



Organización y
Gestión CSA Ltd



PCT

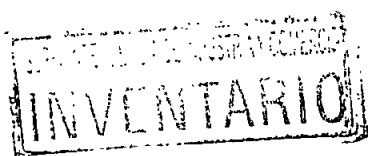
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-74469

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES



SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS DE 1,2,4-OXADIAZOL PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED.

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 ONN. Inglaterra

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ Junio de 2009

P2010/000083

04-07-2010
Vi Excl

7

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOUR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074469- -00000-0000

Fecha: 2010-06-21 17:04 55 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 226

PETITORIO - FORMULA PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000083

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED
Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá D.C. ,
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/067972 Fecha Diciembre 19, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/080730 Fecha Julio 02, 2009

6

Título (54) COMPUESTOS DE 1,2,4-OXADIAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Clasificación Internacional (51) C07D 413/04, C07D 413/14, A61K 31/553, A61P 37/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Diciembre 9, 2007

(31) Número de Solicitud

0725102.8

9

Comprobante de pago No. 10-

Fecha Junio de 2010

10

ANEXOS

2

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No. 06-018.321

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

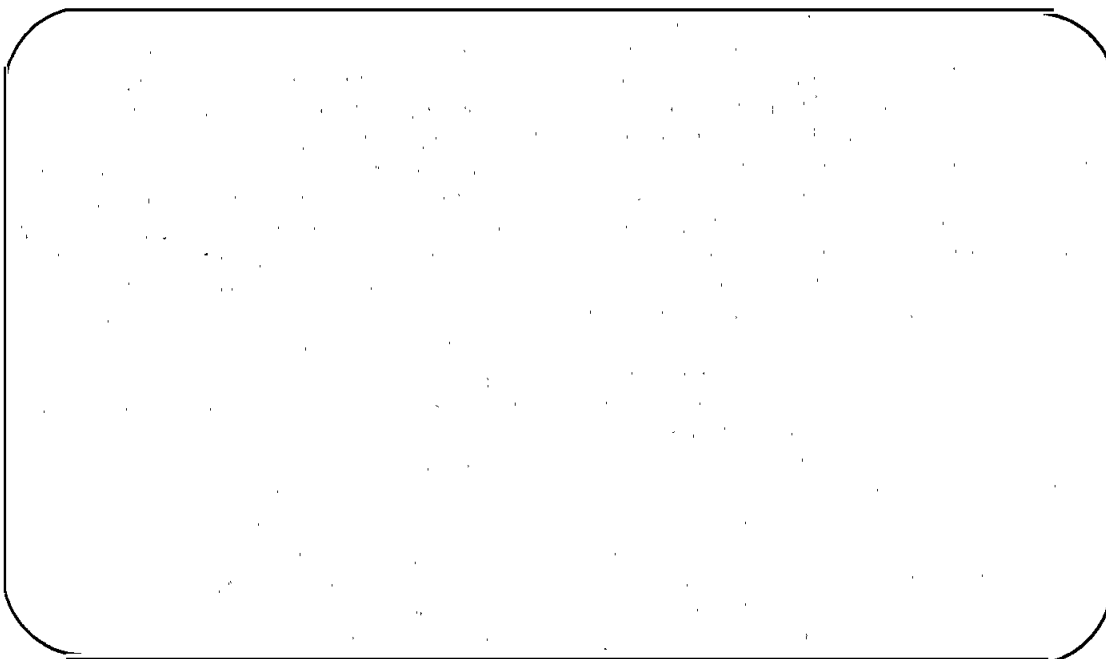
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2008/067972

Jag Paul HEER,
GlaxoSmithkline, New Forntiers
Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

Thomas Daniel HEIGHTMAN,
GlaxoSmithkline, New Forntiers
Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

David Nigel HURST,
GlaxoSmithkline, New Forntiers
Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

Christopher Norbert JOHNSON,
GlaxoSmithkline, New Forntiers
Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

John SKIDMORE,
GlaxoSmithkline, New Forntiers
Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

Ian David WALL,
GlaxoSmithkline, New Forntiers
Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074469- -00000-0000

Fecha: 2010-06-21 17:04:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 226

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174000-2

CIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 49,671
CHA : JUNIO 21 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAEO	BANCO	CUENTA	No. PAEO	FECHA PAEO	Val. PAEO
ARTE PAISSEY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	063754127	174689226	21/06/2010	7,558,000.00

***** CONCEPTO *****

NT, PATENTEIYII	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	554,000.00

IN: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No 2117 del 7 O

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



[Handwritten signature]

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **14 August 2003**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G229474**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Garbrah**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos**

R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana

Maria Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

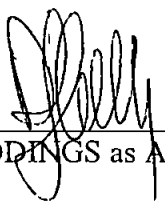
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R.**

Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María

Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 July 2009 (02.07.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/080730 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 413/04 (2006.01) **A61K 31/553** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

(74) Agents: **GRIFFITH, Johanna, Elise et al.**; Glaxo-SmithKline, Corporate Intellectual Property CN925.1, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/067972

(22) International Filing Date:

19 December 2008 (19.12.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0725102.8 21 December 2007 (21.12.2007) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HEER, Jag, Paul** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **HEIGHTMAN, Thomas, Daniel** [GB/GB]; Glaxo-SmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **HURST, David, Nigel** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **JOHNSON, Christopher, Norbert** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **SKIDMORE, John** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **WALL, Ian, David** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

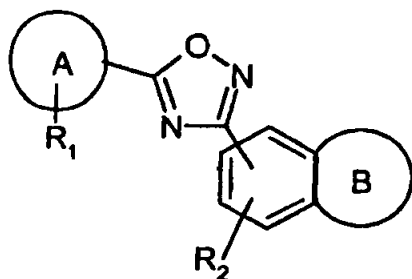
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: 1, 2, 4 -OXADIAZOLE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES



insulin and non-insulin dependant diabetes.

(57) Abstract: The present invention relates to novel oxadiazole derivatives of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof thereof. Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use in the treatment of conditions or disorders which are mediated via the S1 P1 receptor. In particular the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use in the treatment of multiple sclerosis, autoimmune diseases, chronic inflammatory disorders, asthma, inflammatory neuropathies, arthritis, transplantation, Crohn's disease, ulcerative colitis, lupus erythematosus, psoriasis, ischemia-reperfusion injury, solid tumours, and tumour metastasis, diseases associated with angiogenesis, vascular diseases, pain conditions, acute viral diseases, inflammatory bowel conditions,

1, 2, 4 -OXADIAZOLE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT
OF AUTOIMMUNE DISEASES

The present invention relates to novel oxadiazole derivatives having pharmacological activity, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing
5 them and their use in the treatment of various disorders.

