuevo en una cantidad mínima de MeOH y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (110 mg, 0,143 mmol, rendimiento del 66,9 %).

25

en forma de un aceite transparente. CL-EM m/z 556,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,04 min (tiempo de ret.).

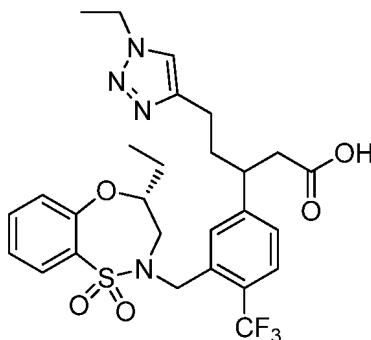
**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**



- 5 A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (100 mg, 0,180 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron LiOH (43,1 mg, 1,800 mmol) y agua (3,00 ml). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción estaba casi completa después de 5 h, pero se continuó durante la noche para asegurar la finalización. La reacción se concentró y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (54,1 mg, 0,103 mmol, rendimiento del 57,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 528,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 min (tiempo de ret.).

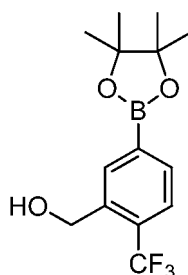
**Ejemplo 200**

**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**



15

**(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol**

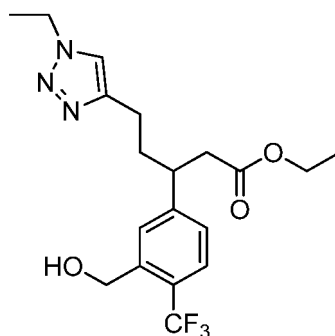


20

25

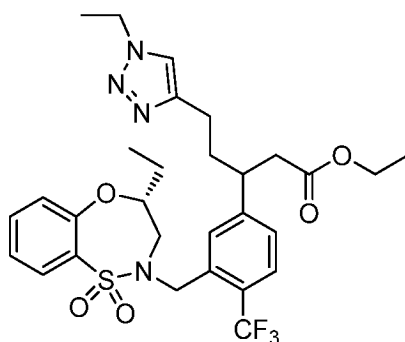
A una solución de (5-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,870 g, 3,41 mmol) en 1,4-dioxano (13 ml) en un recipiente de reacción de microondas de 20 ml se le añadió bispinacolatodiboro (1,040 g, 4,09 mmol) y acetato potásico (1,004 g, 10,23 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y después se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) con DCM (0,167 g, 0,205 mmol). La reacción se calentó en el reactor de microondas de Biotage a 150 °C durante 20 min. Después de 20 min la reacción se volvió de color oscuro. La reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró y se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La reacción se lavó con agua (4x 20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para producir (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (800 mg, 2,383 mmol, rendimiento del 69,9 %) en forma de un aceite transparente. CL-EM m/z 303,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,07 min (tiempo de ret.).

**5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo**



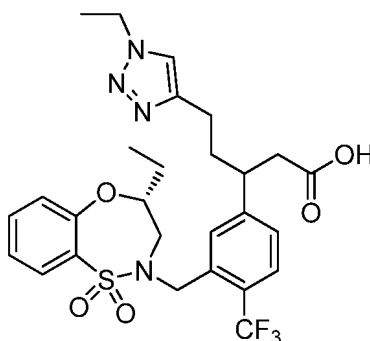
5 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (282 mg, 1,263 mmol) y en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (6,67 ml) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,264 ml, 1,895 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (401 mg, 1,326 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (34,9 mg, 0,071 mmol). La reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró *a*/vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con DCM y MeOH para producir 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (314 mg, 0,377 mmol, rendimiento del 29,9 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM m/z 400,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,91 min (tiempo de ret.).

10 **3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo**



15 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (80 mg, 0,100 mmol), 1,1-dióxido (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (23,90 mg, 0,105 mmol) y ADDP (152 mg, 0,601 mmol) en THF seco (3 ml) se le añadió tributilfosfina (0,148 ml, 0,601 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó durante un adicional de 18 h. Después, la reacción se concentró y se volvió a disolver en una cantidad mínima de MeOH y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O para la purificación para dar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (60 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite transparente. CL-EM m/z 609,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,26 min (tiempo de ret.).

20 **Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**

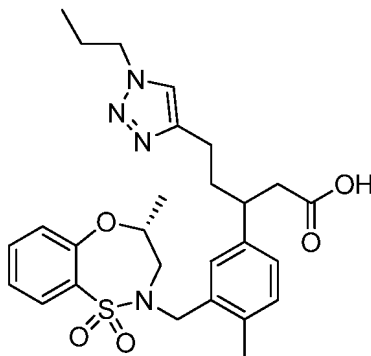


25 A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (50 mg, 0,065 mmol) en THF (3 ml), se le añadieron LiOH (15,54 mg, 0,649 mmol) y agua (3,00 ml). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción estaba casi completa después de 5 h, pero se continuó durante la noche para asegurar la finalización. La reacción se concentró y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-

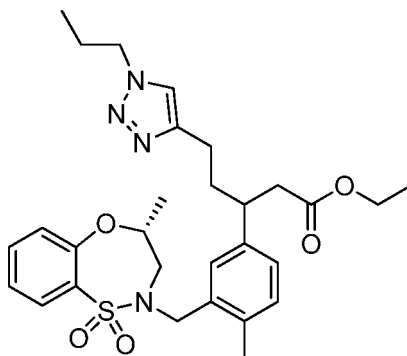
dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (26 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 69,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 581,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,08 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 201

- 5 **ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**

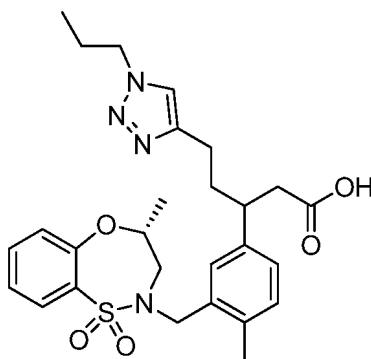


**3-(4-Metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo**



10 A una solución de 5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (150 mg, 0,632 mmol) y en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (6,67 ml) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,132 ml, 0,948 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] (294 mg, 0,664 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (17,45 mg, 0,035 mmol). La reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para producir 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (136 mg, 0,245 mmol, rendimiento del 38,8 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM m/z 555,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,16 min (tiempo de ret.).

- 20 **ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**

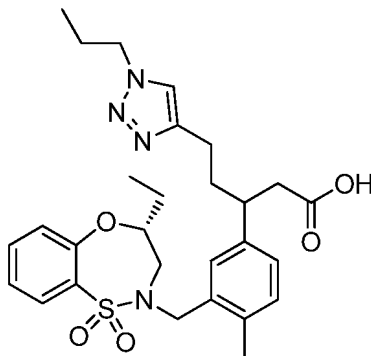


A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (139 mg, 0,251 mmol) en THF (3 ml), se le añadieron LiOH (60,0 mg,

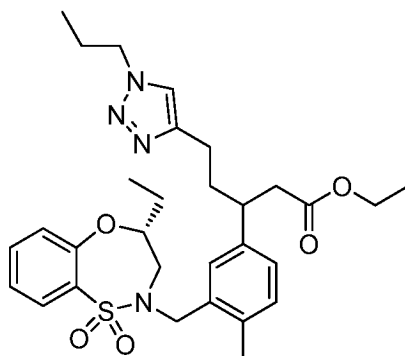
2,506 mmol) y agua (3,00 ml). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción estaba casi completa después de 5 h, pero se continuó durante la noche para asegurar la finalización. La reacción se concentró, se disolvió en una cantidad mínima de DMSO y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (60 mg, 0,111 mmol, rendimiento del 44,1 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 527,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,17 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 202

**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**

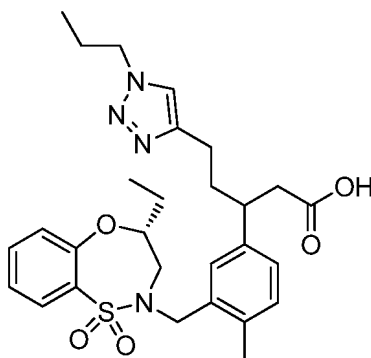


**3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo**



A una solución de 5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (150 mg, 0,632 mmol) y en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (6,67 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,132 ml, 0,948 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (304 mg, 0,664 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (17,45 mg, 0,035 mmol). La reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para producir 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (290 mg, 0,474 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM m/z 569,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,24 min (tiempo de ret.).

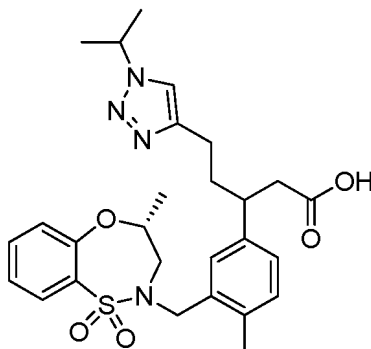
**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**



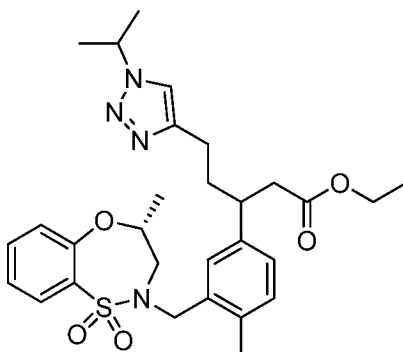
5 A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (290 mg, 0,510 mmol) en THF (3 ml), se le añadieron LiOH (122 mg, 5,10 mmol) y agua (3,00 ml). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción estaba casi completa después de 5 h, pero se continuó durante la noche para asegurar la finalización. La reacción se concentró y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (85 mg, 0,157 mmol, rendimiento del 30,8 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 541,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,19 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 203

10 **ácido 5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**

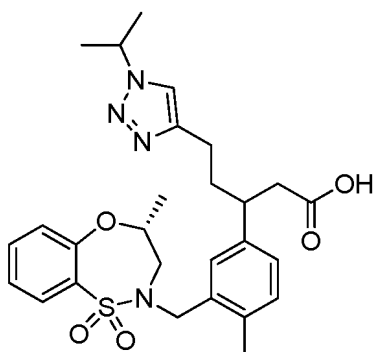


**5-(1-Isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo**



15 A una solución de 5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (150 mg, 0,632 mmol) y en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (2,000 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,132 ml, 0,948 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (294 mg, 0,664 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (17,45 mg, 0,035 mmol). La reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para producir 5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (249 mg, 0,395 mmol, rendimiento del 62,5 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM m/z 555,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,18 min (tiempo de ret.).

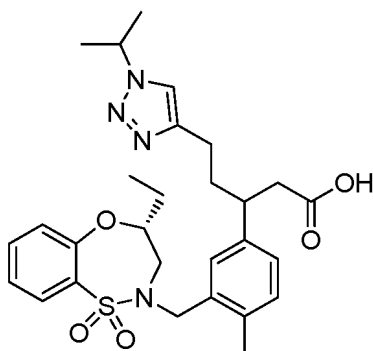
**ácido 5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico**



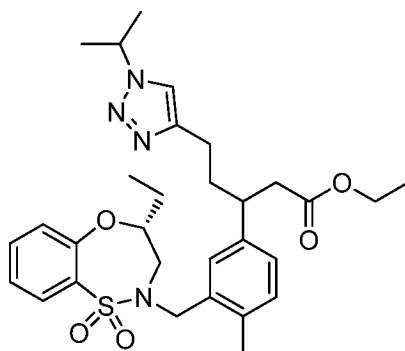
5 A una solución de 5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (245 mg, 0,442 mmol) en THF (3 ml), se le añadieron LiOH (106 mg, 4,42 mmol) y agua (3,00 ml). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción se concentró, se volvió a disolver en una cantidad mínima de DMSO y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir ácido 5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico (150 mg, 0,285 mmol, rendimiento del 64,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 527,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,01 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 204

10 **Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**

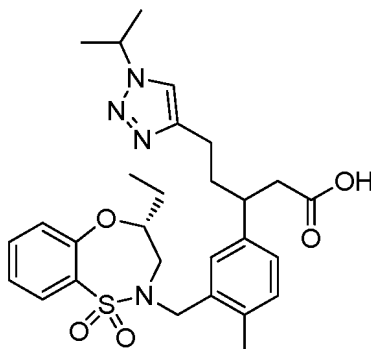


**3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo**



15 A una solución de 5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (150 mg, 0,632 mmol) y en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (2,000 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,132 ml, 0,948 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (304 mg, 0,664 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (17,45 mg, 0,035 mmol). La reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El residuo se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metil fenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (225 mg, 0,380 mmol, rendimiento del 60,1 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM m/z 569,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,23 min (tiempo de ret.).

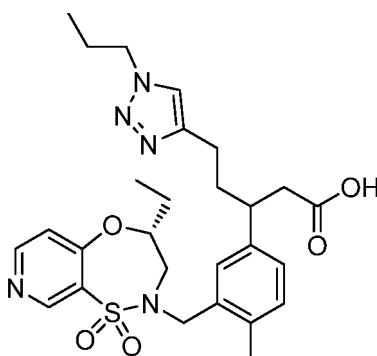
20 **Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1, 1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-**

**isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**

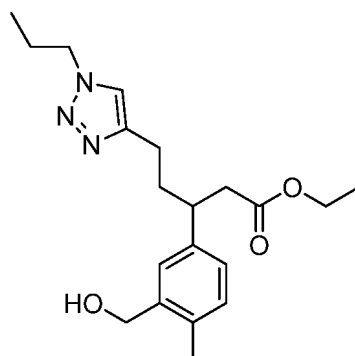
5 A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (225 mg, 0,396 mmol) en THF (3 ml), se le añadieron LiOH (95 mg, 3,96 mmol) y agua (3,00 ml). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción se concentró, se volvió a disolver en una cantidad mínima de DMSO y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (125 mg, 0,231 mmol, rendimiento del 58,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 541,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,06 min (tiempo de ret.).

10 **Ejemplo 205**

**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**



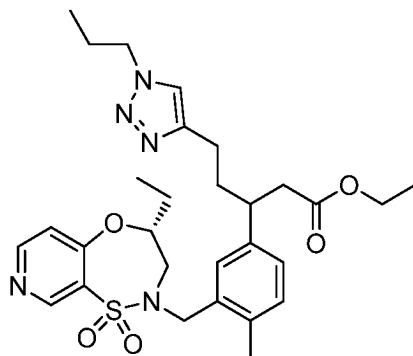
**3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo**



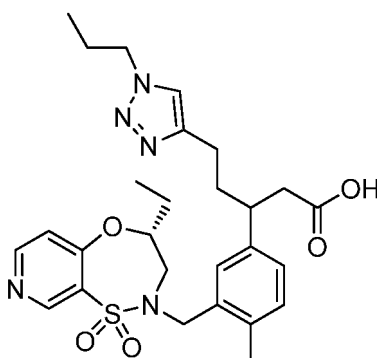
15 A una solución de 5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (200 mg, 0,843 mmol) y en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (6,67 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,176 ml, 1,264 mmol), (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (220 mg, 0,885 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (23,27 mg, 0,047 mmol). La reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para producir 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (200 mg, 0,406 mmol, rendimiento del 48,2 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM m/z 360,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 min (tiempo de ret.).

**3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-**

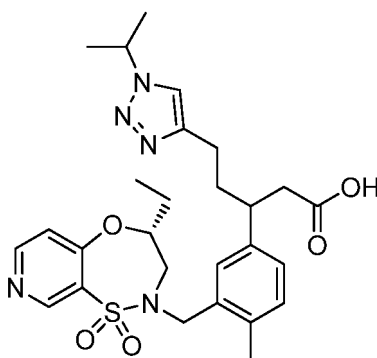


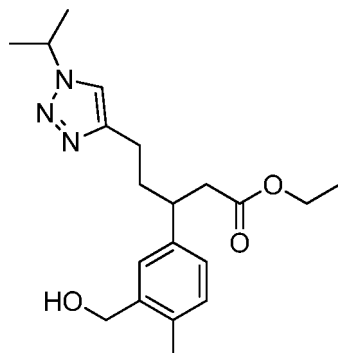
**1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo**

5 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (120 mg, 0,167 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina (40,0 mg, 0,175 mmol) y ADDP (253 mg, 1,001 mmol) en THF seco (3 ml) se le añadió tributilfosfina (0,247 ml, 1,001 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó durante un adicional de 18 h. Después, la reacción se concentró y se volvió a disolver en una cantidad mínima de DMSO y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para producir 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (75 mg, 0,104 mmol, rendimiento del 62,3 %) en forma de un aceite transparente. CL-EM m/z 570,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,10 min (tiempo de ret.).

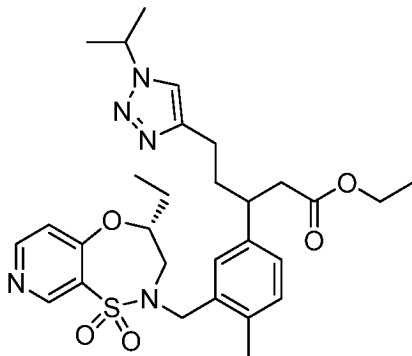
**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**

15 A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (58 mg, 0,102 mmol) en THF (2,000 ml), se le añadieron LiOH (7,31 mg, 0,305 mmol) y agua (2 ml). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción se concentró, se disolvió en una cantidad mínima de DMSO y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (28 mg, 0,052 mmol, rendimiento del 50,8 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 542,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,95 min (tiempo de ret.).

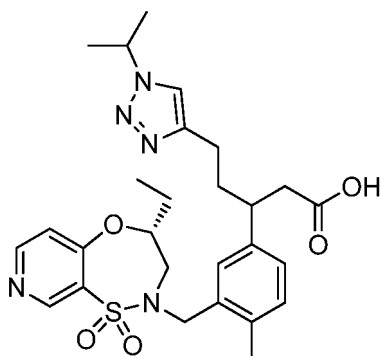
**Ejemplo 206****Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**

**3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo**

A una solución de 5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etil (200 mg, 0,843 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (6,67 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (128 mg, 1,264 mmol), (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (220 mg, 0,885 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (23,27 mg, 0,047 mmol) La reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (195 mg, 0,505 mmol, rendimiento del 59,9 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM m/z 360,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,86 min (tiempo de ret.).

**3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo**

A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (190 mg, 0,529 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina (127 mg, 0,555 mmol) y ADDP (533 mg, 2,114 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió tributilfosfina (0,522 ml, 2,114 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó durante un adicional de 18 h. Después, la reacción se concentró y se volvió a disolver en una cantidad mínima de DMSO y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para la purificación para dar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo en forma de un aceite transparente. CL-EM m/z 570,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,07 min (tiempo de ret.).

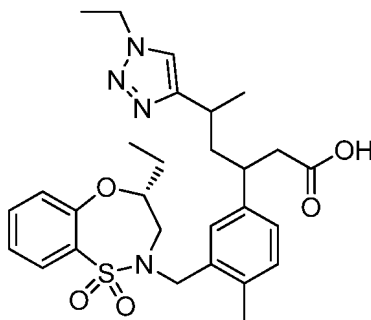
**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**

A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-

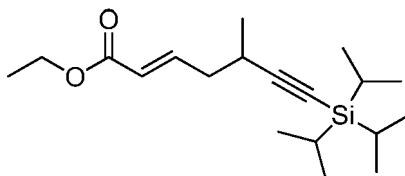
(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (290 mg, 0,509 mmol) en THF (2,000 ml), se le añadieron LiOH (36,6 mg, 1,527 mmol) y agua (2 ml). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción se concentró, se volvió a disolver en una cantidad mínima de DMSO y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (160 mg, 0,295 mmol, rendimiento del 58,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 542,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,92 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 207

**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoico (pico 1)**

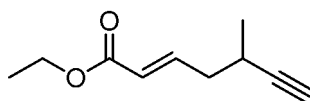


**5-Metil-7-(triisopropilsilil)hept-2-en-6-inoato de (E)-etilo**



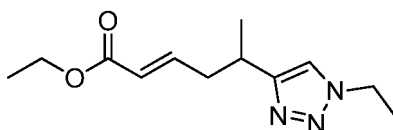
Una mezcla de tetrahidrato de acetato de cobalto (II) (0,178 g, 0,713 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (0,284 g, 0,713 mmol) y zinc (0,093 g, 1,427 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (3,6 ml) y *tert*-butanol (3,60 ml), se agitó a TA durante 15 min (La reacción se volvió de color púrpura pastel). A la mezcla se le añadió éster (2E,4E)-etil hexa-2,4-dienoato  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado (0,523 ml, 3,57 mmol) y triisopropilsilil acetileno (1,600 ml, 7,13 mmol) y se agitó a 80 °C durante 20 h (la reacción se volvió oscura). La mezcla se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (2 g) con Et<sub>2</sub>O como eluyente. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para producir 5-metil-7-(triisopropilsilil)hept-2-en-6-inoato de (E)-etilo (350 mg, 1,074 mmol, rendimiento del 30,1 %) en forma de un aceite transparente. CL-EM m/z 323,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,71 min (tiempo de ret.).