Sphingosine 1-phosphate (S1P) is a bioactive lipid mediator formed by the phosphorylation of sphingosine by sphingosine kinases and is found in high levels in the blood. It is produced and secreted by a number of cell types, including those of
10 hematopoietic origin such as platelets and mast cells (Okamoto et al 1998 J Biol Chem 273(42):27104; Sanchez and Hla 2004, J Cell Biochem 92:913). It has a wide range of biological actions, including regulation of cell proliferation, differentiation, motility, vascularisation, and activation of inflammatory cells and platelets (Pyne and Pyne 2000, Biochem J. 349: 385). Five subtypes of S1P responsive receptor have
15 been described, S1P1 (Edg-1), S1P2 (Edg-5), S1P3 (Edg-3), S1P4 (Edg-6), and S1P5 (Edg-8), forming part of the G-protein coupled endothelial differentiation gene family of receptors (Chun et al 2002 Pharmacological Reviews 54:265, Sanchez and Hla 2004 J Cellular Biochemistry, 92:913). These 5 receptors show differential mRNA expression, with S1P1-3 being widely expressed, S1P4 expressed on
20 lymphoid and hematopoietic tissues and S1P5 primarily in brain and to a lower degree in spleen. They signal via different subsets of G proteins to promote a variety of biological responses (Kluk and Hla 2002 Biochem et Biophysica Acta 1582:72, Sanchez and Hla 2004, J Cellular Biochem 92:913).

25 Proposed roles for the S1P1 receptor include lymphocyte trafficking, cytokine induction/suppression and effects on endothelial cells (Rosen and Goetzl 2005 Nat Rev Immunol. 5:560). Agonists of the S1P1 receptor have been used in a number of autoimmune and transplantation animal models, including Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) models of MS, to reduce the severity of the induced disease
30 (Brinkman et al 2003 JBC 277:21453; Fujino et al 2003 J Pharmacol Exp Ther 305:70; Webb et al 2004 J Neuroimmunol 153:108; Rausch et al 2004 J Magn Reson Imaging 20:16). This activity is reported to be mediated by the effect of S1P1 agonists on lymphocyte circulation through the lymph system. Treatment with S1P1 agonists results in the sequestration of lymphocytes within secondary lymphoid
35 organs such as the lymph nodes, inducing a reversible peripheral lymphopenia in animal models (Chiba et al 1998, J Immunology 160:5037, Forrest et al 2004 J

Pharmacol Exp Ther 309:758; Sanna et al 2004 JBC 279:13839). Published data on agonists suggests that compound treatment induces loss of the S1P1 receptor from the cell surface via internalisation (Graler and Goetzl 2004 FASEB J 18:551; Matloubian et al 2004 Nature 427:355; Jo et al 2005 Chem Biol 12:703) and it is this
5 reduction of S1P1 receptor on immune cells which contributes to the reduction of movement of T cells from the lymph nodes back into the blood stream.

S1P1 gene deletion causes embryonic lethality. Experiments to examine the role of the S1P1 receptor in lymphocyte migration and trafficking have included the adoptive
10 transfer of labelled S1P1 deficient T cells into irradiated wild type mice. These cells showed a reduced egress from secondary lymphoid organs (Matloubian et al 2004 Nature 427:355).

S1P1 has also been ascribed a role in endothelial cell junction modulation (Allende et al 2003 102:3665, Blood Singelton et al 2005 FASEB J 19:1646). With respect to
15 this endothelial action, S1P1 agonists have been reported to have an effect on isolated lymph nodes which may be contributing to a role in modulating immune disorders. S1P1 agonists caused a closing of the endothelial stromal 'gates' of lymphatic sinuses which drain the lymph nodes and prevent lymphocyte egress (Wei
20 wt al 2005, Nat. Immunology 6:1228).

The immunosuppressive compound FTY720 (JP11080026-A) has been shown to reduce circulating lymphocytes in animals and man, have disease modulating activity in animal models of immune disorders and reduce remission rates in relapsing
25 remitting Multiple Sclerosis (Brinkman et al 2002 JBC 277:21453, Mandala et al 2002 Science 296:346, Fujino et al 2003 J Pharmacology and Experimental Therapeutics 305:45658, Brinkman et al 2004 American J Transplantation 4:1019, Webb et al 2004 J Neuroimmunology 153:108, Morris et al 2005 EurJ Immunol 35:3570, Chiba 2005 Pharmacology and Therapeutics 108:308, Kahan et al 2003, Transplantation
30 76:1079, Kappos et al 2006 New Eng J Medicine 335:1124). This compound is a prodrug that is phosphorylated in vivo by sphingosine kinases to give a molecule that has agonist activity at the S1P1, S1P3, S1P4 and S1P5 receptors. Clinical studies have demonstrated that treatment with FTY720 results in bradycardia in the first 24 hours of treatment (Kappos et al 2006 New Eng J Medicine 335:1124). The
35 bradycardia is thought to be due to agonism at the S1P3 receptor, based on a number of cell based and animal experiments. These include the use of S1P3 knock-

12

out animals which, unlike wild type mice, do not demonstrate bradycardia following FTY720 administration and the use of S1P1 selective compounds. (Hale et al 2004 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14:3501, Sanna et al 2004 JBC 279:13839, Koyrakh et al 2005 American J Transplantation 5:529)

5

Hence, there is a need for S1P1 receptor agonist compounds with selectivity over S1P3 which might be expected to show a reduced tendency to induce bradycardia.

The following patent applications describe oxadiazole derivatives as S1P1 agonists:
10 WO03/105771, WO05/058848, WO06/047195, WO06/100633, WO06/115188, WO06/131336, WO07/024922 and WO07/116866.

The following patent applications describe tetrahydroisoquinolinyl-oxadiazole derivatives as S1P receptor agonists: WO06/064757, WO06/001463, WO04/113330.

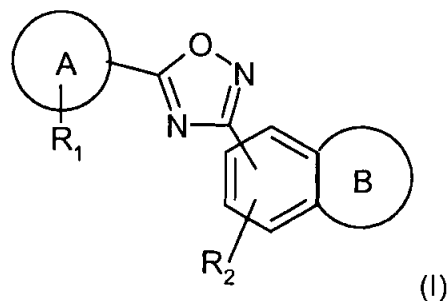
15

WO08/064377 describes benzocycloheptyl analogs having S1P1 receptor activity.

A structurally novel class of compounds has now been found which provides agonists of the S1P1 receptor.

20

The present invention therefore provides compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof thereof:

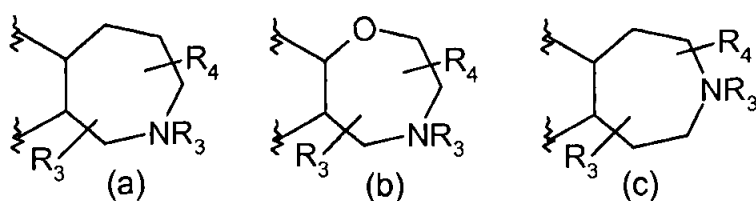


25 A is phenyl or a 5 or 6-membered heteroaryl ring;

R₁ is up to two substituents independently selected from halogen, C₍₁₋₃₎alkoxy, C₍₁₋₃₎fluoroalkyl, cyano, optionally substituted phenyl, C₍₁₋₃₎fluoroalkoxy, C₍₁₋₆₎alkyl and C₍₃₋₆₎cycloalkyl;

R₂ is hydrogen, halogen or C₍₁₋₄₎alkyl;

30 B is a 7 membered saturated ring selected from the following:



R_3 is hydrogen or $C_{(1-3)}$ alkyl optionally substituted by oxygen;

R_4 is $(CH_2)_{1-3}CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H or $(CH_2)_{1-3}CO_2H$.