**5-Metilhept-2-en-6-inoato de (E)-etilo**



A una solución de 5-metil-7-(triisopropilsilil)hept-2-en-6-inoato de (E)-etilo (190 mg, 0,300 mmol) en THF (20 ml), se le añadió gota a gota TBAF (0,300 ml, 0,300 mmol) a TA. La reacción se dejó en agitación durante 1 h. La reacción se concentró, después se volvió a disolver en DCM (10 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El compuesto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. La RMN muestra el producto y los restos de TBAF. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 0,97 - 1,16 (m, 29 H) 1,20 - 1,38 (m, 9 H) 1,41 - 1,55 (m, 1 H) 1,60 - 1,78 (m, 1 H) 2,12 (s, 1 H) 2,39 (d, J = 2,51 Hz, 2 H) 2,56 - 2,72 (m, 1 H) 3,22 - 3,41 (m, 1 H) 4,22 (d, J = 7,28 Hz, 3 H) 5,85 - 5,99 (m, 1 H) 6,92 - 7,07 (m, 1 H)

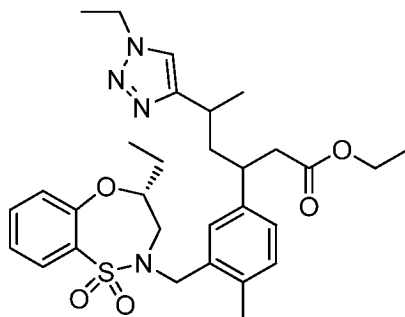
**5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hex-2-enoato de (E)-etilo**



A una solución de 5-metilhept-2-en-6-inoato de (E)-etilo (950 mg, 5,72 mmol) en *tert*-butanol (10,00 ml), agua (10 ml), se le añadieron NaN<sub>3</sub> (557 mg, 8,57 mmol) y yodoetano (0,686 ml, 8,57 mmol). La solución se dejó en agitación durante 30 min y después, se añadieron sulfato de cobre (II) (365 mg, 2,286 mmol) y ascorbato sódico (453 mg,

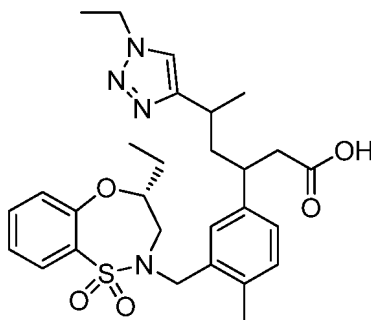
2,286 mmol). Esta se agitó durante 18 h a TA, con ventilación y en ausencia de luz. La reacción se continuó durante un adicional de 24 h y se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en una cantidad mínima de DMSO y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (neutra) para producir 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hex-2-enoato de (E)-etilo (650 mg, 2,137 mmol, rendimiento del 37,4 %) en forma de un aceite transparente. CL-EM m/z 237,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,74 min (tiempo de ret.).

**3-(3-(((R)-4-Etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoato de etilo**



A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hex-2-enoato de (E)-etilo (88 mg, 0,371 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 ml) y agua (2 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,078 ml, 0,556 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (178 mg, 0,389 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (10,24 mg, 0,021 mmol). La reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para producir 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoato de etilo (22,1 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 10,48 %) CL-EM m/z 569,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,24 min (tiempo de ret.) y 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoato de etilo (27,2 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 12,90 %) CL-EM m/z 569,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,26 min (tiempo de ret.) en forma de aceites incoloros. Los dos picos se separaron en la HPLC de fase inversa y se llevaron de manera separada.

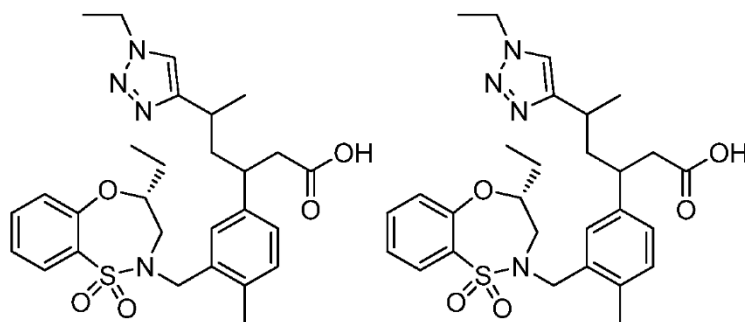
**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoico**



A una solución agitada de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoato de etilo (22,7 mg, 0,040 mmol) en THF (1 ml) y agua (1,000 ml), se le añadió LiOH (2,87 mg, 0,120 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 18 h y se interrumpió con una cantidad mínima de HCl 1 N (0,5 ml). La muestra se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para producir ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoico (14,3 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 66,3 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 541,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,07 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 208**

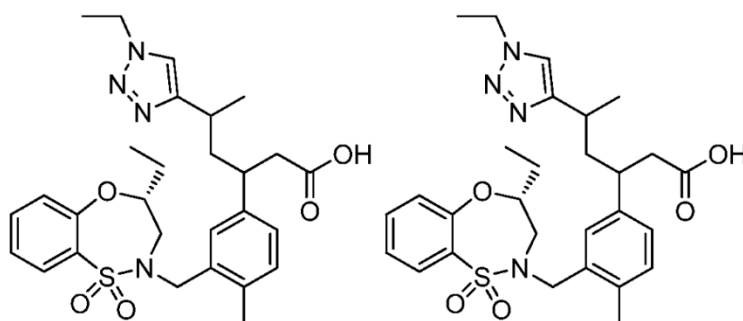
**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoico (Isómero M1 y Isómero N1)**



Isómero M1

Isómero N1

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoico (Isómero M1 y Isómero N1)



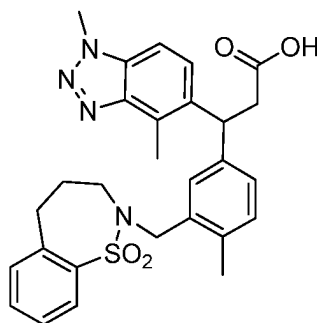
Isómero M1

Isómero N1

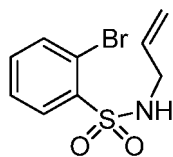
- 5 A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoato de etilo (27,2 mg, 0,048 mmol) en THF (1 ml) y agua (1,000 ml), se le añadió LiOH (3,44 mg, 0,143 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 18 h y la reacción se interrumpió con una cantidad mínima de HCl 1 N (0,5 ml). La muestra se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para producir ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoico (5,5 mg, 10,17 μmol, rendimiento del 21,27 %) y ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoico (10,8 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 41,8 %) en forma de sólidos de color blanco. CL-EM m/z 541,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,10 min (tiempo de ret.) y CL-EM m/z 541,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,10 min (tiempo de ret.) respectivamente.

#### Ejemplo 209

- 15 **Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

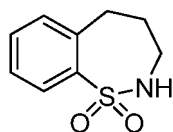


**N-Alil-2-bromobencenosulfonamida**



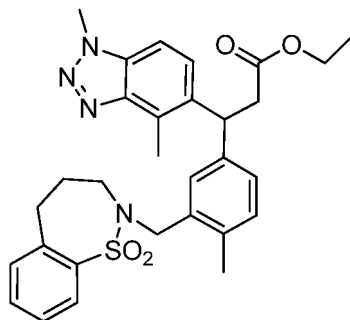
5 A una solución de cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonilo (5 g, 19,6 mmol) en DCM (100 ml), se le añadió TEA (5,5 ml, 39,2 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, se añadió alilamina (1,3 g, 21,5 mmol) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con DCM (2 x 75 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (3,5 g, 65 %) en forma de un sólido. CL-EM *m/z* 274,01 (M)<sup>+</sup>, 1,888 min (tiempo de ret.)

### 1,1-Dióxido de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina



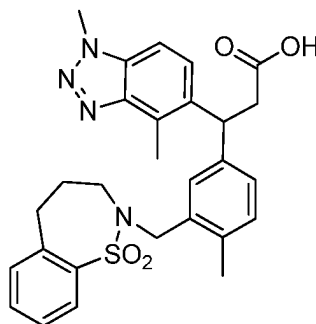
10 A una solución de N-alil-2-bromobencenosulfonamida (4,0 g, 14,5 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadió AIBN (0,47 g, 2,9 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C, después, se añadió Bu<sub>3</sub>SnH (4,65 g, 15,9 mmol) a 75 °C. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C después de la adición durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15 % en hexano) para dar el compuesto del título (560 mg, 22 %). CL-EM *m/z* 198,04 (M+H)<sup>+</sup>, 1,644 min (tiempo de ret.)

### 15 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



20 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (80 mg, 0,218 mmol), 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (45,1 mg, 0,229 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (110 mg, 0,435 mmol) en THF (10 ml) a TA se le añadió tri-n-butilfosfina (0,107 ml, 0,435 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (100 mg, 0,178 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite. CL-EM *m/z* 547,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,18 min (tiempo de ret.)

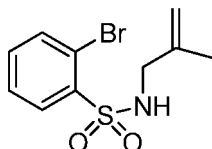
### 25 Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (101 mg, 0,185 mmol), 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-il)-3-

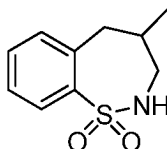
5 (4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,178 mmol) en MeOH (2 ml) a TA, se le añadió LiOH 2 M (0,554 ml, 1,109 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 85 °C. Se añadieron HCl 1 N (1,109 ml, 1,109 mmol) y 1 ml de DMSO y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó con HPLC de fase inversa en condiciones ácidas para dar el compuesto del título (82,2 mg, 0,154 mmol, rendimiento del 84 %). CL-EM  $m/z$  519,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,05 min (tiempo de ret.)

**2-Bromo-N-(2-metilalil)bencenosulfonamida**



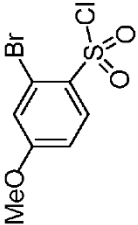
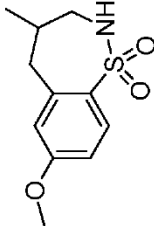
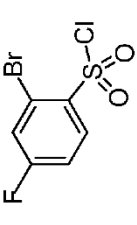
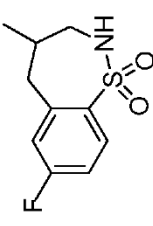
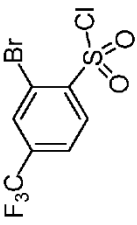
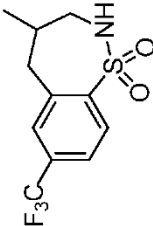
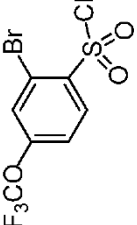
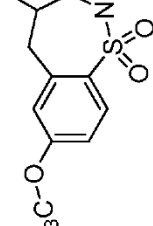
10 A una solución de cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonilo (5 g, 19,6 mmol) en DCM (100 ml), se le añadió TEA (5,5 ml, 39,2 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, se añadió 2-metil alilamina (1,3 g, 21,5 mmol) a 0 °C, después se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (3,5 g, 62 %) en forma de un sólido. CL-EM  $m/z$  287,99 (M)<sup>+</sup>, 1,993 min (tiempo de ret.)

**1,1-Dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobencof[1,2]tiazepina**



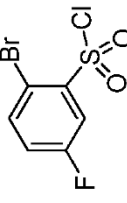
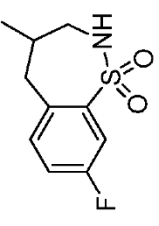
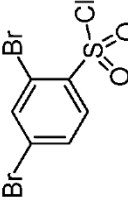
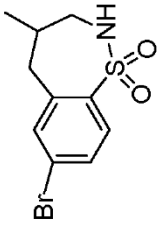
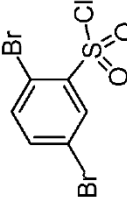
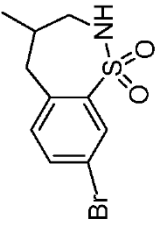
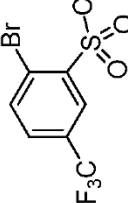
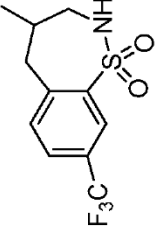
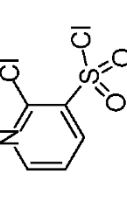
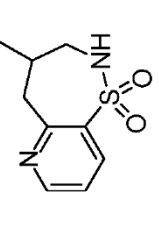
15  
20 A una solución de N-(2-metilalil)bencenosulfonamida (4,0 g, 13,8 mmol) en tolueno (40 ml), se le añadió AIBN (0,45 g, 2,76 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C, después se añadió Bu<sub>3</sub>SnH (4,4 g, 15,2 mmol) a 75 °C. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15 % en hexano) para dar el compuesto del título (660 mg, 26,4 %). CL-EM  $m/z$  211,02 (M+H)<sup>+</sup>, 1,782 min (tiempo de ret.)

Los compuestos enumerados en la tabla a continuación se prepararon de manera similar a la anterior

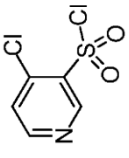
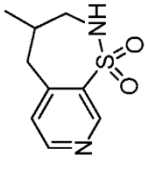
| Reactivo   | Nombre del producto  | Estructura del producto  | (M+H) <sup>+</sup> | Tiempo de ret. (min) | Comentario         |
|--|--|--|--------------------|----------------------|--------------------|
|   | <b>1,1-Dióxido de 7-metoxi-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina</b>            |   | 242,19             | 1,844                |                    |
|   | <b>1,1-Dióxido de 7-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina</b>            |   | 228,0              | 1,75                 | (M-H) <sup>+</sup> |
|   | <b>1,1-Dióxido de 4-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina</b>  |   | 278,0              | 1,871                | (M-H) <sup>+</sup> |
|  | <b>1,1-Dióxido de 4-metil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina</b> |  | 296,0              | 1,897                |                    |



(continuación)

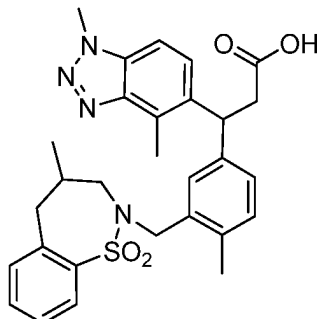
| Reactivo  | Nombre del producto  | Estructura del producto   | (M+H) <sup>+</sup> | Tiempo de ret. (min) | Comentario     |
|---|--|---|--------------------|----------------------|----------------|
|    | 1,1-Dióxido de 8-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina           |    | 229,98             | 2,106                |                |
|    | 1,1-Dióxido de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina            |    | 290,11             | 2,222                | M <sup>+</sup> |
|    | 1,1-Dióxido de 8-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina            |    | 290,02             | 2,167                | M              |
|   | 1,1-Dióxido de 4-metil-8-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina |   | 278,08             | 3,488                |                |
|  | 1,1-Dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,2]tiazepina               |  | 213,04             | 1,346                |                |

(continuación)

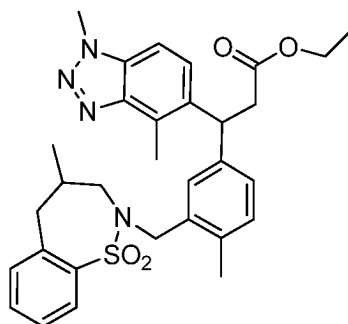
| Reactivo  | Nombre del producto  | Estructura del producto   | (M+H) <sup>+</sup> | Tiempo de ret. (min) | Comentario |
|---|--|---|--------------------|----------------------|------------|
|  | <b>1,1-Dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidropirrido[4,3-f][1,2]tiazepina</b> |  | 213, 16            | 2,494                |            |

## Ejemplo 210

**Ácido** 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico

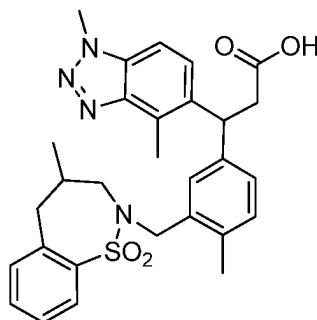


5 **3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo**



10 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (80 mg, 0,218 mmol), 1,1-dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (46,0 mg, 0,218 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (110 mg, 0,435 mmol) en THF (10 ml) a TA, se le añadió tri-n-butilfosfina (0,107 ml, 0,435 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (el producto salió a EtOAc al 50% en hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (100 mg, 0,178 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite. CL-EM m/z 561,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,24 min (tiempo de ret.)

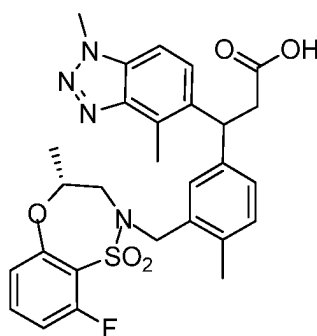
15 **Ácido** 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico



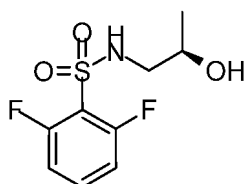
20 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,178 mmol) en MeOH (2 ml) a TA, se le añadió LiOH 2 M (0,549 ml, 1,098 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 85 °C. Se añadieron HCl 1 N (1,109 ml, 1,109 mmol) y 1 ml de DMSO y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó con HPLC de fase inversa en condiciones ácidas para dar el compuesto del título (82,2 mg, 0,154 mmol, rendimiento del 84 %). CL-EM m/z 533,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,07 min (tiempo de ret.)

## Ejemplo 211

25 **Ácido** 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-9-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

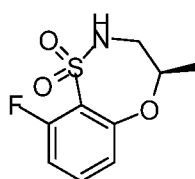


**(R)-2,6-Difluoro-N-(2-hidroxiopropil)benzenosulfonamida**



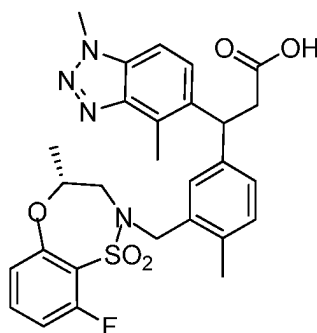
5 A (R)-1-amino-2-propanol (4,44 ml, 57,5 mmol) en THF (60 ml) y agua (15 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (7,95 g, 57,5 mmol) y después lentamente cloruro de 2,6-difluorobenceno-1-sulfonilo (5 ml, 36,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, se concentró para proporcionar el compuesto del título (10,3 g, 41,0 mmol, rendimiento del 71,3 %). CL-EM  $m/z$  252,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,64 min (tiempo de ret.)

**1,1-Dióxido de (R)-9-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina**



10 A (R)-2,6-difluoro-N-(2-hidroxiopropil)benzenosulfonamida (10,3 g, 41,0 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (100 ml) se le añadió KOt-Bu (6,90 g, 61,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 1,5 h, 19 h a 80 °C. Se añadieron más KOt-Bu (4,60 g, 41,0 mmol) y 50 ml de DMSO y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (200 ml), se acidificó con HCl (2 N) a pH ~6, y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml) y se concentró. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones deseadas se concentraron y después se trituraron con éter para dar el compuesto del título (2,46 g, 10,64 mmol, rendimiento del 25,9 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM  $m/z$  232,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,69 min (tiempo de ret.)

20 **Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-9-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

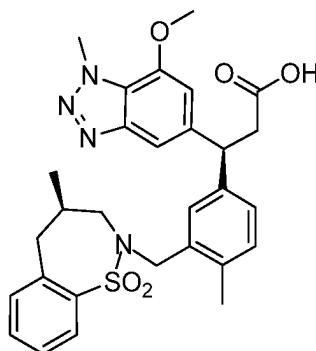


25 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,136 mmol), 1,1-dióxido de (R)-9-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (33,0 mg, 0,143 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (68,7 mg, 0,272 mmol) en THF (3 ml) a TA, se le añadió tri-n-butil-fosfina (0,067 ml, 0,272 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (el producto salió a EtOAc al 50% en hexano). Las fracciones

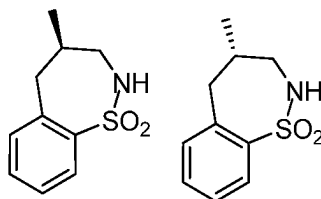
5 deseadas se concentraron a presión reducida para dar el intermedio de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-9-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se disolvió en MeOH (2 ml), se añadió LiOH 2 M (0,408 ml, 0,816 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a 85 °C durante 30 min, después se agitó a TA durante 19 h. Se añadieron 0,8 ml de HCl 1 N y 1,5 ml de DMSO. La mayoría de los disolventes se secaron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (55,72 mg, 0,101 mmol, rendimiento del 74,1 %). CL-EM *m/z* 553,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,05 min (tiempo de ret.)

### Ejemplo 212

10 **Ácido** (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico

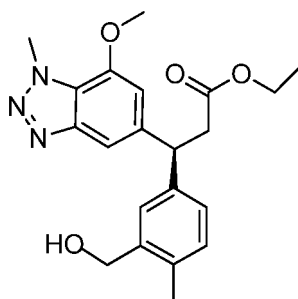


1,1-Dióxido de (R)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina y 1,1-dióxido de (S)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina



15 Se separó 1,1-dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (500 mg, 2,367 mmol) por el procedimiento SFC quiral (Columna: Chiralpak AD, 20x250 mm, 5  $\mu$ ; Codisolvente: MeOH al 20 %:IPA; Caudal: 50 g/min; Contrapresión: 10 MPar). Las fracciones deseadas se concentraron para dar 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (222 mg, 1,051 mmol, rendimiento del 89 %) y 1,1-dióxido de (S)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (232 mg, 1,098 mmol, rendimiento del 93 %). CL-EM *m/z* 212,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,85 min (tiempo de ret.) (isómero R) CL-EM *m/z* 211,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,83 min (tiempo de ret.) (isómero S)

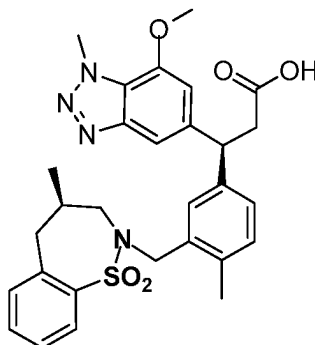
**3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo**



25 Se combinaron 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,765 mmol), ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (381 mg, 2,296 mmol), (Rh(nbd)Cl)<sub>2</sub> (35,3 mg, 0,077 mmol), (2R,3R)-butano-2,3-diilbis(difenilfosfina) (35,9 mg, 0,084 mmol), 1,4-dioxano (5 ml), hidróxido potásico 1 M (0,765 ml, 0,765 mmol) en un tubo Schlenk y se burbujeó una corriente de Ar a través de la mezcla durante ~6 min. La reacción se agitó en argón durante 3 h. Después de 4 h la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (20 ml) y las fases se separaron. El acuoso se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml) y el EtOAc combinado se lavó con agua (25 ml) y NaCl ac. sat. (25 ml) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró y se mantuvo en solución durante una noche. Se formó una pequeña cantidad de precipitado adicional y el sólido se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio. El residuo se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente que va desde

DCM a EtOAc al 70 %/DCM durante 30 min. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título (223 mg, 0,582 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido ceroso de color blanquecino. La muestra mostró ~ 92 % e.e. (la relación de isómero es 96 % del principal y 4 % del menor). CL-EM  $m/z$  384,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,94 min (tiempo de ret.)

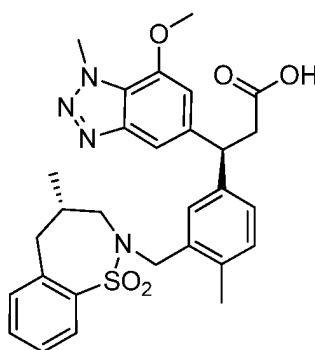
5 **Ácido (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico**



10 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo (50 mg, 0,130 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (27,6 mg, 0,130 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (65,8 mg, 0,261 mmol) en THF (3 ml) a TA se le añadió tri-n-butil-fosfina (0,064 ml, 0,261 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (el producto salió a EtOAc al 50 % en hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el intermedio deseado en forma de un aceite. Se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), se añadió LiOH 2 M (0,391 ml, 0,782 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 85 °C. Se añadieron 0,8 ml de HCl 1 N y 1,5 ml de DMSO. La mayoría de los disolventes se retiraron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (46,1 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 64,4 %). CL-EM  $m/z$  549,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,19 min (tiempo de ret.)

**Ejemplo 213**

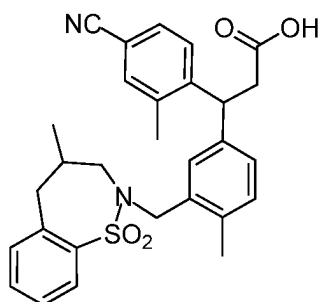
20 **Ácido (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico**



25 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo (50 mg, 0,130 mmol), 1,1-dióxido de (S)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (27,6 mg, 0,130 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (65,8 mg, 0,261 mmol) en THF (3 ml) a TA se le añadió tri-n-butil-fosfina (0,064 ml, 0,261 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (el producto salió a EtOAc al 50 % en hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el intermedio deseado en forma de un aceite. Se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), se añadió LiOH 2 M (0,391 ml, 0,782 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 85 °C. Se añadieron 0,8 ml de HCl 1 N y 1,5 ml de DMSO. La mayoría de los disolventes se retiraron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (69,3 mg, 0,126 mmol, rendimiento del 97 %). CL-EM  $m/z$  549,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,20 min (tiempo de ret.)

**Ejemplo 214**

**Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico**



5 A una solución de 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (80 mg, 0,247 mmol), 1,1-dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (52,3 mg, 0,247 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (110 mg, 0,435 mmol) en THF (10 ml) a TA se le añadió tri-n-butilfosfina (0,107 ml, 0,435 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 75 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (el producto salió a EtOAc al 30 % en hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el intermedio de 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il(metil)fenil)propanoato de metilo. Se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), se añadió LiOH 2 M (0,742 ml, 1,484 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 85 °C. Se añadieron 0,8 ml de HCl 1 N y 1 ml de DMSO. La mayoría de los disolventes se retiraron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (96,3 mg, 77 %) en forma de un sólido. CL-EM  $m/z$  503,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,15 min (tiempo de ret.)

Los compuestos enumerados en la tabla a continuación se prepararon de manera similar a la anterior.

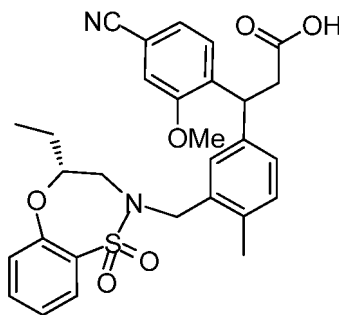
| Ejemplo n.º | Nombre  | Estructura | (M+H) <sup>+</sup> | Tiempo de ret. (min) |
|-------------|---|------------|--------------------|----------------------|
| Ejemplo 215 | Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((7-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il(metil)-4-metilfenil)propanoico |            | 521,3              | 1,22                 |
| Ejemplo 216 | Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((7-metoxi-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il(metil)-4-metilfenil)propanoico |            | 533,1              | 1,20                 |

(continuación)

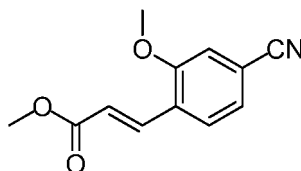
| Ejemplo n.º | Nombre  | Estructura | (M+H) <sup>+</sup> | Tiempo de ret. (min) |
|-------------|---|------------|--------------------|----------------------|
| Ejemplo 217 | Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-7-(trifluorometil)-4,5-dihidrobenczo[f][1,2]tiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico        |            | 571,5              | 1,32                 |
| Ejemplo 218 | Ácido 3-(4-ciano-2-metil fenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1 -dioxido-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidrobenczo[f][1,2]tiazepin-2 (3H-il)metil)fenil)propanoico |            | 587,0              | 1,32                 |

**Ejemplo 219**

Ácido 3-(4-ciano-2-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



5

**3-(4-Ciano-2-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo**

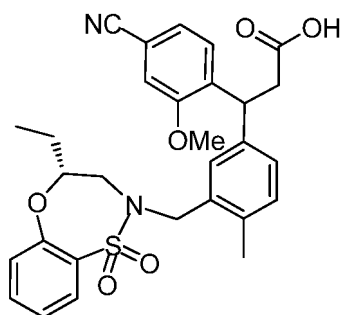
10

15

A una solución de 4-bromo-3-metoxibenzonitrilo (1000 mg, 4,72 mmol) en DMF (7 ml) se le añadieron acrilato de metilo (2,137 ml, 23,58 mmol), DIPEA (2,059 ml, 11,79 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (106 mg, 0,472 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (287 mg, 0,943 mmol). El recipiente de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator a alta absorción durante 1 h 150 °C. La mezcla de reacción se concentró, se filtró a través de celite, después se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida con un evaporador rotavap. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Esas fracciones se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (1,135 g, 5,23 mmol, rendimiento del 111 %). Fue llevado a la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM m/z 218,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,96 min (tiempo de ret.)

Ácido 3-(4-ciano-2-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

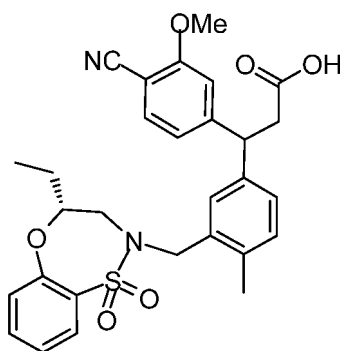




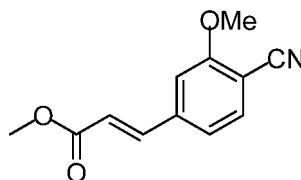
5 A una suspensión de 3-(4-ciano-2-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo (100 mg, 0,460 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (253 mg, 0,552 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (22,70 mg, 0,046 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) a TA, se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,192 ml, 1,381 mmol). La suspensión resultante se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 100 °C. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se recogió y se concentró para dar el producto en bruto. La mezcla de reacción se purificó con HPLC de fase inversa en condición neutra para dar el intermedio de 3-(4-ciano-2-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de metilo. Se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), se añadió LiOH 2 M (1,381 ml, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se acidificó con HCl 1 N a pH 2, se añadió 1 ml de DMSO. La mayoría de los disolventes se retiraron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (55,6 mg, 0,104 mmol, 22,59 %) en forma de un sólido. CL-EM: *m/z* 535,1 (M+H)<sup>+</sup>, Tr 1,12 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 12,14 (s a, 1 H), 7,78 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,51 - 7,29 (m, 5 H), 7,23 (m, 1 H), 7,19 - 7,06 (m, 2 H), 4,83 - 4,72 (m, 1 H), 4,41 (dd, *J* = 6,5, 14,1 Hz, 1 H), 4,19 - 4,04 (m, 1 H), 3,89 - 3,77 (m, 4 H), 3,71 - 3,58 (m, 1 H), 3,04 - 2,93 (m, 2 H), 2,89 - 2,68 (m, 1H), 2,24 (s., 3H), 1,63 - 1,48 (m, 1 H), 1,46 - 1,20 (m, 1 H), 1,11 - 0,96 (m, 3 H)

### Ejemplo 220

20 **Ácido 3-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

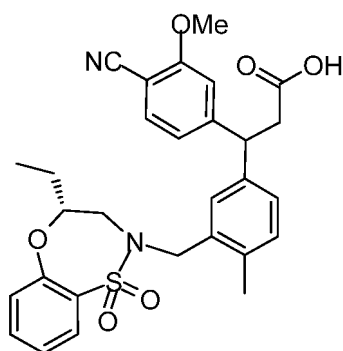


### 3-(4-Ciano-3-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo



25 A una solución de 4-bromo-2-metoxibenzonitrilo (500 mg, 2,358 mmol) en DMF (7 ml) se le añadieron acrilato de metilo (2,137 ml, 23,58 mmol), DIPEA (2,059 ml, 11,79 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (106 mg, 0,472 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (287 mg, 0,943 mmol). El recipiente de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator a alta absorción durante 1 h a 150 °C. La mezcla de reacción se concentró, se filtró a través de celite, después se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se concentró para dar el compuesto del título (1,342 g, 6,18 mmol, rendimiento del 131 %). Fue llevado a la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM *m/z* 218,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,85 min (tiempo de ret.)

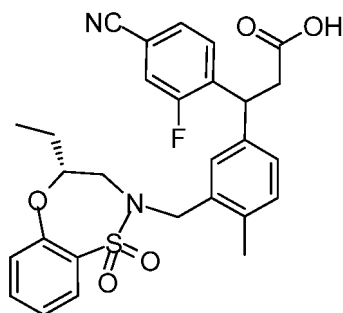
30 **Ácido 3-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



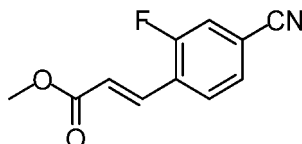
5 A una suspensión de 3-(4-ciano-3-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo (100 mg, 0,460 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (253 mg, 0,552 mmol) y  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (22,70 mg, 0,046 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) a TA, se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,192 ml, 1,381 mmol). La suspensión resultante se calentó a 55 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se recogió y se concentró para dar el producto en bruto. La mezcla de reacción se purificó con HPLC de fase inversa en condición neutra para dar el intermedio de 3-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de metilo. Se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), se añadió LiOH 2 M (1,381 ml, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se acidificó con HCl 1 N a pH 2, se añadió 1 ml de DMSO. La mayoría de los disolventes se retiraron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (57,57 mg, 0,108 mmol, rendimiento del 23,39 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM:  $m/z$  535,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Tr 1,10 min.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 12,19 (s a, 1 H), 7,79 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 7,68 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1 H), 7,60 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 - 7,18 (m, 5 H), 7,15 (m, 1 H), 7,00 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1 H), 4,53 - 4,40 (m, 2 H), 4,11 (m., 1 H), 3,91 (d,  $J$  = 4,3 Hz, 3 H), 3,80 (dd,  $J$  = 3,8, 14,1 Hz, 1 H), 3,63 (dd,  $J$  = 10,4, 15,2 Hz, 1 H), 3,13 - 2,99 (m, 2 H), 2,85 - 2,66 (m, 1 H), 2,26 (s., 3 H), 1,61 - 1,44 (m, 1 H), 1,40 - 1,17 (m, 1 H), 1,07 - 0,96 (m, 3 H)

### Ejemplo 221

20 **Ácido 3-(4-ciano-2-fluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

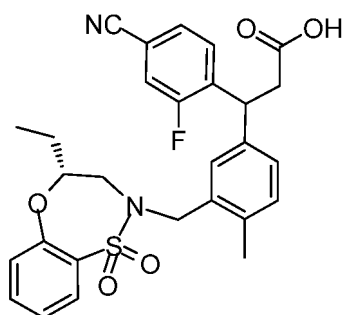


### 3-(4-Ciano-2-fluorofenil)acrilato de (E)-metilo



25 A una solución de 4-bromo-3-fluorobenzonitrilo (943 mg, 4,72 mmol) en DMF (7 ml) se le añadieron acrilato de metilo (2,137 ml, 23,58 mmol), DIPEA (2,059 ml, 11,79 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (106 mg, 0,472 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (287 mg, 0,943 mmol). El recipiente de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator a alta absorción durante 1 h a 150 °C. La mezcla de reacción se concentró, se filtró a través de celite, después se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se concentró para dar el compuesto del título (1,509 g, 7,35 mmol, rendimiento del 156 %). Fue llevado a la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM  $m/z$  206,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 0,84 min (tiempo de ret.)

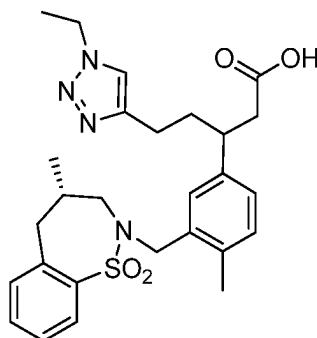
30 **Ácido 3-(4-ciano-2-fluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



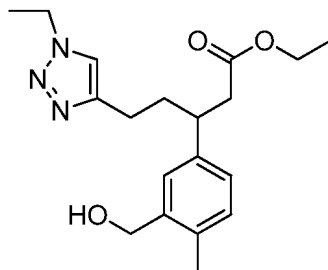
A una suspensión de 3-(4-ciano-2-fluorofenil)acrilato de (E)-metilo (100 mg, 0,487 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (267 mg, 0,585 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (24,03 mg, 0,049 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) a TA, se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,204 ml, 1,462 mmol). La suspensión resultante se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 100 °C. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se recogió y se concentró para dar el producto en bruto. La mezcla de reacción se purificó con HPLC de fase inversa en condición neutra para dar el intermedio. Se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), se añadió LiOH 2 M (1,462 ml, 2,92 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Se acidificó con HCl 1 N a pH 2, se añadió 1 ml de DMSO. La mayoría de los disolventes se retiraron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (12 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 4,71 %) y ácido 3-(4-carbamoil-2-fluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (73 mg, 0,135 mmol, rendimiento del 27,7 %) en forma de un sólido. CL-EM: *m/z* 523,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,12 min. (tiempo de ret.).

#### 15 Ejemplo 222

**Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1 -dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico**



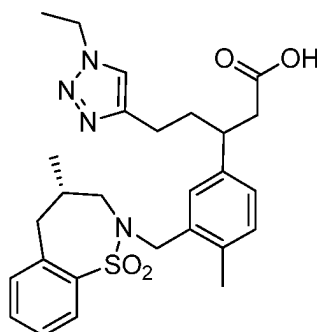
**5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo**



A una suspensión de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (Z)-etilo (500 mg, 2,239 mmol), (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (667 mg, 2,69 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (110 mg, 0,224 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) a TA, se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,936 ml, 6,72 mmol). La suspensión resultante se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se recogió y se concentró para dar el producto en bruto. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (el producto salió a EtOAc al 100 %). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (685 mg, 1,983 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite. CL-EM: *m/z* 346,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,83 min. (tiempo de ret.).

**Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1 -dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-**

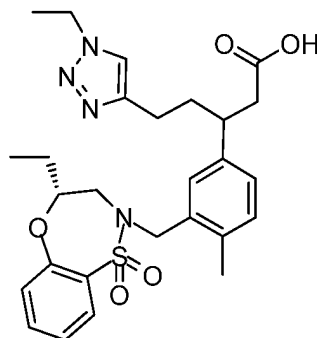
## ii)metil)fenil)pentanoico



5 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (50 mg, 0,145 mmol), 1,1-dióxido de (S)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (30,6 mg, 0,145 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (73,0 mg, 0,289 mmol) en THF (3 ml) a TA, se le añadió tri-n-butilfosfina (0,071 ml, 0,289 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC de fase inversa en condiciones neutrales para dar el intermedio deseado. Se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), Se añadió LiOH 2 M (0,434 ml, 0,868 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a altas absorción durante 30 min a 80 °C. Se añadieron 0,8 ml de HCl 1 N y 1,5 ml de DMSO. La mayoría de los disolventes se retiraron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (60,6 mg, 0,119 mmol, rendimiento del 82 %). CL-EM  $m/z$  511,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,00 min (tiempo de ret.)

## Ejemplo 223

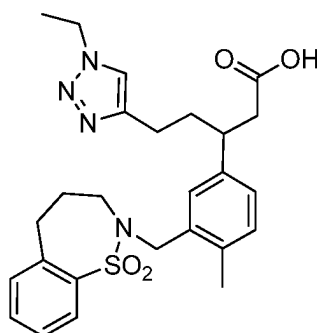
**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**



15 A una suspensión de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (Z)-etil (230 mg, 1,030 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (565 mg, 1,236 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (50,8 mg, 0,103 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) a TA, se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,431 ml, 3,09 mmol). La suspensión resultante se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se recogió y se concentró para dar el producto en bruto. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (el producto salió a EtOAc al 70 %). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el intermedio (481 mg, 0,867 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite. Se disolvieron 60 mg del intermedio en 2 ml de MeOH. Se añadió LiOH 2 M (3,09 ml, 6,18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a altas absorción durante 30 min a 80 °C. Se añadieron 0,8 ml de HCl 1 N y 1,5 ml de DMSO. La mayoría de los disolventes se retiraron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (62 mg). CL-EM:  $m/z$  527,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,03 min. (tiempo de ret.)