5

In one embodiment of the invention,

A is phenyl; and/or

R_1 is up to two substituents independently selected from chloro and isopropoxy;
and/or

10 R_2 is hydrogen; and/or

B is (a) or (b); and/or

R_3 is hydrogen; and/or

R_4 is $(CH_2)_2CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H or $(CH_2)_2CO_2H$.

15 In one embodiment of the invention,

A is phenyl or pyridyl;

R_1 is up to two substituents independently selected from chloro, cyano and isopropoxy;

R_2 is hydrogen;

20 B is (a) or (b);

R_3 is hydrogen;

R_4 is $(CH_2)_2CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H or $(CH_2)_{1-3}CO_2H$.

25 In one embodiment A is phenyl or pyridyl. In another embodiment A is phenyl. In another embodiment A is 3,4-disubstituted phenyl.

In one embodiment R_1 is two substituents one of which is $C_{(1-3)}$ alkoxy, the other selected from halogen or cyano. In another embodiment R_1 is two substituents, one of which is isopropoxy and the other is selected from chloro or cyano. In another embodiment R_1 is two substituents selected from chloro, isopropoxy and cyano. In another embodiment R_1 is chloro and isopropoxy. In a further embodiment R_1 is

30

chloro at the 3-position and isopropoxy at the 4-position when A is phenyl or R₁ is
chloro at the 5-position and isopropoxy at the 6-position when A is pyridinyl. In
another embodiment R₁ is isopropoxy and cyano. In a further embodiment R₁ is
cyano at the 3-position and isopropoxy at the 4-position when A is phenyl or R₁ is
5 chloro at the 5-position and isopropoxy at the 6-position when A is pyridinyl.

In one embodiment B is (a) or (b). In another embodiment B is (b).

10 In one embodiment R₂ is hydrogen.

In one embodiment R₃ is hydrogen.

15 In one embodiment R₄ is (CH₂)₂ CONH₂, (CH₂)₁₋₃OH, CO₂H or (CH₂)₁₋₃CO₂H. In
another embodiment (CH₂)₁₋₃CO₂H.

20 The term "alkyl" as a group or part of a group e.g. alkoxy or hydroxyalkyl refers to a
straight or branched alkyl group in all isomeric forms. The term "C₍₁₋₆₎ alkyl" refers to
an alkyl group, as defined above, containing at least 1, and at most 6 carbon atoms
Examples of such alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-
butyl, *sec*-butyl, or *tert*-butyl. Examples of such alkoxy groups include methoxy,
ethoxy, propoxy, *iso*-propoxy, butoxy, *iso*-butoxy, *sec*-butoxy and *tert*-butoxy.

25 Suitable C₍₃₋₆₎cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and
cyclohexyl.

As used herein, the term "halogen" refers to fluorine (F), chlorine (Cl), bromine (Br),
or iodine (I) and the term "halo" refers to the halogen: fluoro (-F), chloro (-Cl),
bromo(-Br) and iodo(-I).

30 The term "heteroaryl" represents an unsaturated ring which comprises one or more
heteroatoms selected from O, N or S. Examples of 5 or 6 membered heteroaryl rings
include pyrrolyl, triazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl,
thiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, furazanyl, furanyl, thienyl, pyridyl,
pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl and triazinyl.

35

In certain of the compounds of formula (I), dependent upon the nature of the substituent there are chiral carbon atoms and therefore compounds of formula (I) may exist as stereoisomers. The invention extends to all optical isomers such as stereoisomeric forms of the compounds of formula (I) including enantiomers, 5 diastereoisomers and mixtures thereof, such as racemates. The different stereoisomeric forms may be separated or resolved one from the other by conventional methods or any given isomer may be obtained by conventional stereoselective or asymmetric syntheses.

10 Certain of the compounds herein can exist in various tautomeric forms and it is to be understood that the invention encompasses all such tautomeric forms.

It is understood that certain compounds of the invention contain both acidic and basic groups and may therefore exist as zwitterions at certain pH values.

15

Suitable compounds of the invention are:

3-[7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-yl]propanamide

20

3-[7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-yl]propanoic acid

25 3-[7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-yl]-1-propanol

[7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-3-yl]methanol

30 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine-3-carboxylic acid

35 [9-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]acetic acid

[9-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]acetic acid

5 [9-(5-{5-Chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]acetic acid

4-[9-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]butanoic acid

10 4-[9-(5-{5-chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]butanoic acid

4-[9-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]butanoic acid

15

3-[7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-3-yl]propanoic acid

20 or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I) include any pharmaceutically acceptable salt, ester or salt of such ester of a compound of formula (I) which, upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I) or an active metabolic or residue thereof.

The compounds of formula (I) can form salts. It will be appreciated that for use in medicine the salts of the compounds of formula (I) should be pharmaceutically acceptable. Suitable pharmaceutically acceptable salts will be apparent to those skilled in the art and include those described in J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, such as acid addition salts formed with inorganic acids e.g. hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric or phosphoric acid; and organic acids e.g. succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, tartaric, benzoic, p-toluenesulfonic, methanesulfonic or naphthalenesulfonic acid. Certain of the compounds of formula (I) may form acid addition salts with one or more equivalents of the acid. The present invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms.

12

Salts may also be prepared from pharmaceutically acceptable bases including inorganic bases and organic bases. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines; substituted amines including naturally occurring substituted amines; and cyclic amines. Particular pharmaceutically acceptable organic bases include arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethyl-morpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tris(hydroxymethyl)aminomethane (TRIS, trometamol) and the like. Salts may also be formed from basic ion exchange resins, for example polyamine resins. When the compound of the present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, ethanedisulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, pantoic, pantothenic, phosphoric, propionic, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid, and the like.

Pharmaceutically acceptable salts may be prepared conventionally by reaction with the appropriate acid or acid derivative. Pharmaceutically acceptable salts with bases may be prepared conventionally by reaction with the appropriate inorganic or organic base.

The compounds of formula (I) may be prepared in crystalline or non-crystalline form, and, if crystalline, may optionally be hydrated or solvated. This invention includes within its scope stoichiometric hydrates or solvates as well as compounds containing variable amounts of water and/or solvent.

Included within the scope of the invention are all salts, solvates, hydrates, complexes, polymorphs, prodrugs, radiolabelled derivatives, stereoisomers and optical isomers of the compounds of formula (I).

In a further aspect, this invention provides processes for the preparation of a compound of formula (I).

5 The potencies and efficacies of the compounds of this invention for the S1P1 receptor can be determined by GTPγS assay performed on the human cloned receptor as described herein. Compounds of formula (I) have demonstrated agonist activity at the S1P1 receptor, using functional assays described herein.