## Ejemplo 224

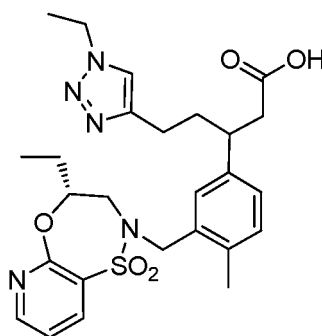
30 **Ácido 3-(3-(((1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**



5 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (150 mg, 0,434 mmol), 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (86 mg, 0,434 mmol) y 1,1'-  
 10 (azodicarbonil)dipiperidina (219 mg, 0,868 mmol) en THF (5 ml) a TA se le añadió tri-n-butilfosfina (0,214 ml, 0,868 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC de fase inversa en condiciones neutrales para dar el intermedio deseado. Se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). Se añadió LiOH 2 M (1,303 ml, 2,61 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a altas absorción durante 30 min a 80 °C. Se añadieron 0,8 ml de HCl 1 N y 1,5 ml de DMSO. La mayoría de los disolventes se retiraron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (48,5 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 22,49 %). CL-EM  $m/z$  497,4 (M+H)<sup>+</sup>, 0,96 min (tiempo de ret.)

#### Ejemplo 225

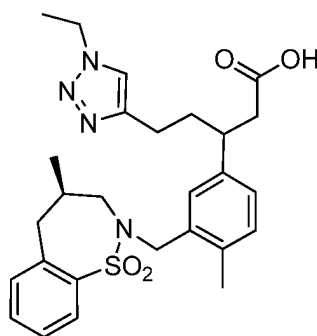
**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico**



15 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (50 mg, 0,145 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (33,0 mg, 0,145 mmol) y 1,1'-  
 20 (azodicarbonil)dipiperidina (73,0 mg, 0,289 mmol) en THF (3 ml) a TA, se le añadió tri-n-butilfosfina (0,071 ml, 0,289 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC de fase inversa en condiciones neutrales para dar el intermedio deseado en forma de un aceite. Se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). Se añadió LiOH 2 M (0,434 ml, 0,868 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a altas absorción durante 30 min a 80 °C. Se añadieron 0,8 ml de HCl 1 N y 1,5 ml de DMSO. La mayoría de los disolventes se retiraron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (52 mg, 0,099 mmol, rendimiento del 68,1 %). CL-EM  $m/z$  528,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,87 min (tiempo de ret.)

#### 25 Ejemplo 226

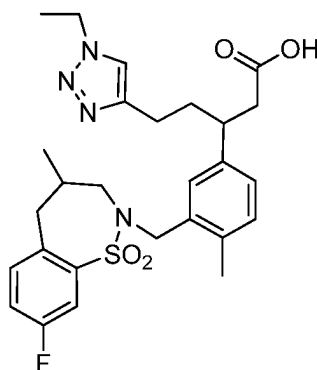
**Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico**



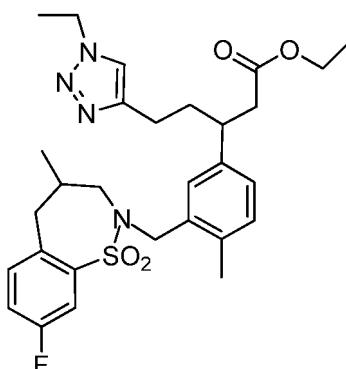
5 A una suspensión de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (80 mg, 0,232 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (48,9 mg, 0,232 mmol) y ADDP (117 mg, 0,463 mmol) en THF (3 ml) a TA, se le añadió tributilfosfina (0,128 ml, 0,463 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC de fase inversa en condiciones neutrales para dar el intermedio deseado. Se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), se añadió LiOH 2 M (0,695 ml, 1,390 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se añadieron 0,8 ml de HCl 1 N y 1,5 ml de DMSO. La mayoría de los disolventes se retiraron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (65,9 mg, 0,129 mmol, rendimiento del 55,7 %). CL-EM m/z 511,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,00 min (tiempo de ret.)

#### Ejemplo 227

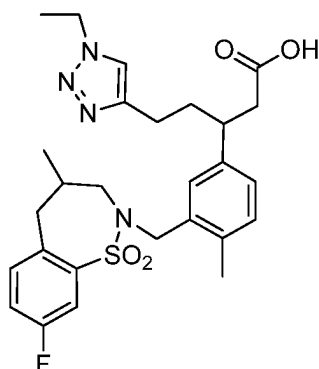
**Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((8-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)pentanoico**



15 **5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((8-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo**



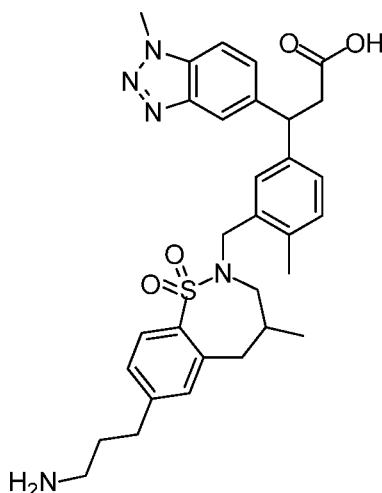
20 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (70 mg, 0,203 mmol), 1,1-dióxido de 8-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (46,5 mg, 0,203 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (102 mg, 0,405 mmol) en THF (3 ml) a TA, se le añadió tri-n-butilfosfina (0,100 ml, 0,405 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 70 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó con HPLC de fase inversa en condiciones neutrales para dar el compuesto del título (70 mg, 0,126 mmol, rendimiento del 62,1 %). CL-EM m/z 557,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,21 min (tiempo de ret.) **Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((8-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)pentanoico**



5 A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((8-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (70 mg, 0,126 mmol) en MeOH (2 ml), se le añadió LiOH 2 M (0,440 ml, 0,880 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se añadieron 0,8 ml de HCl 1 N y 1,5 ml de DMSO. La mayoría de los disolventes se retiraron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (56,7 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 85 %). CL-EM  $m/z$  529,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,04 min (tiempo de ret.)

#### Ejemplo 228

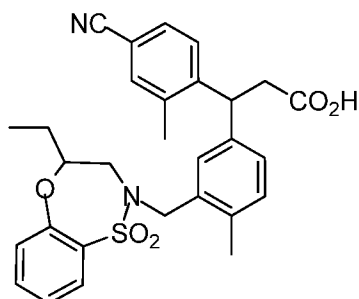
10 **Sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-(3-((7-(3-aminopropil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**

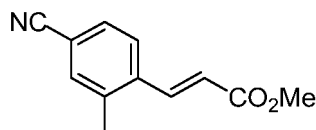


15 Al ácido 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (80 mg, 0,118 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,296 ml, 1,184 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 19 h. Se añadió más HCl 4 M en dioxano (0,296 ml, 1,184 mmol) y después se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (77,6 mg, 0,113 mmol, rendimiento del 95 %). CL-EM  $m/z$  576,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,79 min (tiempo de ret.)

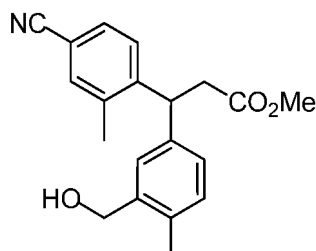
#### Ejemplo 229

20 **Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

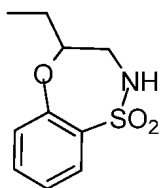


**3-(4-Ciano-2-metilfenil)acrilato de (E)-metilo**

5 A una solución de 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (0,784 g, 4 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron acrilato de metilo (1,812 ml, 20,00 mmol), DIPEA (1,747 ml, 10,00 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,090 g, 0,400 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,243 g, 0,800 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 150 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para retirar el acrilato de metilo restante, después se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó hasta el vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 3-(4-ciano-2-metilfenil)acrilato de (E)-metilo (0,8815 g, 4,38 mmol, rendimiento del 110 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,47 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,43 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 7,61 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 15,81 Hz, 1 H).

**3-(4-Ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo**

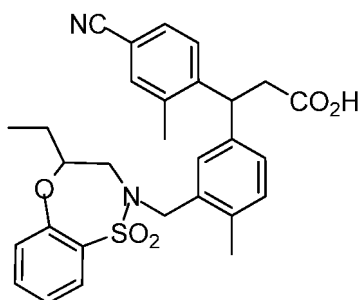
15 A una solución de 3-(4-ciano-2-metilfenil)acrilato de (E)-metilo (0,88 g, 4,37 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) y agua (8 ml), se les añadieron ácido 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (1,452 g, 8,75 mmol), Et<sub>3</sub>N (2,438 ml, 17,49 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (0,108 g, 0,219 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó hasta el vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (1,2015 g, 3,72 mmol, rendimiento del 85 %). CL-EM *m/z* 306,2 (M-OH)<sup>+</sup>, 0,94 min (tiempo de ret.).

**1,1-Dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina**

25 A una solución de 1-amino-2-butanol (1,897 ml, 20,00 mmol) en THF (40 ml) y agua (10 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,76 g, 20,00 mmol), después cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (2,65 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (40 ml) y se extrajo con EtOAc (80 + 2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó hasta el vacío, se secó a alto vacío. Este intermedio se disolvió en dimetilsulfóxido (80 ml) y se añadió KOtBu (6,73 g, 60,0 mmol). La reacción resultante se agitó a 80 °C durante 17,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (80 ml) y HCl (40 ml, 1 N), después se extrajo con EtOAc (200 + 2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó hasta el vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (4,1306 g, 18,17 mmol, rendimiento del 91 %). CL-EM *m/z* 228,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,75 min (tiempo de ret.).

**Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

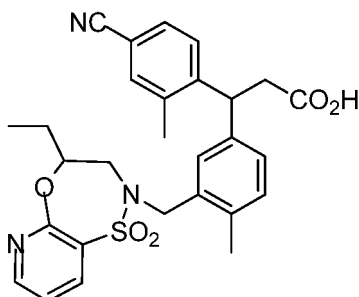




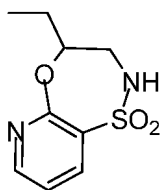
5 A una solución de 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,155 mmol) en THF (2 ml), se le añadió 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (52,7 mg, 0,232 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (193 mg, 0,309 mmol) y DIAD (0,060 ml, 0,309 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 50 min. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,0 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (2 N) (0,387 ml, 0,773 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (42,7 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 53,3 %). CL-EM m/z 519,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,13 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 230

**Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**

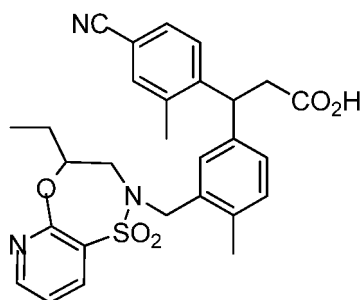


15 **1,1-Dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina**



A una solución de 1-amino-2-butanol (1,897 ml, 20,00 mmol) en THF (40 ml) y agua (10 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,76 g, 20,00 mmol), después cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (2,89 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (80 + 2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó hasta el vacío, se secó a alto vacío. Este intermedio se disolvió en dimetilsulfóxido (80 ml) y se añadió KOtBu (6,73 g, 60,0 mmol). La reacción resultante se agitó a 80 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (80 ml), antes se añadió HCl (40 ml, 1 N), después se extrajo con EtOAc (200 + 2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (4,4145 g, 19,34 mmol, rendimiento del 97 %). CL-EM m/z 229,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,45 min (tiempo de ret.).

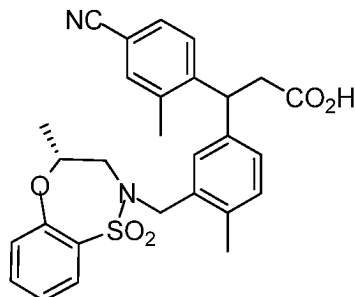
**Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



5 A una solución de 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,155 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (52,9 mg, 0,232 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (193 mg, 0,309 mmol) y DIAD (0,060 ml, 0,309 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 50 min. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (2 N) (0,387 ml, 0,773 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (43,8 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 54,5 %). CL-EM *m/z* 520,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,03 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 231

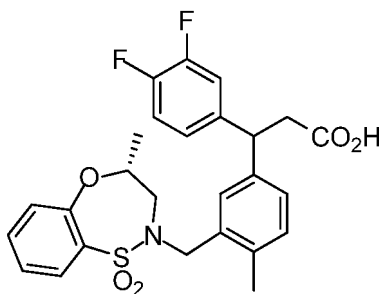
**Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



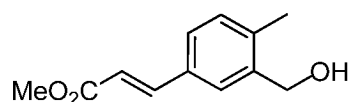
15 A una solución de 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,155 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (49,5 mg, 0,232 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (193 mg, 0,309 mmol) y DIAD (0,060 ml, 0,309 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 50 min antes de filtrarse, después se evaporó. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,0 ml) antes de añadirse NaOH (2 N) (0,387 ml, 0,773 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5 antes de evaporarse al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (33,5 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 42,9 %). CL-EM *m/z* 505,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,09 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 232

25 **Ácido 3-(3,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

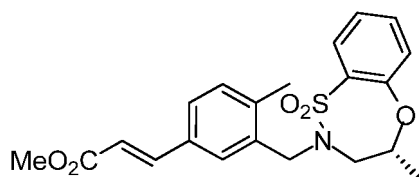


**3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)acrilato de (E)-metilo**



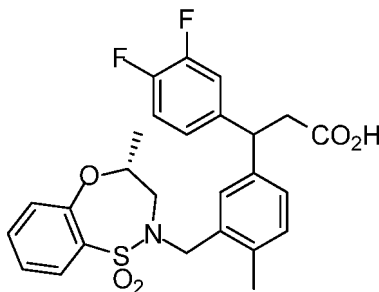
A una solución de (5-bromo-2-metilfenil)metanol (1,82 g, 5,88 mmol) en DMF (20 ml), se le añadieron acrilato de metilo (2,67 ml, 29,4 mmol), DIPEA (2,57 ml, 14,71 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,132 g, 0,588 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,358 g, 1,177 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 130 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 h, se calentó de nuevo con microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)acrilato de (E)-metilo (1,0271 g, 4,98 mmol, rendimiento del 85 %). CL-EM *m/z* 207,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,76 min (tiempo de ret.).

**3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo**



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)acrilato de (E)-metilo (1,02 g, 4,95 mmol) en THF (100 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1,371 g, 6,43 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (4,64 g, 7,42 mmol), después DIAD (1,442 ml, 7,42 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se evaporó al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (1,0552 g, 2,63 mmol, rendimiento del 53,1 %). CL-EM *m/z* 402,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,12 min (tiempo de ret.).

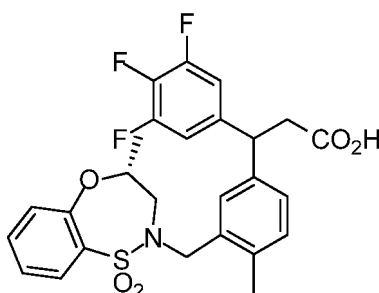
**Ácido 3-(3,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron ácido (3,4-difluorofenil)borónico (47,4 mg, 0,300 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 23 h. A la mezcla de reacción se le añadieron más Et<sub>3</sub>N (0,042 ml, 0,300 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (23,69 mg, 0,150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 90 min. A la mezcla de reacción se le añadió más [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 110 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (2 N) (0,375 ml, 0,750 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadió más NaOH (2 N) (0,150 ml, 0,300 mmol) y después se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se evaporó al vacío, y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (46,1 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 61,3 %). CL-EM *m/z* 502,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,15 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 233

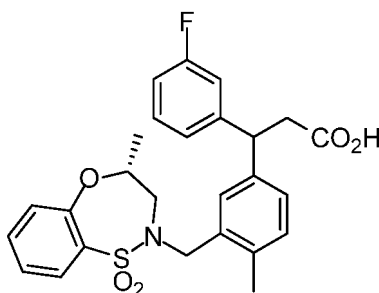
**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)propanoico**



5 A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico (52,8 mg, 0,300 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,400 ml, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)propanoico (30,2 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 38,8 %). CL-EM m/z 520,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,17 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 234

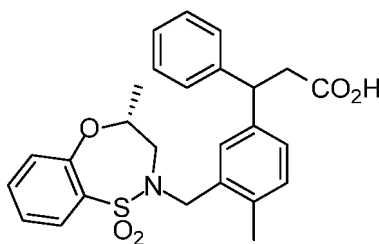
**Ácido 3-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



15 A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron ácido (3-fluorofenil)borónico (42,0 mg, 0,300 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,400 ml, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (53,9 mg, 0,111 mmol, rendimiento del 74,3 %). CL-EM m/z 484,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,12 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 235

**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-fenilpropanoico**

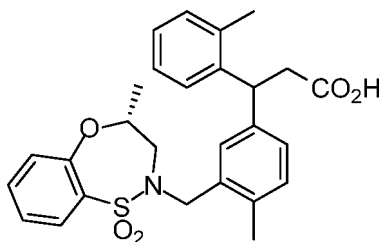


30 A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron ácido fenilborónico (36,6 mg, 0,300 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción

5 resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,400 ml, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-fenilpropanoico (48,6 mg, 0,104 mmol, rendimiento del 69,6 %). CL-EM *m/z* 466,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,14 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 236

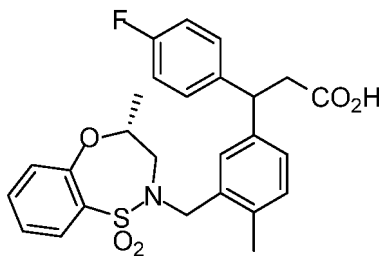
**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(o-tolil)propanoico**



10 A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron ácido o-tolil-borónico (40,8 mg, 0,300 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,400 ml, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(o-tolil)propanoico (31,4 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 43,6 %). CL-EM *m/z* 480,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,18 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 237

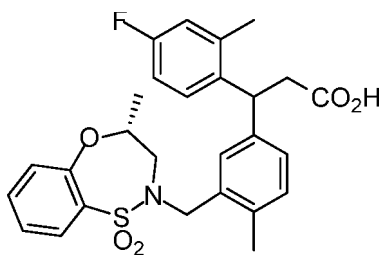
**Ácido 3-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



25 A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron ácido (4-fluorofenil)borónico (42,0 mg, 0,300 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,400 ml, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (41,5 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 57,2 %). CL-EM *m/z* 484,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,14 min (tiempo de ret.).