10 Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are therefore of use in the treatment of conditions or disorders which are mediated via the S1P1 receptor. In particular the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use in the treatment of multiple sclerosis, autoimmune diseases, chronic inflammatory disorders, asthma, inflammatory neuropathies, arthritis, transplantation, Crohn's disease, ulcerative colitis, lupus erythematosus, psoriasis, ischemia-reperfusion injury, solid tumours, and tumour metastasis, diseases associated with angiogenesis, vascular diseases, pain conditions, acute viral diseases, inflammatory bowel conditions, insulin and non-insulin dependant diabetes (herein after referred to as the "Disorders of the Invention").

20 Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are therefore of use in the treatment of lupus erythematosus.

25 Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are therefore of use in the treatment of psoriasis.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are therefore of use in the treatment of multiple sclerosis.

30 It is to be understood that "treatment" as used herein includes prophylaxis as well as alleviation of established symptoms.

35 Thus the invention also provides compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, for use as therapeutic substances, in particular in the treatment of the conditions or disorders mediated via the S1P1 receptor. In particular the invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable

19

salt thereof for use as a therapeutic substance in the treatment of multiple sclerosis, autoimmune diseases, chronic inflammatory disorders, asthma, inflammatory neuropathies, arthritis, transplantation, Crohn's disease, ulcerative colitis, lupus erythematosus, psoriasis, ischemia-reperfusion injury, solid tumours, and tumour metastasis, diseases associated with angiogenesis, vascular diseases, pain conditions, acute viral diseases, inflammatory bowel conditions, insulin and non-insulin dependant diabetes.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use as therapeutic substances in the treatment of lupus erythematosus.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use as therapeutic substances in the treatment of psoriasis.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use as therapeutic substances in the treatment of multiple sclerosis.

The invention further provides a method of treatment of conditions or disorders in mammals including humans which can be mediated via the S1P1 receptor, which comprises administering to the sufferer a therapeutically safe and effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In particular the invention provides a method of treatment of multiple sclerosis, autoimmune diseases, chronic inflammatory disorders, asthma, inflammatory neuropathies, arthritis, transplantation, Crohn's disease, ulcerative colitis, lupus erythematosus, psoriasis, ischemia-reperfusion injury, solid tumours, and tumour metastasis, diseases associated with angiogenesis, vascular diseases, pain conditions, acute viral diseases, inflammatory bowel conditions, insulin and non-insulin dependant diabetes, which comprises administering to the sufferer a therapeutically safe and effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention provides a method of treatment of lupus erythematosus, which comprises administering to the sufferer a therapeutically safe and effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention provides a method of treatment of psoriasis, which comprises administering to the sufferer a therapeutically safe and effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 The invention provides a method of treatment of multiple sclerosis, which comprises administering to the sufferer a therapeutically safe and effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 In another aspect, the invention provides for the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment of the conditions or disorders mediated via the S1P1 receptor.

In particular the invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of multiple sclerosis, autoimmune diseases, chronic inflammatory disorders, asthma, inflammatory neuropathies, arthritis, transplantation, Crohn's disease, ulcerative colitis, lupus erythematosus, psoriasis, ischemia-reperfusion injury, solid tumours, and tumour metastasis, diseases associated with angiogenesis, vascular diseases, pain conditions, acute viral diseases, inflammatory bowel conditions, insulin and non-insulin dependant diabetes.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of lupus erythematosus.

- 25 Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of psoriasis.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of multiple sclerosis.

30

In order to use the compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof in therapy, they will normally be formulated into a pharmaceutical composition in accordance with standard pharmaceutical practice. The present invention also provides a pharmaceutical composition, which comprises a compound

35

of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

5 In a further aspect, the present invention provides a process for preparing a pharmaceutical composition, the process comprising mixing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

10 A pharmaceutical composition of the invention, which may be prepared by admixture, suitably at ambient temperature and atmospheric pressure, is usually adapted for oral, parenteral or rectal administration and, as such, may be in the form of tablets, capsules, oral liquid preparations, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders, injectable or infusible solutions or suspensions or suppositories. Orally administrable compositions are generally preferred.

15 Tablets and capsules for oral administration may be in unit dose form, and may contain conventional excipients, such as binding agents (e.g. pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g. lactose, microcrystalline cellulose or calcium hydrogen phosphate); tableting lubricants (e.g. 20 magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g. potato starch or sodium starch glycollate); and acceptable wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice.

25 Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspension, solutions, emulsions, syrups or elixirs, or may be in the form of a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents (e.g. sorbitol syrup, cellulose derivatives or hydrogenated edible fats), emulsifying agents (e.g. lecithin or acacia), non-aqueous vehicles (which may include edible oils e.g. 30 almond oil, oily esters, ethyl alcohol or fractionated vegetable oils), preservatives (e.g. methyl or propyl-p-hydroxybenzoates or sorbic acid), and, if desired, conventional flavourings or colorants, buffer salts and sweetening agents as appropriate. Preparations for oral administration may be suitably formulated to give controlled release of the active compound.

35

22

For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilising a compound of the invention or pharmaceutically acceptable salts thereof and a sterile vehicle. Formulations for injection may be presented in unit dosage form e.g. in ampoules or in multi-dose, utilising a compound of the invention or pharmaceutically acceptable derivatives thereof and a sterile vehicle, optionally with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water, before use. The compound, depending on the vehicle and concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle. In preparing solutions, the compound can be dissolved for injection and filter sterilised before filling into a suitable vial or ampoule and sealing. Advantageously, adjuvants such as a local anaesthetic, preservatives and buffering agents are dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner, except that the compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved, and sterilisation cannot be accomplished by filtration. The compound can be sterilised by exposure to ethylene oxide before suspension in a sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

Lotions may be formulated with an aqueous or oily base and will in general also contain one or more emulsifying agents, stabilising agents, dispersing agents, suspending agents, thickening agents, or colouring agents. Drops may be formulated with an aqueous or non-aqueous base also comprising one or more dispersing agents, stabilising agents, solubilising agents or suspending agents. They may also contain a preservative.

The compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

The compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by

23

intramuscular injection. Thus, for example, the compounds of the invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

5

For intranasal administration, the compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, may be formulated as solutions for administration via a suitable metered or unitary dose device or alternatively as a powder mix with a suitable carrier for administration using a suitable delivery device. Thus compounds

10 of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof may be formulated for oral, buccal, parenteral, topical (including ophthalmic and nasal), depot or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation (either through the mouth or nose).

15 The compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof may be formulated for topical administration in the form of ointments, creams, gels, lotions, pessaries, aerosols or drops (e.g. eye, ear or nose drops). Ointments and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the addition of suitable thickening and/or gelling agents. Ointments for administration to the eye may

20 be manufactured in a sterile manner using sterilised components.

The composition may contain from 0.1% to 99% by weight, preferably from 10 to 60% by weight, of the active material, depending on the method of administration. The dose of the compound used in the treatment of the aforementioned disorders will

25 vary in the usual way with the seriousness of the disorders, the weight of the sufferer, and other similar factors. However, as a general guide suitable unit doses may be 0.05 to 1000 mg, 1.0 to 500mg or 1.0 to 200 mg and such unit doses may be administered more than once a day, for example two or three times a day.