#### 35 Ejemplo 238

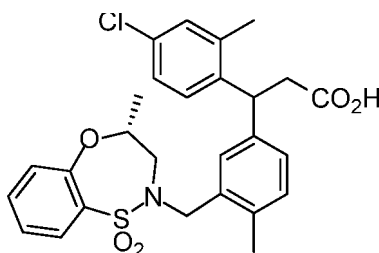
**Ácido 3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



5 A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico (46,2 mg, 0,300 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,400 ml, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (12,4 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 16,61 %). CL-EM *m/z* 498,5 (M+H)<sup>+</sup>, 1,20 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 239

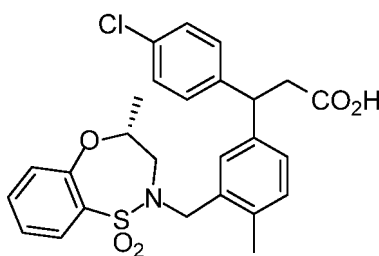
#### Ácido 3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



15 A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico (51,1 mg, 0,300 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,400 ml, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (15,6 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 20,23 %). CL-EM *m/z* 514,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,21 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 240

#### Ácido 3-(4-clorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

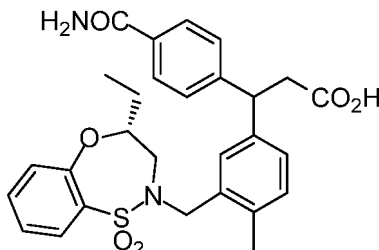


30 A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron ácido (4-clorofenil)borónico (46,9 mg, 0,300 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,400 ml, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se

evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-clorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (44,9 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 59,9 %). CL-EM  $m/z$  500,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,18 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 241

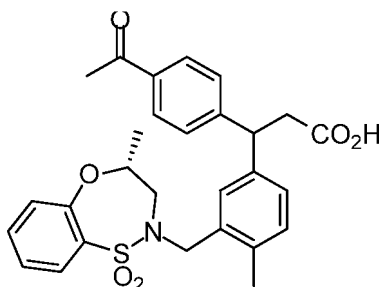
- 5 **Ácido 3-(4-carbamoil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



10 A una solución de 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,155 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (52,7 mg, 0,232 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (193 mg, 0,309 mmol) y DIAD (0,060 ml, 0,309 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en EtOH (2 ml). A la solución resultante se le añadieron NaOH (2 N) (0,541 ml, 1,082 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (~30 %) (0,111 ml, 1,082 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH -5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-carbamoil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (29,5 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 35,6 %). CL-EM  $m/z$  537,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,97 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 242

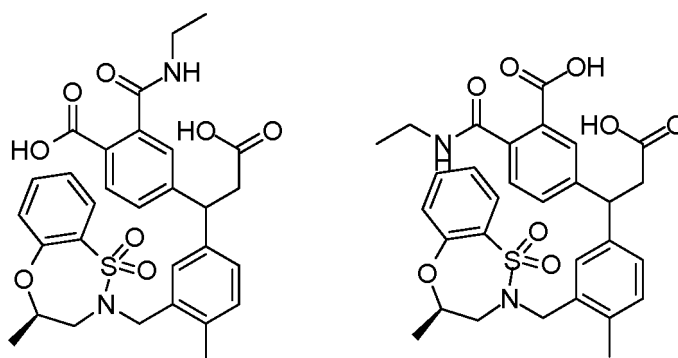
- 20 **Ácido 3-(4-acetilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



25 A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metil (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron ácido (4-acetilfenil)borónico (49,2 mg, 0,300 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,400 ml, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-acetilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (52,4 mg, 0,103 mmol, rendimiento del 68,8 %). CL-EM  $m/z$  508,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,06 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 243

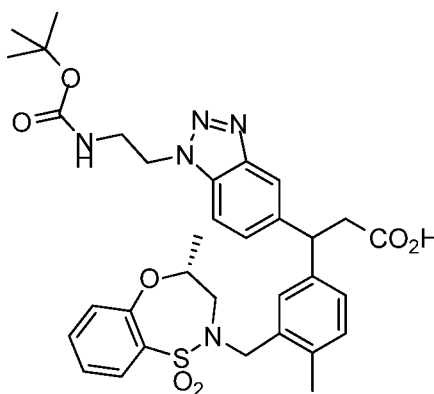
- 35 **Ácido 4-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico; ácido 5-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico (mezcla de relación desconocida)**



5 A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron ácido (2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)borónico (65,7 mg, 0,300 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió más ácido (2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)borónico (32,9 mg, 0,150 mmol) y después se agitó a 90 °C durante 90 min. A la mezcla de reacción se le añadieron más Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol), después se agitó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,400 ml, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 4-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico; ácido 5-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico (mezcla de relación desconocida) (26,4 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 15,16 %). CL-EM *m/z* 550,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,91 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 244

**Ácido 3-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

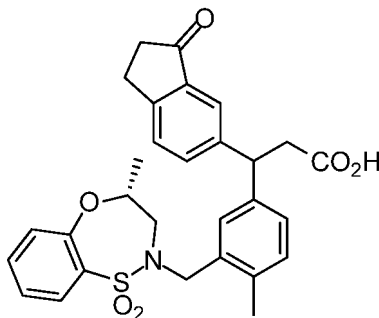


20 A una solución de 3-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (108 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1,4 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (266 mg, 0,600 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,167 ml, 1,200 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (7,40 mg, 0,015 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió más 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (133 mg, 0,300 mmol) y después, se agitó a 90 °C durante 90 min. A la mezcla de reacción se le añadieron más Et<sub>3</sub>N (0,167 ml, 1,200 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (7,40 mg, 0,015 mmol), después se agitó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (4 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,800 ml, 2,400 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min antes de acidificarse con HCl (3 N) a pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (155,0 mg, 0,239 mmol, rendimiento del 80 %). CL-EM *m/z* 650,5 (M+H)<sup>+</sup>, 1,02 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 245

35 **Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-oxo-**

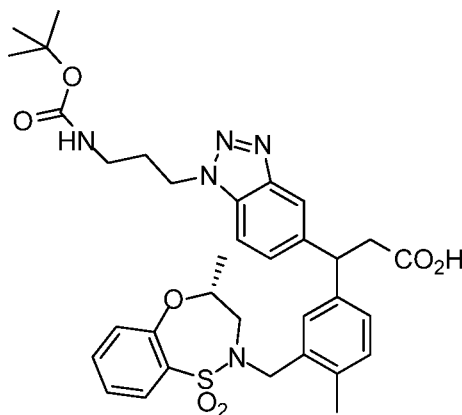


**2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico**

5 A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (77 mg, 0,300 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 80 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,400 ml, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico (24,1 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 30,9 %). CL-EM *m/z* 520,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,03 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 246**

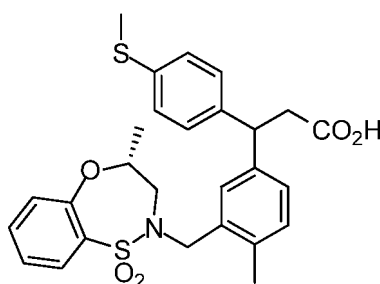
15 **Ácido 3-(1-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



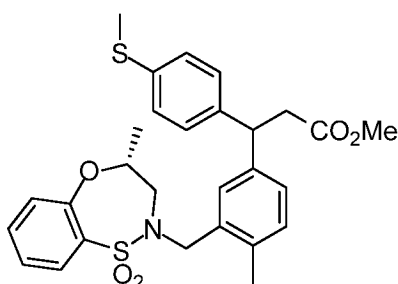
20 A una solución de 3-(1-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (112 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1,4 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (266 mg, 0,600 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,167 ml, 1,200 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (7,40 mg, 0,015 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 80 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (4 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,800 ml, 2,400 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min antes de acidificarse con HCl (3 N) a pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (133,6 mg, 0,201 mmol, rendimiento del 67,1 %). CL-EM *m/z* 664,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,09 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 247**

30 **Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-metil)fenil)propanoico**

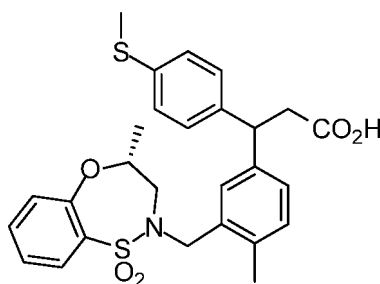


**3-(4-Metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoato de metilo**



- 5 A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (161 mg, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml), se le añadieron ácido (4-(metiltio)fenil)borónico (134 mg, 0,800 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,223 ml, 1,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (9,86 mg, 0,020 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 100 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoato de metilo (206,5 mg, 0,393 mmol, rendimiento del 98 %). CL-EM *m/z* 526,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,30 min (tiempo de ret.).

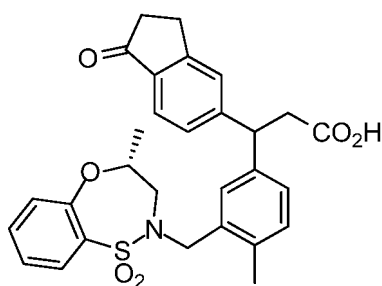
**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoico**



- 15 A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoato de metilo (31,5 mg, 0,06 mmol) en MeOH (2,0 ml), se le añadió NaOH (2,0 N) (0,150 ml, 0,300 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (2 N) a pH ~4, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoico (19,6 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 63,8 %). CL-EM *m/z* 512,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,20 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 248

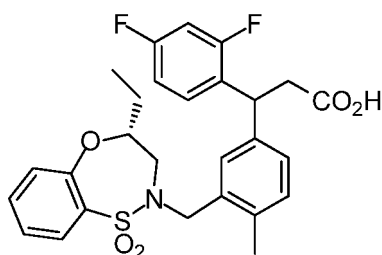
**Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico**



5 A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (77 mg, 0,300 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,084 ml, 0,600 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3,70 mg, 7,50 μmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,400 ml, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~4, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico (16,4 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 21,04 %). CL-EM *m/z* 520,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,02 min (tiempo de ret.).

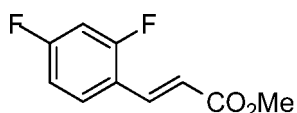
#### Ejemplo 249

**Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



15

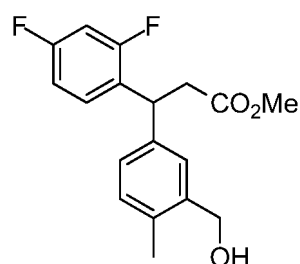
#### 3-(2,4-Difluorofenil)acrilato de (E)-metilo



20 A una solución de fosfonoacetato de trimetilo (1,425 ml, 8,80 mmol) en THF (30 ml) se le añadió K<sup>+</sup>OT<sup>-</sup>Bu (0,987 g, 8,80 mmol) y se agitó a TA durante 10 min antes de añadirse 2,4-difluorobenzaldehído (0,875 ml, 8 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 160 min. A la mezcla de reacción se le añadió más fosfonoacetato de trimetilo (0,648 ml, 4,00 mmol), después K<sup>+</sup>OT<sup>-</sup>Bu (0,449 g, 4,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió H<sub>2</sub>O (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó al vacío para proporcionar el intermedio deseado, 3-(2,4-difluorofenil)acrilato de (E)-metilo (1,5710 g, 7,93 mmol, rendimiento del 99 %). CL-EM *m/z* 199,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,94 min (tiempo de ret.).

25

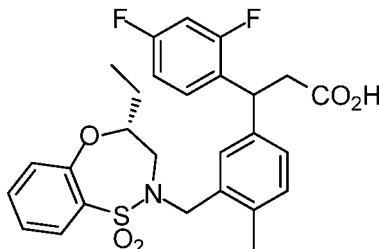
#### 3-(2,4-Difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo



A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)acrilato de (E)-metilo (396 mg, 2 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (3 ml), se le añadieron ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenilborónico (664 mg, 4,00 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,115 ml, 8,00 mmol) y

[RhCl(cod)]<sub>2</sub> (49,3 mg, 0,100 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (522,3 mg, 1,631 mmol, rendimiento del 82 %). CL-EM *m/z* 303,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,98 min (tiempo de ret.).

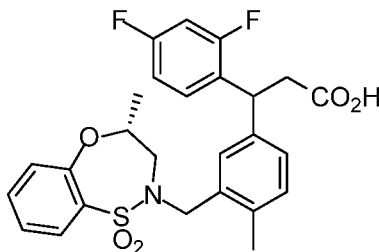
**Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,156 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (53,2 mg, 0,234 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (195 mg, 0,312 mmol) y DIAD (0,061 ml, 0,312 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (2 N) (0,390 ml, 0,780 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (55,3 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 68,7 %). CL-EM *m/z* 516,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,19 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 250**

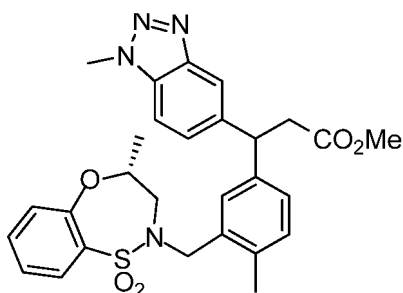
**Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,156 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (49,9 mg, 0,234 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (195 mg, 0,312 mmol) y DIAD (0,061 ml, 0,312 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (2 N) (0,390 ml, 0,780 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (54,3 mg, 0,108 mmol, rendimiento del 69,4 %). CL-EM *m/z* 502,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,13 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 251**

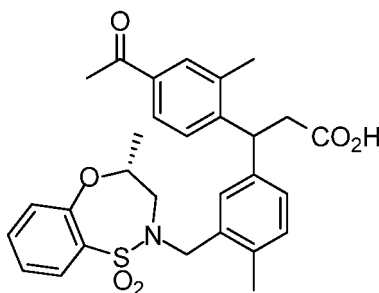
**3-(1-Metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo**



5 A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (204 mg, 0,6 mmol) en THF (10 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepina (192 mg, 0,900 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (750 mg, 1,200 mmol) y después, DIAD (0,233 ml, 1,200 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 19,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió más PS-PPh<sub>3</sub> (375 mg, 0,600 mmol) y se agitó a TA durante 80 min. A la mezcla de reacción se le añadió más DIAD (0,117 ml, 0,600 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). El filtrado combinado se lavó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida antes de purificarse adicionalmente con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo (80,9 mg, 0,151 mmol, rendimiento del 25,2 %). CL-EM *m/z* 535,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,35 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 252

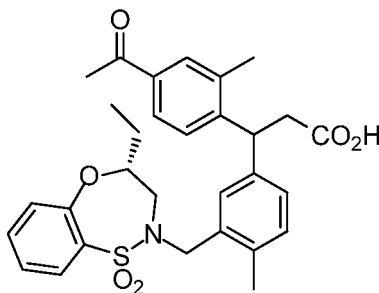
15 **Ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



20 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepina (152 mg, 0,344 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron 3-(4-acetil-2-metilfenil)acrilato de (E)-metilo (50 mg, 0,229 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,096 ml, 0,687 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (5,65 mg, 0,011 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (3 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,611 ml, 1,833 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~4, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (64,2 mg, 0,123 mmol, rendimiento del 53,7 %). CL-EM *m/z* 522,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,06 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 253

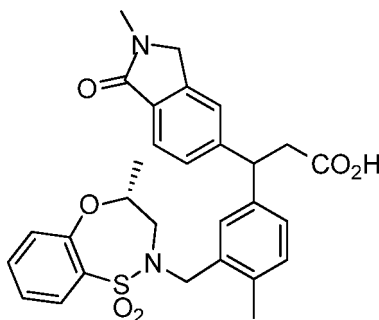
30 **Ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**



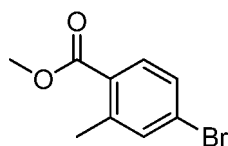
5 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (157 mg, 0,344 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,7 ml), se le añadieron 3-(4-acetil-2-metilfenil)acrilato de (E)-metilo (50 mg, 0,229 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,096 ml, 0,687 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (5,65 mg, 0,011 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (3 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (0,611 ml, 1,833 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~4, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (55,1 mg, 0,103 mmol, rendimiento del 44,9 %). CL-EM *m/z* 536,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,12 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 254

**Ácido 3-(2-metil-1-oxoisindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

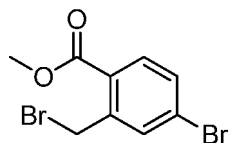


15 **4-Bromo-2-metilbenzoato de metilo**



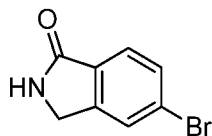
20 En nitrógeno, se disolvió ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (5,0 g, 23,25 mmol) en MeOH (100 ml), después de lo cual, se añadió gota a gota SOCl<sub>2</sub> (1,697 ml, 23,25 mmol) a la solución. La mezcla se calentó a reflujo a 80 °C durante 2 h y después se concentró para proporcionar 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 20,74 mmol, rendimiento del 89 %). CL-EM: *m/z* 229(M+H)<sup>+</sup> 1,28 min (tiempo de ret.).

**4-Bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo**

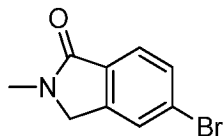


25 A una solución de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 21,83 mmol) en cloroformo (20 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron NBS (3,88 g, 21,83 mmol) y peróxido de benzoilo (0,264 g, 1,091 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 100 °C durante 2 h., se filtró y se concentró para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (5,0 g, 13,64 mmol, rendimiento del 62,5 %). CL-EM: *m/z* 307 (M+H)<sup>+</sup> 1,28 min (tiempo de ret.).

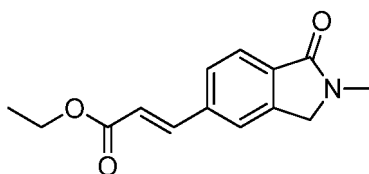
**5-Bromoisindolin-1-ona**



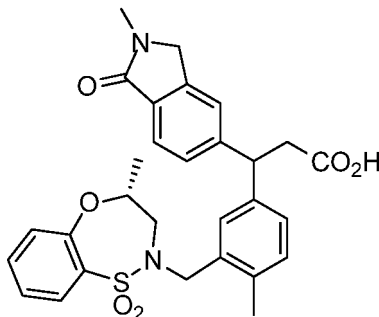
30 Una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (5,0 g, 16,24 mmol) y NH<sub>4</sub>OH (21,07 ml, 162 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se cerró herméticamente y se agitó durante una noche. Después, la reacción se filtró para proporcionar 5-bromoisindolin-1-ona (2,5 g, 11,79 mmol, rendimiento del 72,6 %). CL-EM: *m/z* 212 (M+H)<sup>+</sup> 0,98 min (tiempo de ret.).

**5-Bromo-2-metilisoindolin-1-ona**

5 A una solución de 5-bromoisoindolin-1-ona (2500 mg, 11,79 mmol) en DMF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno, a 0 °C, se le añadió NaH (566 mg, 14,15 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de lo cual, se añadió gota a gota Mel (0,885 ml, 14,15 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 5-bromo-2-metilisoindolin-1-ona (2500 mg, 7,30 mmol, rendimiento del 61,9 %). CL-EM: *m/z* 226 (M+H)<sup>+</sup> 1,02 min (tiempo de ret.).

**3-(2-Metil-1-oxoisoindolin-5-il)acrilato de (E)-etilo**

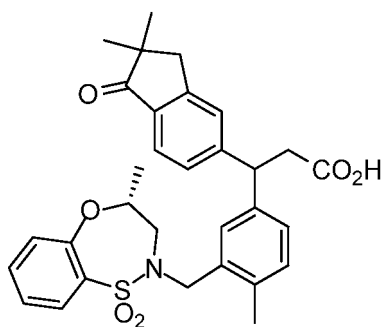
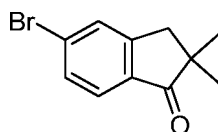
10 Una mezcla de tri-*o*-tolilfosfina (0,242 g, 0,796 mmol), acrilato de etilo (1,594 g, 15,92 mmol), 5-bromo-2-metilisoindolin-1-ona (1,8 g, 7,96 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,089 g, 0,398 mmol) y TEA (2,220 ml, 15,92 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (25,0 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. La reacción se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (1/5), para proporcionar 3-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)acrilato de (E)-etilo (1,02 g, 3,95 mmol, rendimiento del 49,6 %). CL-EM: *m/z* 247 (M+H)<sup>+</sup> 1,50 min (tiempo de ret.).

**Ácido 3-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

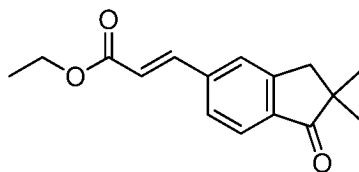
20 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (271 mg, 0,612 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1,3 ml), se le añadieron 3-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)acrilato de (E)-etilo (100 mg, 0,408 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,170 ml, 1,223 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (10,05 mg, 0,020 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (6 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (1,087 ml, 3,26 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min (6-2). La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~4, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (103,0 mg, 0,193 mmol, rendimiento del 47,3 %). CL-EM *m/z* 535,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,92 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 255**

30 **Ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**

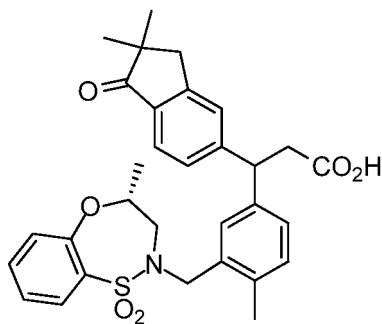
**5-Bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**

Una solución de LiHMDS 1 M (95 ml, 95 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (5 g, 23,69 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. Después, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió yoduro de metilo (7,41 ml, 118 mmol) y se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (20/1) para proporcionar 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (5,0 g, 17,36 mmol, rendimiento del 73,3 %). CL-EM: *m/z* 239 (M+H)<sup>+</sup> 1,78 min (tiempo de ret.).

**3-(2,2-Dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilato de (E)-etilo**

A una solución de 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (3,5 g, 14,64 mmol) en Et<sub>3</sub>N (90 ml, 646 mmol), se le añadieron acrilato de etilo (3,66 g, 36,6 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,329 g, 1,464 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,891 g, 2,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA y la Et<sub>3</sub>N se evaporó al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (20/1) para proporcionar 3-(2,2-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilato de (E)-etilo (2,4 g, 9,29 mmol, rendimiento del 63,5 %). CL-EM: *m/z* 259 (M+H)<sup>+</sup> 1,81 min (tiempo de ret.).

**Ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico**



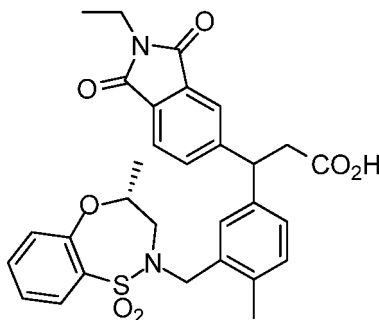
A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (257 mg, 0,581 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1,3 ml), se le añadieron 3-(2,2-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilato de (E)-etilo (100 mg, 0,387 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,162 ml, 1,161 mmol) y [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (9,54 mg, 0,019 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 65 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (6 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (3 N) (1,032 ml, 3,10 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 60 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~4, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para



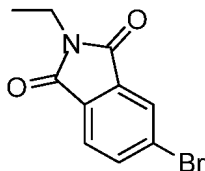
proporcionar el producto deseado, ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (118,5 mg, 0,216 mmol, rendimiento del 55,9 %). CL-EM  $m/z$  548,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,12 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 256

- 5 **Ácido** 3-(2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

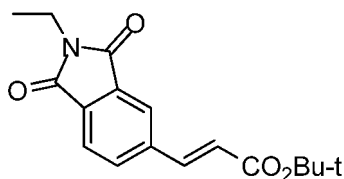


### 5-Bromo-2-etilisoindolina-1,3-diona



- 10 A una solución de 5-bromoisoindolina-1,3-diona (1130 mg, 5 mmol) en THF (25 ml) se le añadió yodoetano (0,606 ml, 7,50 mmol) y después, lentamente se añadió NaH (144 mg, 6,00 mmol). La reacción resultante se agitó a TA durante 22 h. A la mezcla de reacción se le añadió DMF (2 ml), después se agitó a TA durante 23 h. A la mezcla de reacción se le añadió más DMF (3 ml), después se agitó a TA durante 120 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml), se acidificó con HCl (1 ml, 1,0 N), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 5-bromo-2-etilisoindolina-1,3-diona (899,7 mg, 3,54 mmol, rendimiento del 70,8 %). CL-EM  $m/z$  254,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,90 min (tiempo de ret.).

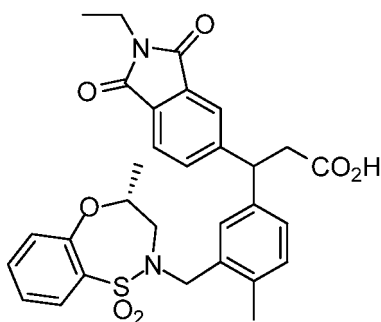
### 3-(2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)acrilato de (E)-*terc*-butilo



- 20 A una solución de 5-bromo-2-etilisoindolina-1,3-diona (254 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron acrilato de *terc*-butilo (0,726 ml, 5,00 mmol), DIPEA (0,437 ml, 2,500 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (22,45 mg, 0,100 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (60,9 mg, 0,200 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 130 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 3-(2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)acrilato de (E)-*terc*-butilo (182,7 mg, 0,606 mmol, rendimiento del 60,6 %). CL-EM  $m/z$  302,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,10 min (tiempo de ret.).

### Ácido

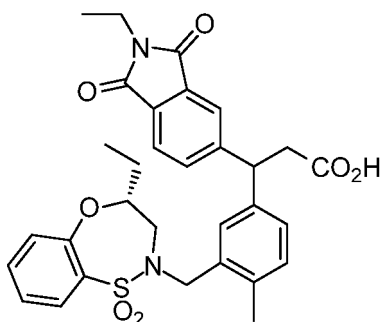
3-(2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



5 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (221 mg, 0,498 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1,3 ml), se le añadieron 3-(2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)acrilato de (E)-*terc*-butilo (100 mg, 0,332 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,139 ml, 0,996 mmol) y [Rh-Cl(cod)]<sub>2</sub> (8,18 mg, 0,017 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 65,5 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. A este intermedio se le añadió HCl (4,0 N en p-dioxano) (0,830 ml, 3,32 mmol) y se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (66,2 mg, 0,118 mmol, rendimiento del 35,5 %). CL-EM *m/z* 563,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,09 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 257

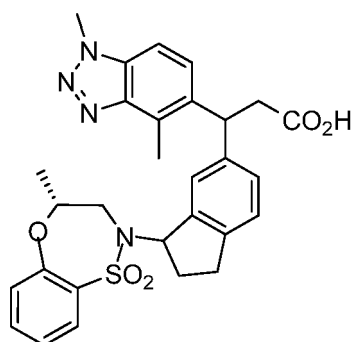
**Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)propanoico**

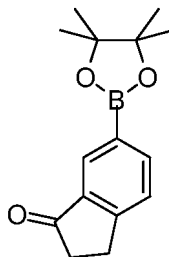


15 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (182 mg, 0,398 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1,3 ml), se le añadieron 3-(2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)acrilato de (E)-*terc*-butilo (80 mg, 0,265 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,111 ml, 0,796 mmol) y [Rh-Cl(cod)]<sub>2</sub> (6,55 mg, 0,013 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. A este intermedio se le añadió HCl (4,0 N en p-dioxano) (0,664 ml, 2,65 mmol) y se agitó a TA durante 25 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)propanoico (77,5 mg, 0,134 mmol, rendimiento del 50,6 %). CL-EM *m/z* 577,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,13 min (tiempo de ret.).

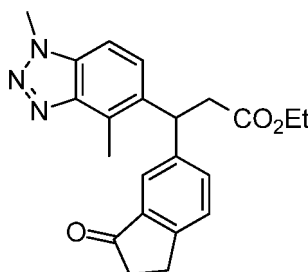
#### Ejemplo 258

25 **Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico**

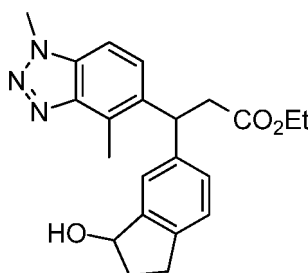


**6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**

5 A una solución de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,688 g, 8 mmol) en DMF (16 ml) se le añadieron bispinacolatodiboro (3,05 g, 12,00 mmol), KOAc (1,570 g, 16,00 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,293 g, 0,400 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,5529 g, 4,81 mmol, rendimiento del 60,2 %). CL-EM *m/z* 259,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,00 min (tiempo de ret.).

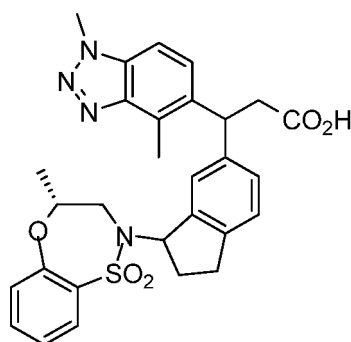
**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo**

10 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,981 g, 4 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10 ml), se le añadieron 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,553 g, 6,02 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,673 ml, 12,00 mmol) y [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (0,099 g, 0,200 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,4515 g, 0,885 mmol, rendimiento del 22,13 %). CL-EM *m/z* 378,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,89 min (tiempo de ret.).

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo**

20 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,4515 g, 0,885 mmol) en THF (2,0 ml), se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,100 g, 2,66 mmol), después se añadió en porciones MeOH (500 µl) a la mezcla y se agitó a TA durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,3837 g, 0,940 mmol, rendimiento del 106 %). CL-EM *m/z* 380,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,90 min (tiempo de ret.).

25 **Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico**

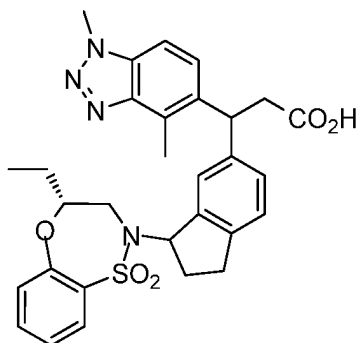


5 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (95 mg, 0,250 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (80 mg, 0,375 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (313 mg, 0,500 mmol) y DIAD (0,097 ml, 0,500 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2,000 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (2 N) (0,625 ml, 1,250 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido

10 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico (54,8 mg, 0,096 mmol, rendimiento del 38,5 %). CL-EM *m/z* 547,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,96 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 259

**Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico**



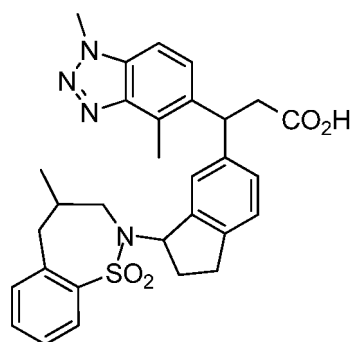
15 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato (190 mg, 0,500 mmol) en THF (4 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (170 mg, 0,750 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (625 mg, 1,000 mmol) y DIAD (0,194 ml, 1,000 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 4 h. Después se añadieron otra porción de PS-PPh<sub>3</sub> (0,5 mmol) y DIAD (0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (3,00 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (2 N) (1,250 ml, 2,500 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido

20 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico (61,6 mg, 0,110 mmol, rendimiento del 21,97 %). CL-EM *m/z* 561,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,00 min (tiempo de ret.).

25

#### Ejemplo 260

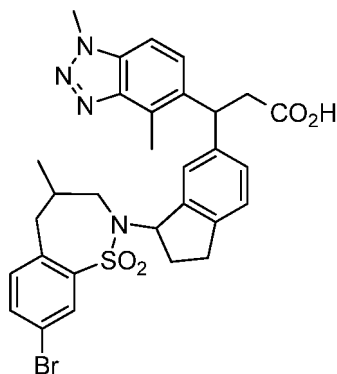
**Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico**



5 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,122 g, 0,322 mmol) en THF (4 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (0,102 g, 0,482 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (0,603 g, 0,965 mmol) y DIAD (0,188 ml, 0,965 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (3,0 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (2 N) (0,804 ml, 1,608 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico (29 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 16,56 %). CL-EM *m/z* 545,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,99 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 261

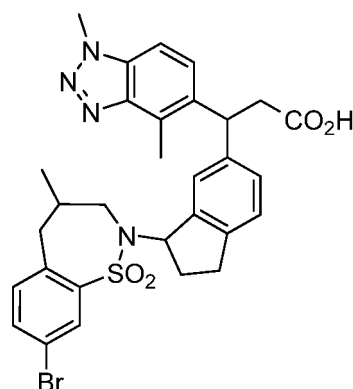
**Ácido 3-(3-(8-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



15 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (75 mg, 0,198 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 8-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (86 mg, 0,296 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (371 mg, 0,593 mmol) y DIAD (0,115 ml, 0,593 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (2 N) (0,494 ml, 0,988 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-(8-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (29,4 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 23,85 %). CL-EM *m/z* 623,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,17 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 262

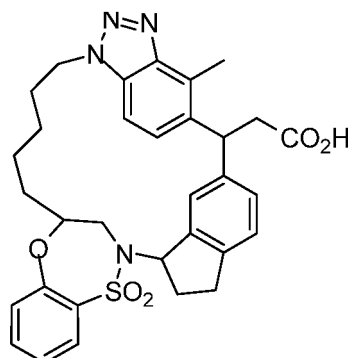
**Ácido 3-(3-(8-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico**



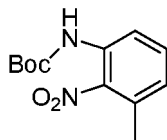
5 A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (75 mg, 0,198 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 8-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (86 mg, 0,296 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (371 mg, 0,593 mmol) y DIAD (0,115 ml, 0,593 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (2 N) (0,494 ml, 0,988 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido 3-(3-(8-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (23,2 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 18,82 %). CL-EM *m/z* 623,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,09 min (tiempo de ret.).

### Ejemplo 263

15 **Ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2,11</sup>.1<sup>20,24</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>17,21</sup>.0<sup>29,32</sup>]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético**

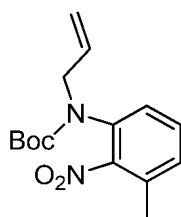


### (3-Metil-2-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo



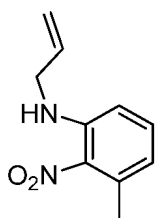
20 A una solución de ácido 3-metil-2-nitrobenzoico (25 g, 138 mmol) en *terc*-butanol (250 ml), se le añadieron fosforazidato de difenilo (41,8 g, 152 mmol) y TEA (21,16 ml, 152 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 90 °C durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se concentró para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (5:95) para proporcionar (3-metil-2-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo (30 g, 117 mmol, rendimiento del 84 %). CL-EM: *m/z* 152 (M-100)<sup>+</sup> 2,60 min (tiempo de ret.).

25 **Alil(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo**



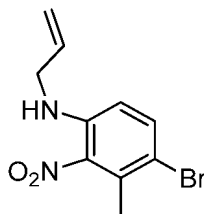
5 A una solución de (3-metil-2-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo (5 g, 19,82 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaH (0,476 g, 19,82 mmol) a 0 °C y se agitó durante 20 min. Después de eso, se añadió 3-bromoprop-1-eno (2,398 g, 19,82 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró para proporcionar alil(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo (4 g, 13,68 mmol, rendimiento del 69,0 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,35 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,14 (s a, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,11 (t, 2H), 4,43 (s a, 1H), 3,83 (s a, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,39 (s a, 9H).

#### N-Alil-3-metil-2-nitroanilina



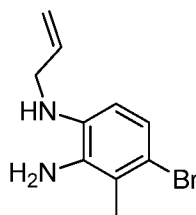
10 A una solución de alil(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo (4 g, 13,68 mmol) en DCM (40 ml), se le añadió TFA (3,16 ml, 41,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se redujo a presión para proporcionar N-alil-3-metil-2-nitroanilina (2 g, 10,24 mmol, rendimiento del 74,8 %). CL-EM: *m/z* 193 (M+H)<sup>+</sup> 2,59 min (tiempo de ret.).

#### N-Alil-4-bromo-3-metil-2-nitroanilina



20 A una solución de N-alil-3-metil-2-nitroanilina (2 g, 10,41 mmol) en DMF (25 ml), se le añadió NBS (1,852 g, 10,41 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se redujo a presión y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano (2:98) para proporcionar N-alil-4-bromo-3-metil-2-nitroanilina (1,4 g, 4,90 mmol, rendimiento del 47,1 %). CL-EM: *m/z* 270,93 (M+H)<sup>+</sup> 2,84 min (tiempo de ret.).

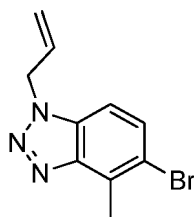
#### 25 N1-Alil-4-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina



30 A una solución de N-alil-4-bromo-3-metil-2-nitroanilina (1,4 g, 5,16 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió SnCl<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (1,165 g, 5,16 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se inactivó con agua fría, se ajustó a pH = 10 con una solución de NaOH al 10 % y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron para proporcionar N1-alil-4-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina (1 g, 4,01 mmol, rendimiento del 78 %). CL-EM: *m/z* 241 (M+H)<sup>+</sup> 2,23 min (tiempo

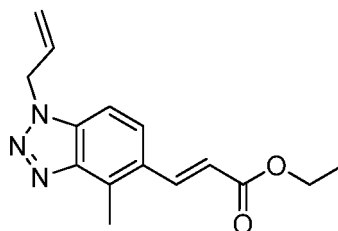
de ret.).

### 1-Alil-5-bromo-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



5 A una solución de N1-alil-4-bromo-3-metil benceno-1,2-diamina (7 g, 29,0 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6,19 ml, 116 mmol) se le añadió una solución saturada de nitrato sódico (3,70 g, 43,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua fría. El sólido observado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 1-alil-5-bromo-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (4 g, 15,80 mmol, rendimiento del 54,4 %). CL-EM: *m/z* 251,89 (M+H)<sup>+</sup> 1,08 min (tiempo de ret.).

### 3-(1-Alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



10

#### Experimento 1:

15 A una solución de 1-alil-5-bromo-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1 g, 3,97 mmol) en DMF (2 ml), se le añadieron acrilato de etilo (1,588 g, 15,87 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,362 g, 1,190 mmol) y DIPEA (2,77 ml, 15,87 mmol) desgasificado con nitrógeno durante 20 min. Después de lo cual, se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,045 g, 0,198 mmol) a un reactor de microondas. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó sobre cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (9:91), se eluyó, se secó al vacío para proporcionar 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,434 mmol, rendimiento del 36,1 %). CL-EM: *m/z* 271,98 (M+H)<sup>+</sup> 1,06 min (tiempo de ret.).

20

#### Experimento 2:

25 A una solución de 1-alil-5-bromo-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (3 g, 11,90 mmol) en DMF (3 ml), se le añadieron acrilato de etilo (4,77 g, 47,6 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (1,087 g, 3,57 mmol) y DIPEA (8,31 ml, 47,6 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, después de lo cual se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,134 g, 0,595 mmol) a un reactor de microondas. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó sobre cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc : hexano (9:91) para proporcionar 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1,7 g, 5,88 mmol, rendimiento del 49,4 %).

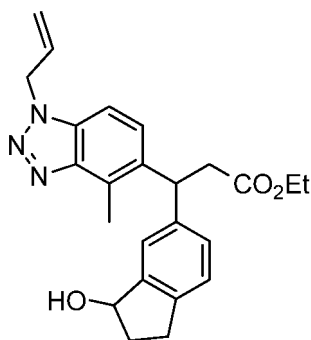
30

#### Purificación final:

Los productos anteriores finales de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo se combinaron y se trituraron con Et<sub>2</sub>O para proporcionar 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (2,0 g, 7,31 mmol). CL-EM: *m/z* 272,12 (M+H)<sup>+</sup> 2,34 min (tiempo de ret.).

### 3-(1-Alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo





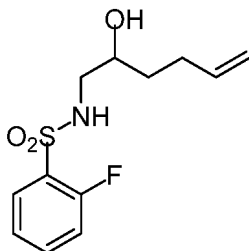
5 A una solución de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,250 g, 0,921 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (3 ml), se le añadieron 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (0,3624 g, 1,393 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,385 ml, 2,76 mmol) y [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (0,023 g, 0,046 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,1877 g, 0,463 mmol, rendimiento del 50,2 %). CL-EM *m/z* 406,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,98 min (tiempo de ret.).

#### 1-Aminohex-5-en-2-ol



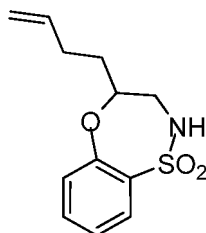
10 A una solución de 2-(but-3-en-1-il)oxirano (0,751 ml, 6,65 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (1 ml), se le añadió NH<sub>4</sub>OH (4,63 ml, 33,3 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h antes de evaporarse al vacío para proporcionar el producto deseado, 1-aminohex-5-en-2-ol (0,7165 g, 6,22 mmol, rendimiento del 93 %). CL-EM *m/z* 115,8 (M+H)<sup>+</sup>, 0,18 min (tiempo de ret.).

#### 15 2-Fluoro-N-(2-hidroxihex-5-en-1-il)bencenosulfonamida



20 A una solución de 1-aminohex-5-en-2-ol (0,7165 g, 6,22 mmol) en THF (12,00 ml) y agua (3 ml), se la añadieron carbonato potásico (1,290 g, 9,33 mmol) y cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,906 ml, 6,84 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 2-fluoro-N-(2-hidroxihex-5-en-1-il)bencenosulfonamida (1,0917 g, 3,99 mmol, rendimiento del 64,2 %). CL-EM *m/z* 273,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,72 min (tiempo de ret.).

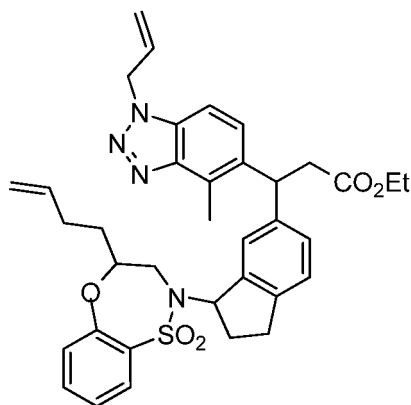
#### 1,1-Dióxido de 4-(but-3-en-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



25 A una solución de 2-fluoro-N-(2-hidroxihex-5-en-1-il)bencenosulfonamida (0,741 ml, 3,99 mmol) se la disolvió en dimetilsulfóxido (20 ml) y se le añadió KOtBu (1,342 g, 11,96 mmol). La reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (80 ml) y HCl (40 ml, 1 N), se extrajo

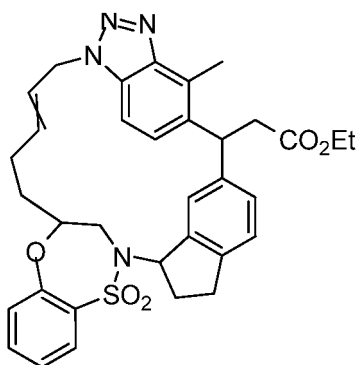
con EtOAc (200 + 2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 1,1-dióxido de 4-(but-3-en-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,6525 g, 2,58 mmol, rendimiento del 64,6 %). CL-EM *m/z* 253,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,85 min (tiempo de ret.).