30 Compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof may be used in combination preparations, in combination with other active ingredients. For example, the compounds of the invention may be used in combination with cyclosporin A, methotrexate, steroids, rapamycin, proinflammatory cytokine inhibitors, immunomodulators including biologicals or other therapeutically active

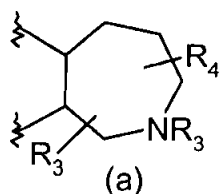
35 compounds.

The subject invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in formulas I and following, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I and ^{125}I .

Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable saltss of said compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention. Isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H , ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. ^{11}C and ^{18}F isotopes are particularly useful in PET (positron emission tomography), and ^{125}I isotopes are particularly useful in SPECT (single photon emission computerized tomography), all useful in brain imaging. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula (I) and following of this invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

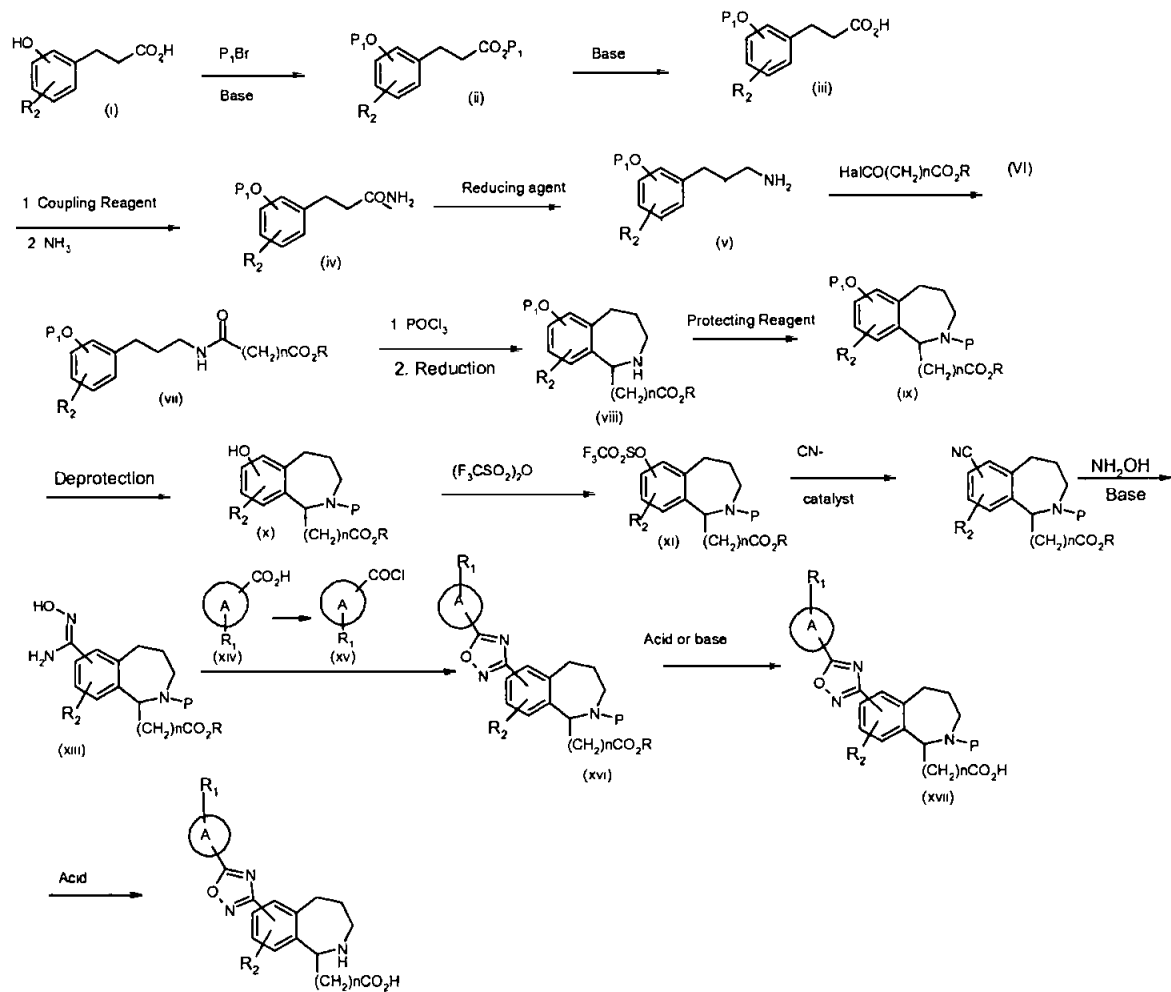
In a further aspect, this invention provides processes for preparation of a compound of formula (I).

One route which may be used to prepare compounds of formula (I) when B is



is illustrated in Scheme 1 wherein R₁, R₂ and A are as defined for formula (1) above and the side chain R₄ is located in the 1-position, where n is 1-3, R₂ is hydrogen or C₍₁₋₄₎alkyl, R₃ is hydrogen, R is alkyl (eg. ethyl), hal is chloro, bromo or iodo and P, P₁ are protecting groups,

Scheme 1



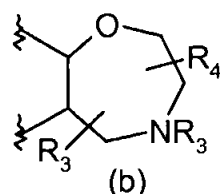
- 5 Compounds of formula (i) which are commercially available (e.g. Fluorochem), may be converted into compounds of formula (ii), where for example, P₁ is a protecting group such as benzyl, by treatment with an alkylating agent such as benzyl bromide in the presence of a base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as DMF.
- 10 Compounds of formula (ii) may be converted into compounds of formula (iii) by hydrolysis using an appropriate base such as aqueous sodium hydroxide in a suitable solvent such as ethanol at an elevated temperature such as 80 °C.
- 15 Compounds of formula (iii) may be converted to compounds of formula (iv), by conventional means such as treatment with a suitable amide coupling agent such as ethyl chloroformate followed by reaction with ammonia at reduced temperature such as -10°C and in an appropriate solvent such as THF. Compounds of formula (iv) may be converted into compounds of formula (v) by treatment with an appropriate reducing agent such as lithium aluminium hydride at a low temperature such as