5 **3-(1-Alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-(but-3-en-1-il)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo**



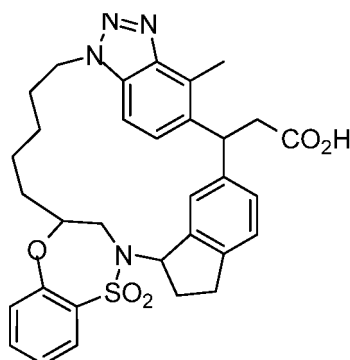
10 A una solución de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,1877 g, 0,463 mmol) en THF (8 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-(but-3-en-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,176 g, 0,694 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (0,579 g, 0,926 mmol) y DIAD (0,180 ml, 0,926 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó, se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-(but-3-en-1-il)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,2716 g, 0,424 mmol, rendimiento del 92 %). CL-EM *m/z* 641,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,30 min (tiempo de ret.).

15 **2-{34-Metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2,11</sup>.1<sup>20,24</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>17,21</sup>.0<sup>29,32</sup>]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acetato de metilo**



20 A una solución de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-(but-3-en-1-il)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,1358 g, 0,212 mmol) en DCM (100 ml), se le añadió bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)-diclororutenio (0,018 g, 0,021 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 69 h, durante las cuales se añadió más catalizador Grubbs de 2<sup>a</sup> generación (18 mg) a la 27<sup>a</sup> hora y se añadió más catalizador Grubbs de 2<sup>a</sup> generación (9 mg) a la 52<sup>a</sup> hora. La mezcla de reacción se evaporó, se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado,  
25 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2,11</sup>.1<sup>20,24</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>17,21</sup>.0<sup>29,32</sup>]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acetato de etilo (45,7 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 35,2 %). CL-EM *m/z* 613,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,17 y 1,20 min (tiempo de ret.).

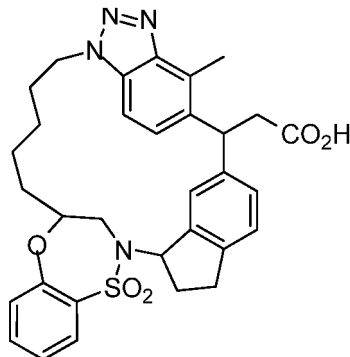
30 **Ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2,11</sup>.1<sup>20,24</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>17,21</sup>.0<sup>29,32</sup>]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético**



A una solución de 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2</sup>,<sup>11</sup>.1<sup>20</sup>,<sup>24</sup>.0<sup>4</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>17</sup>,<sup>21</sup>.0<sup>29</sup>,<sup>32</sup>]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acetato de etilo (45 mg, 0,073 mmol) en MeOH (7,00 ml), se le añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 % (1,031 mg, 7,34 μmol) y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (3 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (2 N) (14,69 mg, 0,367 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, isómero 1, ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2</sup>,<sup>11</sup>.1<sup>20</sup>,<sup>24</sup>.0<sup>4</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>17</sup>,<sup>21</sup>.0<sup>29</sup>,<sup>32</sup>]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético (5,5 mg, 9,37 μmol, rendimiento del 12,76 %). CL-EM *m/z* 587,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,03 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 264

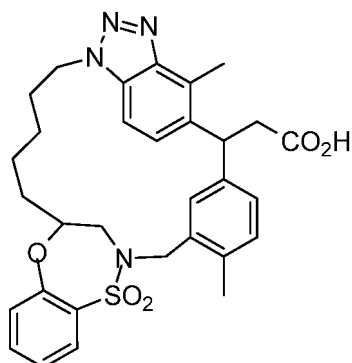
**Ácido** 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2</sup>,<sup>11</sup>.1<sup>20</sup>,<sup>24</sup>.0<sup>4</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>17</sup>,<sup>21</sup>.0<sup>29</sup>,<sup>32</sup>]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético



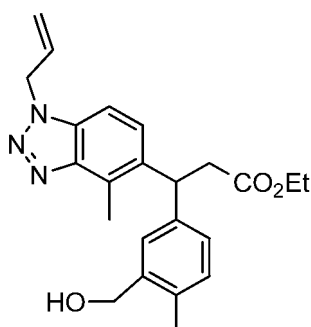
A una solución de 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2</sup>,<sup>11</sup>.1<sup>20</sup>,<sup>24</sup>.0<sup>4</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>17</sup>,<sup>21</sup>.0<sup>29</sup>,<sup>32</sup>]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acetato de etilo (45 mg, 0,073 mmol) en MeOH (7,00 ml), se le añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 % (1,031 mg, 7,34 μmol) y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (3 ml). A la solución resultante se le añadió NaOH (2 N) (14,69 mg, 0,367 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, isómero 2, ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2</sup>,<sup>11</sup>.1<sup>20</sup>,<sup>24</sup>.0<sup>4</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>17</sup>,<sup>21</sup>.0<sup>29</sup>,<sup>32</sup>]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético (6,1 mg, 10,40 μmol, 14,16 %). CL-EM *m/z* 587,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,03 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 265

**Ácido** 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ<sup>6</sup>-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20.8.1.1<sup>3</sup>,<sup>7</sup>.1<sup>9</sup>,<sup>13</sup>.0<sup>12</sup>,<sup>16</sup>.0<sup>24</sup>,<sup>29</sup>]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-il}acético

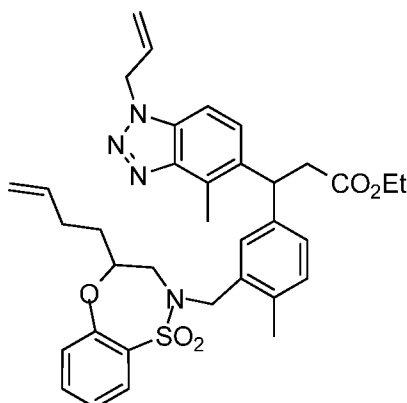


**3-(1-Alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



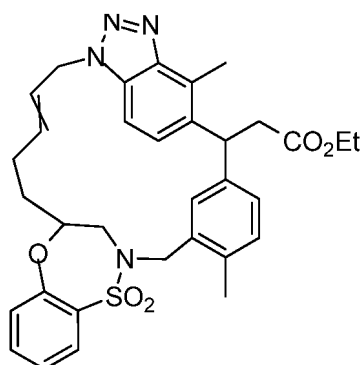
5 A una solución de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,3 g, 1,106 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (4 ml), se le añadieron ácido 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,400 g, 2,410 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,462 ml, 3,32 mmol) y [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (0,027 g, 0,055 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 16 h antes de añadirse más ácido 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,2 g) y se agitó a 90 °C durante otra 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,2107 g, 0,535 mmol, rendimiento del 48,4 %). CL-EM *m/z* 394,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,97 min (tiempo de ret.).

**3-(1-Alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-(but-3-en-1-il)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo**



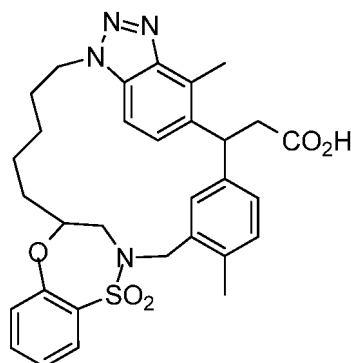
15 A una solución de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,2107 g, 0,535 mmol) en THF (8 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de 4-(but-3-en-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,203 g, 0,803 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (1,004 g, 1,606 mmol) y DIAD (0,312 ml, 1,606 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó para proporcionar el producto deseado en bruto, 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-(but-3-en-1-il)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,4815 g, 0,766 mmol, rendimiento del 143 %). CL-EM *m/z* 629,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,32 min (tiempo de ret.).

**2-{4,32-Dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ<sup>6</sup>-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20.8.1.1<sup>3,7</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>12,16</sup>.0<sup>24,29</sup>]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il}acetato de etilo**



5 A una solución de 3-(1-*alil*-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-(*but*-3-en-1-il)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,24 g, 0,382 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió *bencilideno*-bis(triciclohexilfosfina)-diclororutenio (0,065 g, 0,076 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 45 h durante las cuales se añadió más catalizador Grubbs de 2ª generación (65 mg) a la 21ª hora. La mezcla de reacción se evaporó, se purificó por cromatografía ultrarrápida antes de purificarse adicionalmente con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, 2-(4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ<sup>6</sup>-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20.8.1.1<sup>3,7,1</sup><sup>9,13,0</sup><sup>12,16,0</sup><sup>24,29</sup>]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il)acetato de etilo (106,7 mg, 0,178 mmol, rendimiento del 46,5 %). CL-EM *m/z* 601,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,16 y 1,21 min (tiempo de ret.).

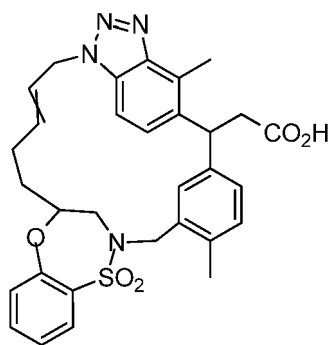
10 **Ácido** **2-(4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ<sup>6</sup>-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20.8.1.1<sup>3,7,1</sup><sup>9,13,0</sup><sup>12,16,0</sup><sup>24,29</sup>]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-il)acético**



15 A una solución de 2-(4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ<sup>6</sup>-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20.8.1.1<sup>3,7,1</sup><sup>9,13,0</sup><sup>12,16,0</sup><sup>24,29</sup>]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il)acetato de etilo (56,7 mg, 0,094 mmol) se redujo mediante Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 % (13,26 mg, 0,094 mmol) en una atmósfera de hidrógeno en la mezcla de MeOH (30 ml) y DCM (5,0 ml) usando H-CUBE. Después, la mezcla de reacción se evaporó. Este intermedio se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), después se añadió NaOH (2 N) (18,88 mg, 0,472 mmol) antes de calentarse con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, isómero 1, ácido 2-(4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ<sup>6</sup>-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20.8.1.1<sup>3,7,1</sup><sup>9,13,0</sup><sup>12,16,0</sup><sup>24,29</sup>]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-il)acético (24,6 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 45,4 %). CL-EM *m/z* 575,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,00 min (tiempo de ret.).

## 25 Ejemplo 266

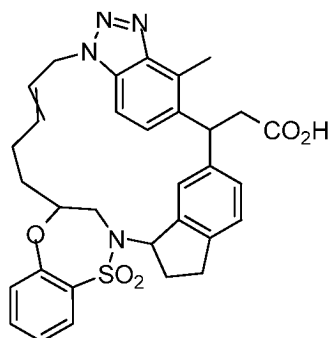
**Ácido** **2-(4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ<sup>6</sup>-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20.8.1.1<sup>3,7,1</sup><sup>9,13,0</sup><sup>12,16,0</sup><sup>24,29</sup>]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il)acético**



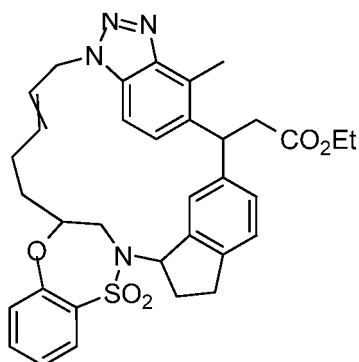
5 A una solución de 2-(4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30 $\lambda^6$ -tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20.8.1.1<sup>3,7</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>12,16</sup>.0<sup>24,29</sup>]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il)acetato de etilo (50 mg, 0,083 mmol) en MeOH (2 ml), se le añadió NaOH (2 N) (16,65 mg, 0,416 mmol) y la suspensión resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, isómero 1, ácido 2-(4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30 $\lambda^6$ -tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20.8.1.1<sup>3,7</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>12,16</sup>.0<sup>24,29</sup>]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il)acético (8,2 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 17,20 %). CL-EM m/z 573,3 (M+H)<sup>+</sup>, 1,00 min (tiempo de ret.).

#### 10 Ejemplo 267

**Ácido 2-(34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3 $\lambda^6$ -tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2,11</sup>.1<sup>20,24</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>17,21</sup>.0<sup>29,32</sup>]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il)acético**



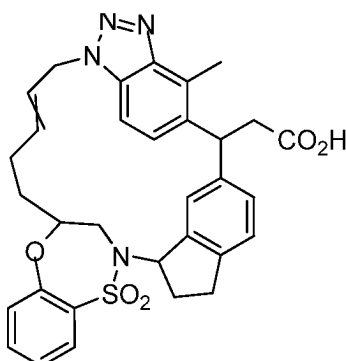
15 **2-(34-Metil-3,3-dioxo-10-oxa-3 $\lambda^6$ -tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2,11</sup>.1<sup>20,24</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>17,21</sup>.0<sup>29,32</sup>]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il)acetato de metilo**



20 A una solución de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-(but-3-en-1-il)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,3442 g, 0,537 mmol) en DCM (50 ml), se le añadió bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)-diclororutenio (0,046 g, 0,054 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 48 h durante las cuales se añadió más catalizador Grubbs de 2<sup>a</sup> generación (46 mg) a la 24<sup>a</sup> hora. La mezcla de reacción se evaporó, se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado, 2-(34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3 $\lambda^6$ -tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2,11</sup>.1<sup>20,24</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>17,21</sup>.0<sup>29,32</sup>]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il)acetato de etilo (42,7 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 12,97 %). CL-EM m/z 613,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,20 min (tiempo de ret.).

## Ácido

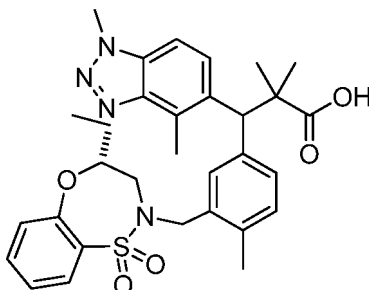
**2-{[34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2</sup>,11.1<sup>20</sup>,24.0<sup>4</sup>,9.0<sup>17</sup>,21.0<sup>29</sup>,32]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il]acético**



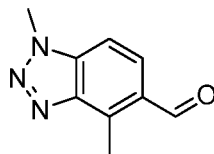
- 5 A una solución de 2-[34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2</sup>,11.1<sup>20</sup>,24.0<sup>4</sup>,9.0<sup>17</sup>,21.0<sup>29</sup>,32] pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il]acetato de etilo (45 mg, 0,073 mmol) en MeOH (2 ml), se le añadió NaOH (2 N) (14,69 mg, 0,367 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado
- 10 isómero 1, ácido 2-[34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2</sup>,11.1<sup>20</sup>,24.0<sup>4</sup>,9.0<sup>17</sup>,21.0<sup>29</sup>,32]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il]acético (5,4 mg, 9,24 μmol, rendimiento del 12,58 %). CL-EM *m/z* 585,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,94 min (tiempo de ret.).

## Ejemplo 268

- 15 **Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico**

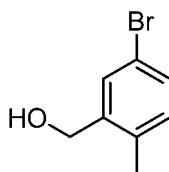


## 1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehído



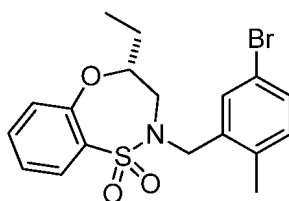
- 20 Una solución de n-BuLi (1,6M en hexano) (7,36 ml, 11,78 mmol) y bromuro de etilmagnesio (1,0 M en hexano) (8,49 ml, 8,49 mmol) se diluyó con tolueno (30 ml) y se enfrió a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 40 min, tiempo después del cual se añadió una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1Hbenzo[d][1,2,3]triazol (2,4 g, 10,62 mmol) en THF (10,00 ml). La solución resultante de color oscuro se dejó en agitación durante 1 h, tiempo durante el cual el baño de refrigeración se calentó a -15 °C. A esta solución se le añadió DMF (4,97 ml, 64,2 mmol) y la solución resultante se agitó de -15 a -10 °C durante 1 h y después, se retiró el baño de refrigeración. Después de un adicional de 1,5 h, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (25 ml) y se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexano acetato de etilo para producir 1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehído (1,07 g, 5,92 mmol, rendimiento del 55,8 %) en forma de un sólido de color ámbar. CL-EM *m/z* 175,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,58 min (tiempo de ret.).

## (5-bromo-2-metilfenil)metanol



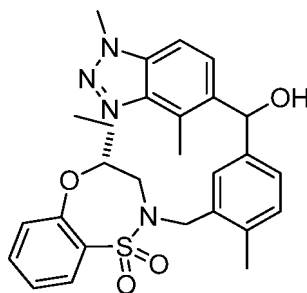
5 A una solución agitada de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (10,0 g, 46,5 mmol) en THF (50 ml), se le añadió gota a gota LAH (46,5 ml, 46,5 mmol, 1 M en THF) a 0 °C. Después de 0,5 h la reacción se volvió de un color blanco lechoso y después se agitó durante otras 1,5 h. Después, la reacción se interrumpió con la adición gota a gota de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado en agua a 0 °C. La reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexano acetato de etilo para producir (5-bromo-2-metilfenil)metanol (7,3 g, 34,1 mmol, rendimiento del 73,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 182,8 (M-OH)<sup>+</sup>, 0,78 min (tiempo de ret.).

**1,1-dióxido de (R)-2-(5-bromo-2-metilbencil)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina**



10 A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (593 mg, 2,61 mmol), (5-bromo-2-metilfenil)metanol (500 mg, 2,487 mmol) y ADDP (1255 mg, 4,97 mmol) en THF seco (35 ml) se le añadió tributilfosfina (1,227 ml, 4,97 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó durante un adicional de 18 h. Después, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexano EtOAc para producir 1,1-dióxido de (R)-2-(5-bromo-2-metilbencil)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (825 mg, 1,608 mmol, rendimiento del 64,7 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 410,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,31 min (tiempo de ret.).

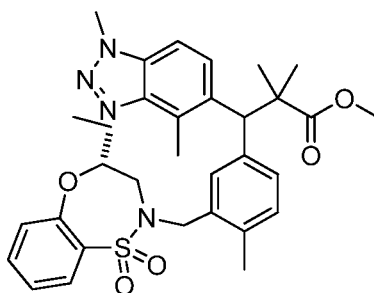
**1,1-dióxido de (4R)-2-(5-((1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(hidroxi)metil)-2-metilbencil)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina**



20 A una solución agitada de 1,1-dióxido de (R)-2-(5-bromo-2-metilbencil)-4-etil-3,4-dihidro-2Hbenzo[b][1,4,5]oxatiazepina (360 mg, 0,877 mmol) en THF seco (24 ml), se le añadió n-BuLi (0,658 ml, 1,053 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, después se añadió 1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehído (184 mg, 1,053 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y se calentó gradualmente a 0 °C durante los siguientes 30 min. Después se dejó agitar a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (10 ml) y se diluyó con EtOAc (20 ml). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se concentró *al vacío*. El residuo se purificó con HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para producir 1,1-dióxido de (4R)-2-(5-((1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(hidroxi)metil)-2-metilbencil)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (250 mg, 0,395 mmol, rendimiento del 45,0 %) en forma de una espuma de color blanco. CL-EM *m/z* 507,1 (M+H)<sup>+</sup>, 1,06 min (tiempo de ret.).

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2Hbenzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo**

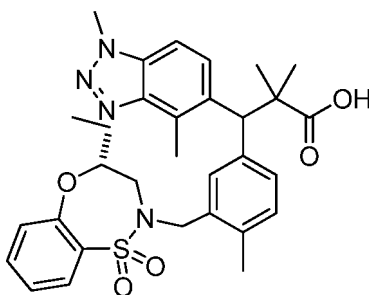




5 A una solución de 1,1-dióxido de (4R)-2-(5-((1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(hidroxi)metil)-2-metilbencil)-4-  
 etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (50 mg, 0,099 mmol) en DCM seco (2 ml), se le añadió tetracloruro de  
 titanio (0,099 ml, 0,099 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 10 min y se añadió ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-  
 il)oxi)trimetilsilano (0,040 ml, 0,197 mmol) manteniendo la reacción a 0 °C y se agitó durante otros 20 min. Después,  
 la reacción se interrumpió con la adición de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se formó un precipitado de color  
 blanco. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y la capa orgánica se separó y se concentró. El  
 residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexano acetato de etilo para producir 3-(1,4-dimetil-1H-  
 benzo[d] [1,2,3]triazol-5-il)-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2Hbenzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-  
 10 metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (49 mg, 0,083 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido incoloro.  
 CL-EM *m/z* 591,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,30 min (tiempo de ret.).