below 15°C, in a solvent such as THF, then elevating the temperature for example to 80 °C. Compounds of formula (v) may be converted into compounds of formula (vii) by treatment with an appropriate acyl halide (vi) in the presence of a base such as triethylamine in a solvent such as dichloromethane. The acylating agents (vi) are typically commercially available or may be prepared using standard methods. Compounds of formula (viii) may be converted into compounds of formula (viii) by, for example, treatment with phosphorus oxychloride in a solvent such as acetonitrile at an elevated temperature such as at reflux followed by reduction using a suitable reducing agent such as sodium borohydride in a suitable solvent such as methanol added at a low temperature such as 0°C and warming to room temperature. Compounds of formula (viii) may be converted to a protected derivative (ix), where P represents a suitable protecting group such as t-butyloxy carbonyl (BOC), for example by treatment with bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate in the presence of a base such as triethylamine in a suitable solvent such as dichloromethane (DCM). Compounds of formula (ix) where P₁ represents a protecting group such as benzyl may be de-protected to give compounds of formula (x) for example by hydrogenolysis using a suitable catalyst such as palladium. Compounds of formula (x) may be converted into compounds of formula (xi) by treatment with a suitable reagent such as trifluoromethanesulphonic anhydride using a suitable base such as pyridine. Compounds of formula (xi) may be converted into compounds of formula (xii) by treatment with a suitable cyanide source such as zinc cyanide in the presence of a catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) in a suitable solvent such as dimethylformamide (DMF) at an elevated temperature such as 80 °C. Compounds of formula (xii) may be converted into compounds of formula (xiii) by treatment with hydroxylamine hydrochloride and an appropriate base, such as sodium bicarbonate, in a solvent such as methanol or ethanol at an elevated temperature such as 60 °C. Compounds of formula (xiii) may be converted into compounds of formula (xvi) by treatment with a carboxylic acid chloride of formula (xv) in the presence of a base such as triethylamine in a suitable solvent such as DMF. Such reactions are typically stirred for a period of time at room temperature, then at elevated temperatures, such as 120 °C. Acid chlorides of formula (xv) are either commercially available or may be prepared from the corresponding acid (xiv) by conventional means. Alternatively Compounds of formula (xiii) may be converted into compounds of formula (xvi) by treatment with a carboxylic acid of formula (xiv) in the presence of a suitable amide coupling agent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDAC) 1-

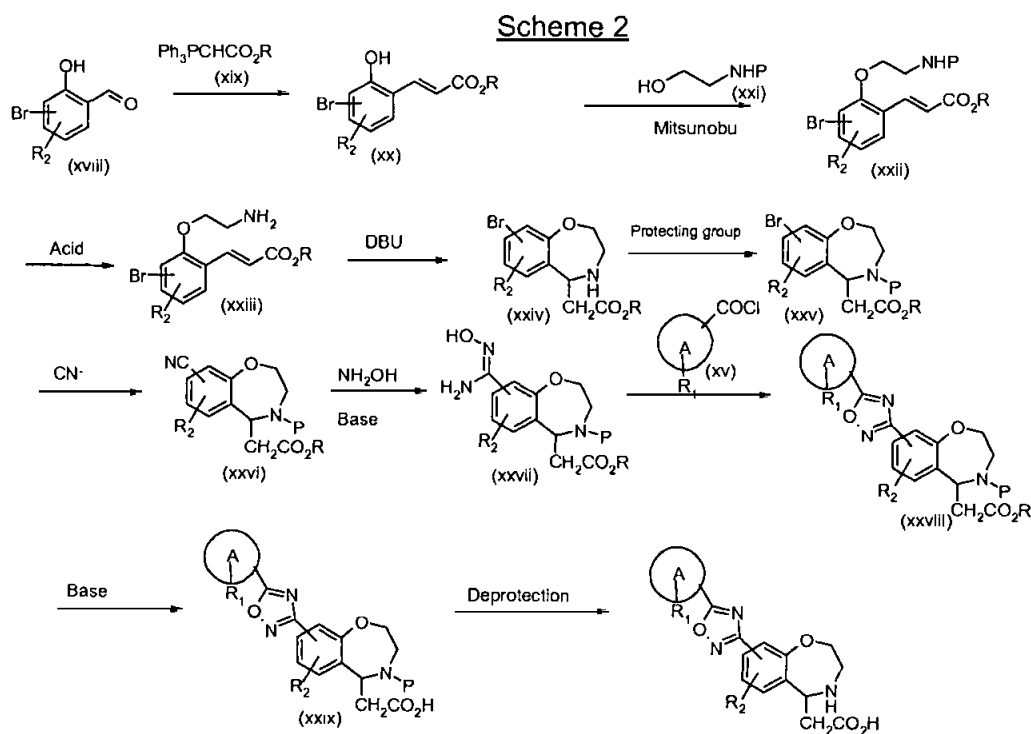
hydroxybenzotriazole (HOBt) in a suitable solvent such as DMF. Such reactions are typically carried out at elevated temperature, such as 50-80 °C. Typically, the acid (xiv), EDAC and HOBt are stirred for a period of time at room temperature prior to addition of the compound of formula (xiii). Compounds of formula (xvi) may be converted into compounds of formula (xvii) by treatment with a base such as aqueous sodium hydroxide in an alcoholic solvent such as ethanol or methanol. Compounds of formula (xvii) where P represents a suitable protecting group such as t-butyloxy carbonyl (BOC), may be converted into certain compounds of formula (I) by treatment with a suitable acid, typically trifluoroacetic acid or hydrochloric acid.

10

One route which may be used to prepare compounds of formula (I) wherein B is



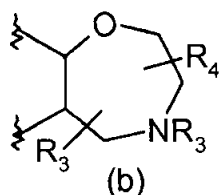
is illustrated in Scheme 2 wherein R₁, R₂ and A are as defined for formula (I) and the side chain R₄ is located in the 5-position of the benzoxazepine ring, R₃ is hydrogen, R₄ is (CH₂)₂CO₂H, R is alkyl (e.g. methyl) and P is a protecting group.



20

Compounds of formula (xviii) which are commercially available (e.g. Aldrich), may be converted into compounds of formula (xx), for example by treatment with a Wittig reagent (xix) such as (carbethoxymethylene)triphenylphosphorane in a suitable solvent such as dichloromethane. Compounds of formula (xx) may be converted into compounds of formula (xxii) by treatment with a suitable N-protected (such as Boc) ethanolamine (xxi) under Mitsunobu conditions using, for example diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) and triphenylphosphine in a suitable solvent such as THF. Compounds of formula (xxii) where P represents a suitable protecting group such as t-butyloxy carbonyl (BOC), may be converted into compounds of formula (xxiii) by treatment with an acid, typically trifluoroacetic acid or hydrochloric acid. Compounds of formula (xxiii) may be converted into compounds of formula (xxiv) by treatment with a suitable reagent such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) in a suitable solvent such as THF. Compounds of formula (xxiv) may be converted into a suitable N-protected derivative (xxv) where P represents a suitable protecting group such as t-butyloxy carbonyl (BOC), for example by treatment with bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate in the presence of a base such as triethylamine in a suitable solvent such as dichloromethane (DCM). Compounds of formula (xxv) may be converted into compounds of formula (xxvi) by treatment with a suitable cyanide source such as zinc cyanide in the presence of a catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) in a suitable solvent such as dimethylformamide (DMF) at an elevated temperature such as 80 °C. Compounds of formula (xxvi) may be converted into compounds of formula (xxvii) by treatment with hydroxylamine hydrochloride as for conversion (xii) to (xiii) in Scheme 1. Compounds of formula (xxvii) may be converted into compounds of formula (xxviii) by treatment with a carboxylic acid chloride of formula (xv) as described for conversion (xiii) to (xvi) in Scheme 1. Compounds of formula (xxviii) may be converted into compounds of formula (xxix) by treatment with a base such as aqueous sodium hydroxide in an alcoholic solvent such as ethanol or methanol. Compounds of formula (xxix) where P is BOC may be converted into certain compounds of formula (I) by treatment with acid, typically trifluoroacetic acid or hydrochloric acid as described in Scheme 1.

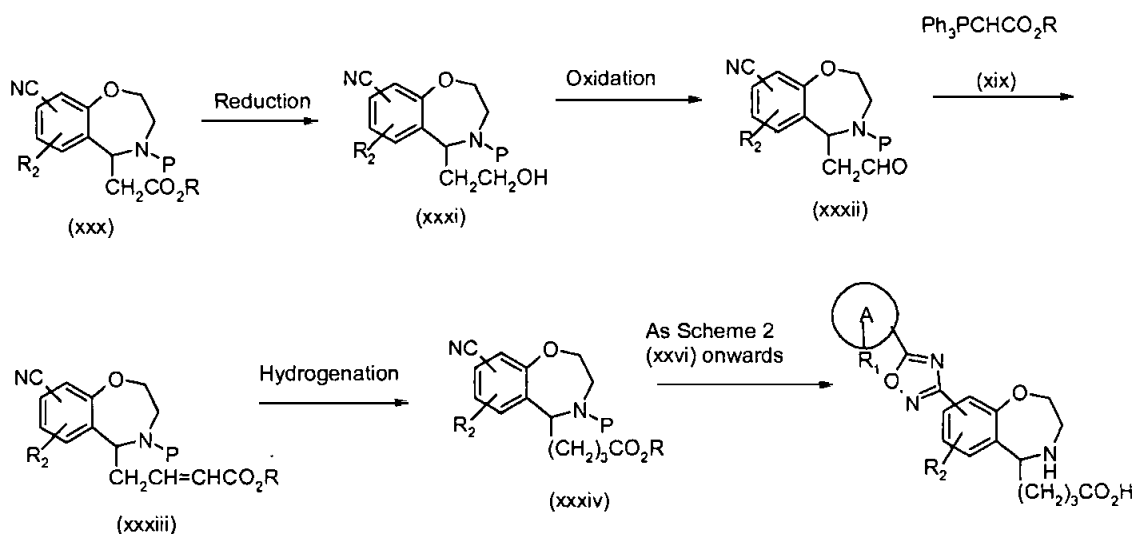
One route which may be used to prepare compounds of formula (I) wherein B is



is illustrated in Scheme 3 wherein R_1 , R_2 and A are as defined for formula (I), and the side chain R_4 is located in the 5-position of the benzoxazepine ring, R_3 is hydrogen and R_4 is $(CH_2)_3CO_2H$, R is alkyl (e.g. methyl) and P is protecting group.

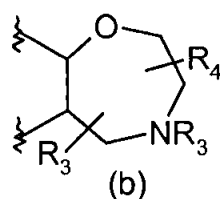
5

Scheme 3



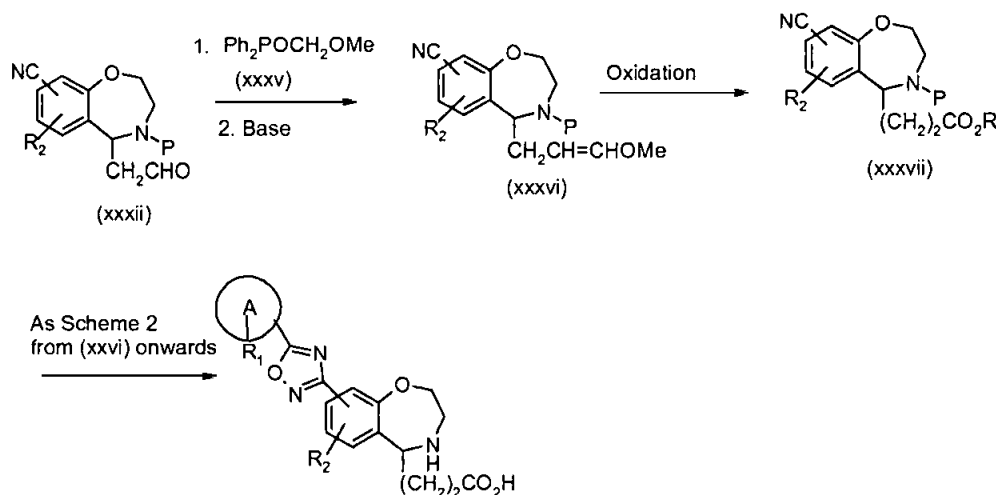
- 10 Compounds of formula (xxx) where R_2 is hydrogen and R is alkyl (e.g. ethyl) and P is a Protecting group (e.g. BOC), may be converted into compounds of formula (xxxi) using a suitable reducing agent such as lithium borohydride in a suitable solvent such as methanol. Compounds of formula (xxxi) may be converted into compounds of formula (xxxii) by oxidation using suitable methods such as Swern oxidation.
- 15 Compounds of formula (xxxii) may be converted into compounds of formula (xxxiii) for example by treatment with a Wittig reagent (xix) such as (carbethoxymethylene)triphenylphosphorane in a suitable solvent such as dichloromethane. Compounds of formula (xxxiii) may be converted into compounds of formula (xxxiv) by hydrogenation using a suitable catalyst such as palladium.
- 20 Compounds of formula (xxxiv) may be converted into compounds of formula (xxxv) using the methods described for the conversion of compounds of formula (xxvi) to certain compounds of formula (I) in Scheme 2.

One route which may be used to prepare compounds of formula (I) wherein B is



- is illustrated in Scheme 4 wherein R_1 , R_2 and A are as defined for formula (I) and the side chain R_4 is located in the 5-position of the benzoxazepine ring and is
- 5 $(CH_2)_2CO_2H$, R_3 is hydrogen, R is alkyl (e.g. methyl) and P is a protecting group.

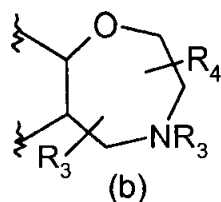
Scheme 4



- 10 Compounds of formula (xxxii) may be converted into compounds of formula (xxxvi) for example by treatment with a suitable reagent such as a methoxymethyl diphenyl phosphine oxide (xxxv) in the presence of a suitable base such as lithium diisopropylamide (LDA) in a suitable solvent such as THF, followed optionally by the addition of a base such as sodium hydride. Compounds of formula (xxxvi) may be
- 15 converted into compounds of formula (xxxvii) by oxidation using suitable methods such as pyridinium chlorochromate (PCC) in a suitable solvent such as dichloromethane. Compounds of formula (xxxvii) may be converted into compounds of formula (I) using the methods described for the conversion of compounds of formula (xxvi) to certain compounds of formula (I) in Scheme 2.