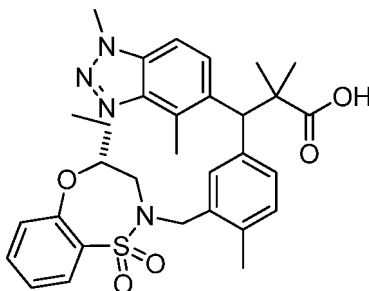
**ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2Hbenzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico**

**1-dioxido-3,4-dihidro-2H-**



15 A una solución agitada de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-  
 benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (55 mg, 0,093 mmol) en THF (2 ml)  
 y agua (2,000 ml), se le añadió LiOH (2,230 mg, 0,093 mmol) agitado durante 18 h a TA. La reacción no continuó, por  
 lo que la reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. De nuevo la reacción no continuó. La reacción se transfirió a un vial  
 de microondas de 20 ml y se calentó a 100 °C durante 30 min. La reacción fue solo de aproximadamente el 30 %, por  
 20 lo que la reacción se puso nuevamente en el reactor de microondas y esta vez se calentó a 125 °C durante 60 min. La  
 reacción se neutralizó con HCl 1 N y se purificó por HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para producir  
 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-  
 benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico (30 mg, 0,052 mmol, rendimiento del 55,9 %)  
 en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 577,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,13 min (tiempo de ret.).

25 **ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2Hbenzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico** (Síntesis alternativa)

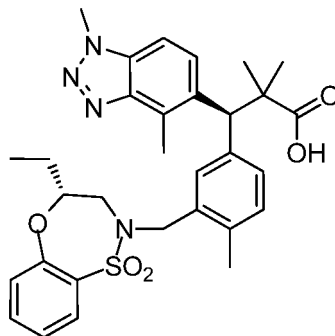


30 A una solución de 1,1-dióxido de (4R)-2-(5-((1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(hidroxi)metil)-2-metilbencil)-4-  
 etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (170 mg, 0,336 mmol) en DCM seco (6 ml), se le añadieron ((1-metoxi-  
 2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (0,136 ml, 0,671 mmol) y tetracloruro de titanio (0,336 ml, 0,336 mmol) a 0 °C.  
 La reacción se agitó durante 30 min, momento en el cual la mezcla de reacción se concentró y se volvió a disolver en  
 MeOH (6 ml) y se transfirió a un vial de microondas. Después, se añadió una solución de LiOH (48,2 mg, 2,013 mmol)

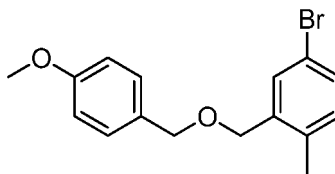
en agua (3 ml) a la solución. Se formó una mezcla turbia blanca de modo que se añadió THF (3 ml) para disolver mejor el intermedio. Después, la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 125 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se acidificó usando ácido fórmico y se concentró. El residuo se purificó a través de HPLC de fase inversa CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para producir ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico (75,2 mg, 0,130 mmol, rendimiento del 38,9 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 577,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,13 min (tiempo de ret.).

#### Ejemplo 269

**ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico**

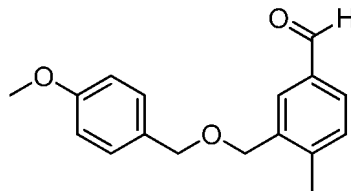


**4-Bromo-2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1-metilbenceno**



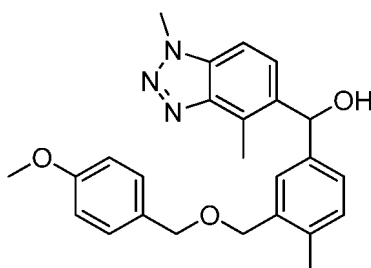
A una solución agitada de (5-bromo-2-metilfenil)metanol (100 g, 497 mmol) en DMF seca (800 ml), se le añadió NaH (21,88 g, 547 mmol). Después de la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (82 g, 522 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h a TA. La reacción después se diluyó con Et<sub>2</sub>O (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (300 ml) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=10:1) para producir 4-bromo-2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1-metilbenceno (140 g, 436 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,49 (s, 2 H), 4,54 (s, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,8, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,31-7,35 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 2, 1H).

**3-(4-Metoxibencil)oxi)metil)-4-metilbenzaldehído**



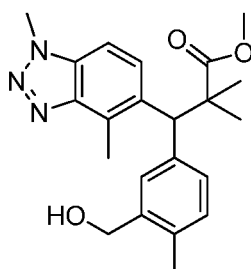
A una solución agitada de 4-bromo-2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1-metilbenceno (80 g, 249 mmol) en THF (800 ml) a -78 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió cuidadosamente *n*-BuLi (120 ml, 299 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 65 min y después se añadió DMF (38,6 ml, 498 mmol). La mezcla de reacción se agitó de -78 °C a 25 °C durante otros 30 min. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml), la capa orgánica se lavó con agua (300 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se lavó con éter de petróleo:EtOAc =10/1 (2000 ml) para dar el producto deseado 3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilbenzaldehído (50 g, 185 mmol, rendimiento del 74,3 %) en forma de un sólido. CL-EM *m/z* 288,1 (M+H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 2,04 min (tiempo de ret.).

**(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilfenil)metanol**



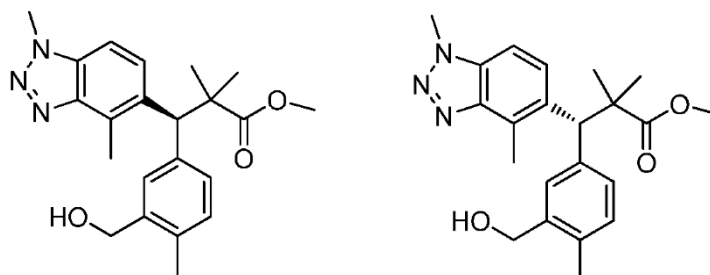
5 A una solución agitada de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (36 g, 159 mmol) en THF seco (500 ml), se le añadió t-butillitio (147 ml, 191 mmol) a -78 °C bajo la protección de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h, tiempo después del cual se añadió una solución de 3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilbenzaldehído (43,0 g, 159 mmol) en THF seco (500 ml). Se agitó a -78 °C durante 1,5 horas, después se calentó a TA y se agitó continuamente durante 1 h. Después de que la reacción se completase, se añadió una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc : éter de petróleo =1:5) para conseguir (1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilfenil)metanol (24 g, 57,5 mmol, rendimiento del 36,1 %) en forma de un aceite transparente. CL-EM m/z 418,2 (M+H)<sup>+</sup>, 2,05 (tiempo de ret.).

**3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo**



15 A una solución de (1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilfenil)metanol (15,0 g, 35,9 mmol) en DCM (250,0 ml), se le añadió ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (12,53 g, 71,9 mmol). Se añadió lentamente tetracloruro de titanio (3,96 ml, 35,9 mmol) en DCM (20 ml) a la reacción a 0 °C en atmósfera de protección de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h en atmósfera de protección de N<sub>2</sub>, después se calentó a TA y se agitó continuamente durante 4 h. La reacción se vertió en 100 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a 0 °C y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó con una columna corta de sílice (eluyendo con éter de petróleo:EtOAc = 1:1) para dar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3,0 g, 7,63 mmol, 21, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido. CL-EM m/z 382,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,82 (tiempo de ret.).

25 **3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-propanoato de (S)-metilo y 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de (R)-metilo**



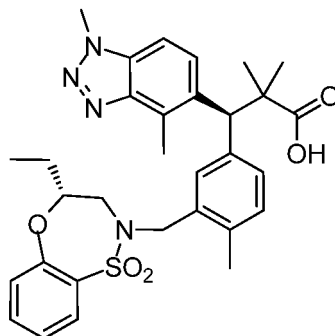
Isómero 1

Isómero 2

30 Se separó 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (4,5 g, 11,80 mmol) por SFC quiral para proporcionar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metilo (1,4 g, 29,6 %, isómero 1) y 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de (R)-metilo (1,1 g, 23,22 %, isómero 2).

Isómero 1 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,25 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,2, 1H).  
 Isómero 2 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,26 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4, 1H).

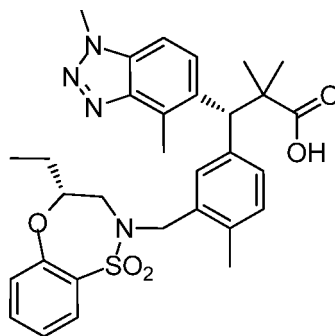
5 **ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico**



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metilo (150 mg, 0,393 mmol) en THF (5 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (134 mg, 0,590 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (492 mg, 0,786 mmol) y después, DIAD (0,153 ml, 0,786 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío y se volvió a disolver en MeOH (6,00 ml). A esta solución se le añadió NaOH (3 N) (0,786 ml, 2,359 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 130 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió THF (2 ml) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 130 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió LiOH (47,1 mg, 1,966 mmol) y calentó con irradiación de microondas a 130 °C durante 1 h, después a 140 °C durante 2 h y de nuevo a 140 °C durante un adicional de 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se concentró al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico (106,1 mg, 0,184 mmol, rendimiento del 46,8 %). CL-EM *m/z* 577,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,12 min (tiempo de ret.).

**Ejemplo 270**

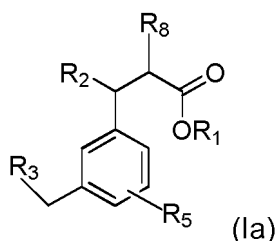
**ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico**



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de (R)-metilo (50 mg, 0,131 mmol) en THF (2 ml), se le añadieron 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (44,7 mg, 0,197 mmol), PS-PPh<sub>3</sub> (164 mg, 0,262 mmol) y después, DIAD (0,051 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 18 h, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió de nuevo en MeOH (2,00 ml) y THF (1 ml). A esta solución se le añadieron NaOH (3 N) (0,262 ml, 0,786 mmol) y LiOH (15,69 mg, 0,655 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se concentró al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico (25,2 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 33,3 %). CL-EM *m/z* 577,4 (M+H)<sup>+</sup>, 1,07 min (tiempo de ret.).

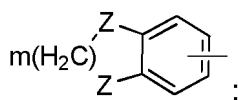
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia)

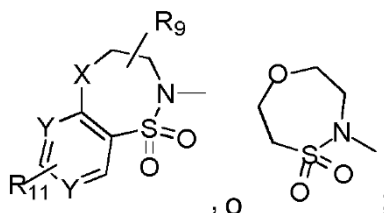


en la que:

- 5 R<sub>1</sub> es hidrógeno, CH<sub>2</sub> C(O)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-(4-metil-1,3 dioxol-2-ona), alquil C<sub>1-3</sub>-OH, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-5</sub>-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-morfolinilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-furilo, CH<sub>2</sub>-O-C(O)-alquilo C<sub>1-5</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pirrolidinilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperidilo o 2-oxotetrahidrofura-3-nilo;
- 10 En la que el morfolinilo y el piperidilo está sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>; y el pirrolidinilo, imidazolilo y furilo está sin sustituir o sustituido por uno o dos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, halo,] y O-alquilo C<sub>1-3</sub>;
- R<sub>2</sub> es fenilo, el cual está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre CN, F, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, CF<sub>3</sub>, [] y O-CF<sub>3</sub>; o
- 15 Benzotriazolilo, el cual está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> [] y alquilo C<sub>1-3</sub>; o
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Triazolilo el cual está sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub> y -CH<sub>2</sub>-fenilo; o
- Piridilo que está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, F, OCH<sub>3</sub> y =O; o
- 20 triazolpiridilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, F y alquilo C<sub>1-3</sub>;
- R<sub>3</sub> es R<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-N(R<sub>6</sub>)-;
- R<sub>4</sub> es fenilo, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, Tienilo, Imidazolilo, Piridilo, Piperidilo, Tetrahydro-2H-piranilo, alquilo C<sub>1-3</sub> o



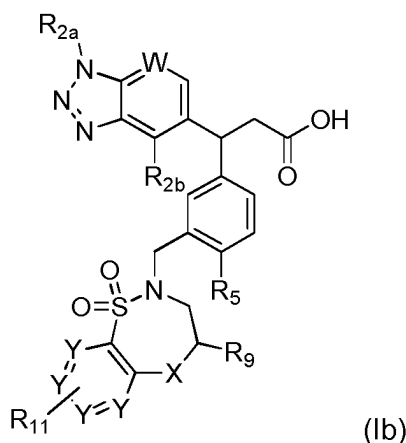
- 25 Cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, NH-C(O)-CH<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)-CH<sub>3</sub>, =O y OH; o
- R<sub>3</sub> es



- 30 X es CH<sub>2</sub>, NR<sub>6</sub> u O;
- Y es independientemente N o CH; con la condición de que uno de Y sea CH;
- Z es independientemente O, CH<sub>2</sub> o NR<sub>10</sub>;
- R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, Cl, F o CF<sub>3</sub> R<sub>6</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;
- R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; R<sub>8</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;
- R<sub>9</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;
- R<sub>10</sub> es C(O)-CH<sub>3</sub>;
- 35 R<sub>11</sub> es hidrógeno o F;
- n es independientemente 0, 1, 2 o 3; y
- m es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la Fórmula (Ib):



en la que:

W es N o CR<sub>2c</sub>;

X es CH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub> u O;

5 cada Y es independientemente N o CH; con la condición de que no más de un Y sea N;

R<sub>2a</sub> es metilo o etilo;

R<sub>2b</sub> es hidrógeno, -F, metilo o -CF<sub>3</sub>;

R<sub>2c</sub> es hidrógeno o metoxi;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, -F, -Cl, metilo, etilo o -CF<sub>3</sub>;

10 cada R<sub>9</sub> es independientemente hidrógeno, metilo o etilo; y

R<sub>11</sub> es hidrógeno, halo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -alquil C<sub>1-3</sub>-NH<sub>2</sub>, -alquil C<sub>1-3</sub>-N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> o -alquil C<sub>1-3</sub>-NH-C(O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 15 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;
- 20 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((3-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 25 ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(3-((N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 30 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamido)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 35 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 40 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 45 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;



- ácido 3-(4-cloro-3-((N-metilciclohexanosulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(4-cloro-3-((N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 5 ácido (3R)-3-{4-cloro-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;
- ácido (3S)-3-{4-cloro-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;
- ácido (3R)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico;
- 10 ácido (3S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico;
- ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazol[1,5-a]piridin-7-il)propanoico;
- 15 ácido 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxatiazepan-5-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 20 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 25 ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 30 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico;
- 35 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo;
- 40 ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 45 ácido 3-(3-metoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 50 ácido 3-(3-metoxi-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)propanoico;
- ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 55 ácido 3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 60 ácido 3-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico;
- 65 ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;



- ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico;
- ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;
- 5 ácido 3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 10 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilciclopentanosulfonamido)metil)fenil)propanoico;
- 3-(1,4-di metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetiló;
- 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metiló;
- 15 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-hidroxietiló;
- 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etiló;
- 20 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)etiló;
- 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-morfolinetiló;
- 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(dimetilamino)propiló;
- 25 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-oxotetrahidrofurano-3-ilo;
- pivalato de ((3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoilo)oxi)metiló;
- 3-(1,4-di metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(1H-imidazol-1-il)etiló;
- 30 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(dietilamino)propiló;
- 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 4-(dimetilamino)butiló;
- 35 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropiló;
- 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(pirrolidin-1-il)propiló;
- 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-(dimetilamino)propan-2-ilo;
- 40 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-morfolinpropiló;
- 1,1-dióxido de 2-(5-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-hidroxi)propil)-2-metilbencil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina;
- 45 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de metiló;
- 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de metilpirrolidin-3-ilo;
- 3-(1,4-di metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-metilpiperidin-3-ilo;
- 50 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de ((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metiló;
- 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de pirrolidin-3-ilmetiló;
- 55 3-(1,4-di metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-metilpiperidin-4-ilo;
- ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-1,2,3]triazol-5-il)-5-a]piridin-6-il)propanoico;
- 3-(3-((N-isopropilfenilsulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etiló;
- 60 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 65 ácido 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico;
- ácido 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico;

- ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1 H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;
- ácido 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- 5 ácido 5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- ácido 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- 10 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 15 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 20 ácido 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico;
- 25 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoico;
- ácido 3-(4-cloro-3-[(N-metilmetanosulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;
- 3-[(4-cloro-3-[(N-propilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoato de metilo];
- 30 ácido 3-(4-cloro-3-[(N-propilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(4-cloro-3-[(N-etilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(4-cloro-3-[(N-metilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(4-cloro-3-[(N-metil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamido)metil]fenil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;
- 35 ácido 3-(4-cloro-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil)propanoico;
- ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico; y
- 40 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil)propanoico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 45 ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido (3R)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico; y
- 50 ácido (3S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico;
- 1,1-dióxido de (4R)-2-(5-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-2-metilbencil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina;
- 55 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- 60 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico;
- ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico;

- ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 5 ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 10 ácido 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoico;
- ácido 3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico;
- 15 ácido 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 20 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(otolil)pentanoico;
- ácido 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- 25 ácido 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoico;
- ácido 3-(3-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 30 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico;
- ácido 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoico;
- 35 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(otolil)pentanoico;
- ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 40 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoico;
- ácido 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoico;
- 45 ácido 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 50 ácido 3-(3-(((R)-8-carbamoil-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- 55 ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dioxido-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- 60 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dioxido-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- 65 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoico;

- ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoico;
- 5 ácido 3-(2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2,5]tiadiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico;
- 10 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico;
- 15 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;
- 20 ácido 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- ácido 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;
- 25 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;
- 30 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;
- ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;
- 35 ácido 5-(1-Isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;
- 40 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;
- 45 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico;
- 50 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-9-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico;
- 55 ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((7-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- 60 ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((7-metoxi-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-7-(trifluorometil)-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dioxido-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidrobencof[1,2]tiazepin-2(3H-il)metil)fenil)propanoico;
- 65 ácido 3-(4-ciano-2-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

- ácido 3-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(4-ciano-2-fluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- 5 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencofenil)[1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;
- 10 ácido 3-(3-(((1,1-dioxido-4,5-dihidrobencofenil)[1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;
- ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;
- ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencofenil)[1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico;
- 15 ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(((8-fluoro-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencofenil)[1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)pentanoico;
- ácido 3-(3-(((7-(3-aminopropil)-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencofenil)[1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 20 ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(((4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 25 ácido 3-(3,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)propanoico;
- 30 ácido 3-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(o-tolil)propanoico;
- 35 ácido 3-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 40 ácido 3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-clorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-carbamoi-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- 45 ácido 3-(4-acetilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- Ácido 4-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoi)benzoico;
- 50 ácido 5-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoi)benzoico;
- ácido 3-(1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;
- 55 ácido 3-(1-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoico;
- 60 ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;
- ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 65 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo;

- ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
- 5 ácido 3-(2-metil-1-oxoisindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- ácido 3-(2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;
- 10 ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-etil-1,3-dioxoisindolin-5-il)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;
- 15 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;
- ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;
- 20 ácido 3-(3-(8-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- ácido 3-(3-(8-bromo-4-metil-1,1-dioxido-4,5-dihidrobencof[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;
- 25 ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3a<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2</sup>,11.1<sup>20</sup>,24.0<sup>4</sup>,9.0<sup>17</sup>,21.0<sup>29</sup>,32]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético;
- ácido 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30a<sup>6</sup>-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20.8.1.1<sup>3</sup>,7.1<sup>9</sup>,13.0<sup>12</sup>,16.0<sup>24</sup>,29]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-il}acético;
- 30 ácido 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30a<sup>6</sup>-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20.8.1.1<sup>3</sup>,7.1<sup>9</sup>,13.0<sup>12</sup>,16.0<sup>24</sup>,29]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il}acético;
- ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3a<sup>6</sup>-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24.5.2.1<sup>2</sup>,11.1<sup>20</sup>,24.0<sup>4</sup>,9.0<sup>17</sup>,21.0<sup>29</sup>,32]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acético;
- 35 ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico; y
- ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto que es ácido (S)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 7. Un compuesto que es ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto que es ácido (R)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquier reivindicación anterior para su uso en terapia
10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 50 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 adaptada para administración por inhalación.
12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento de la EPOC.