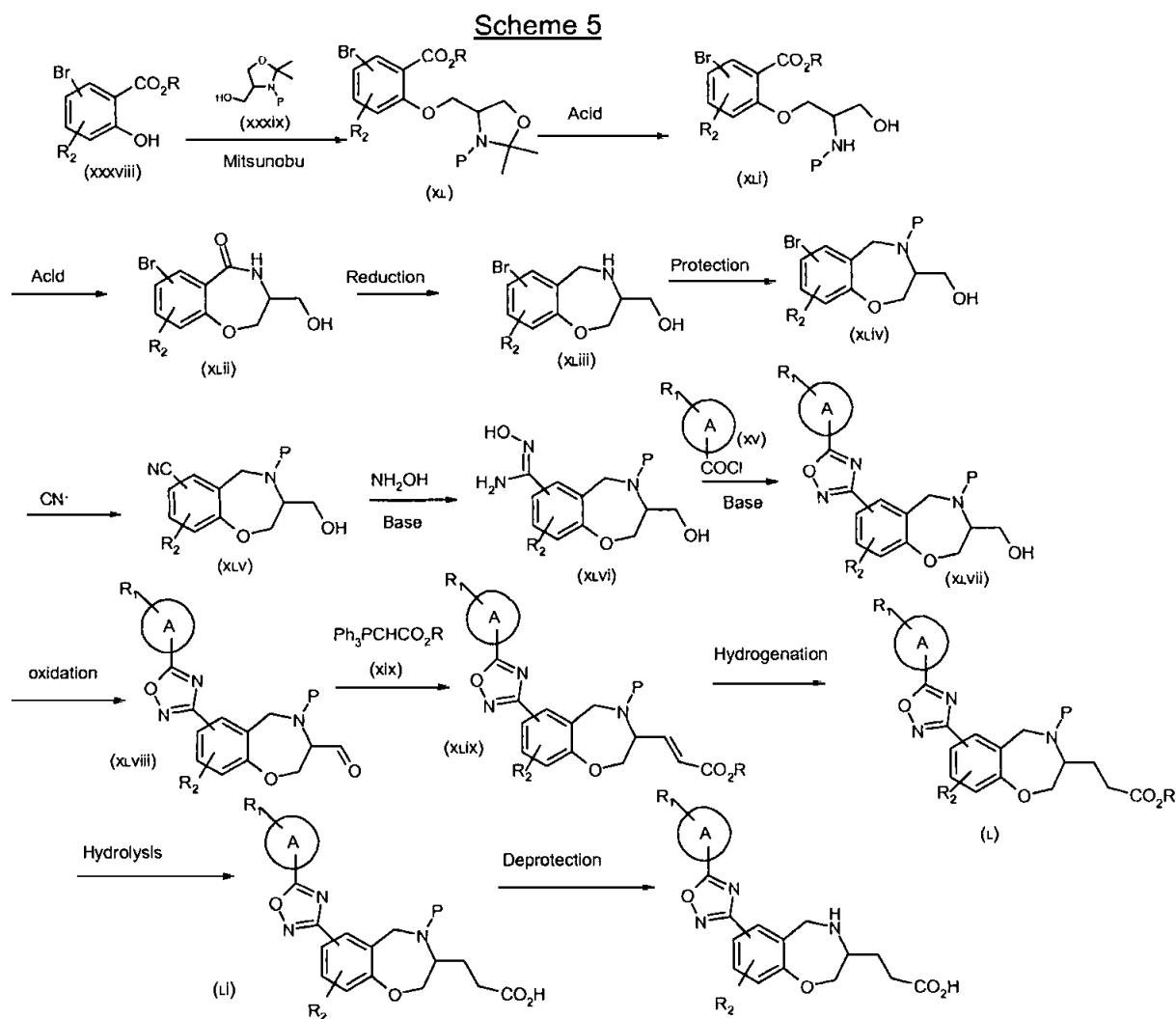
20

One route which may be used to prepare compounds of formula (I) wherein B is



is illustrated in Scheme 5 wherein R_1 , R_2 and A are as defined for formula (I) and the side chain R_4 is located in the 3-position of the benzoxazepine ring and is $(CH_2)_2CO_2H$, R_3 is hydrogen, R is alkyl (e.g. methyl) and P is a protecting group.

5



10

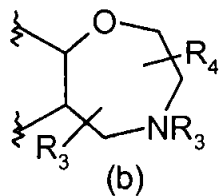
The commercially available compounds (e.g. Aldrich where $R=\text{Me}$) of formula (xxxviii) may be converted into compounds of formula (xL) by treatment with compounds of formula (xxxix) where P is a suitable protecting group such as *t*-butoxy carbonyl (BOC) [which may be prepared using, for example the method

described in Journal of Organic Chemistry (1987), 52(12), 2361-4], under Mitsunobu conditions using, for example diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) and triphenylphosphine in a suitable solvent such as toluene. Compounds of formula (xL) where P represents a suitable protecting group such as t-butyloxy carbonyl (BOC),
5 may be converted into compounds of formula (xLi) by treatment with an acid, typically 4-toluenesulphonic acid in a suitable solvent such as methanol. Compounds of formula (xLi) may be converted into compounds of formula (xLii) by, for example, treatment with an appropriate acid such as trifluoroacetic acid at room temperature, then heated at reflux in the presence of a suitable base such as triethylamine and a
10 suitable solvent such as toluene. Compounds of formula (xLii) may be converted into compounds of formula (xLiii) by treatment with an appropriate reducing agent such as borane-THF complex in a suitable solvent such as THF at a suitable temperature such as at reflux. Compounds of formula (xLiii) may be converted to a protected derivative (xLiv), where P represents a suitable protecting group such as t-butyloxy
15 carbonyl (BOC), for example by treatment with bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate in the presence of a base such as triethylamine in a suitable solvent such as dichloromethane (DCM). Compounds of formula (xLiv) may be converted into compounds of formula (xLv) by treatment with a suitable cyanide source such as zinc cyanide in the presence of a catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium
20 (0) in a suitable solvent such as dimethylformamide (DMF) at an elevated temperature such as 80 °C. Compounds of formula (xLv) may be converted into compounds of formula (xLvi) by treatment with hydroxylamine hydrochloride and an appropriate base, such as sodium bicarbonate, in a solvent such as methanol or ethanol at an elevated temperature such as 60 °C
25 Compounds of formula (xLvi) may be converted into compounds of formula (xLvii) by treatment with a carboxylic acid chloride of formula (xv) as described in Scheme 1 for conversion of compounds of formula (xiii) to compounds of formula (xvi). Compounds of formula (xLvii) may be converted into compounds of formula (xLviii) by oxidation with a suitable oxidising agent such as Dess-Martin periodinone in a suitable solvent
30 such as dichloromethane. Compounds of formula (xLviii) may be converted into compounds of formula (xLix), for example by treatment with a Wittig reagent (xix) such as (carbethoxymethylene)triphenylphosphorane in a suitable solvent such as dichloromethane. Compounds of formula (xLix) may be converted into compounds of formula (L) by hydrogenation using a suitable catalyst such as palladium in a suitable
35 solvent such as ethanol. Compounds of formula (L) may be converted into compounds of formula (Li) by treatment with a base such as aqueous sodium

hydroxide in an alcoholic solvent such as ethanol or methanol. Compounds of formula (Li) where, for example P is BOC may be converted into certain compounds of formula (I) by treatment with acid, typically trifluoroacetic acid or hydrochloric acid as described in Scheme 1.

5

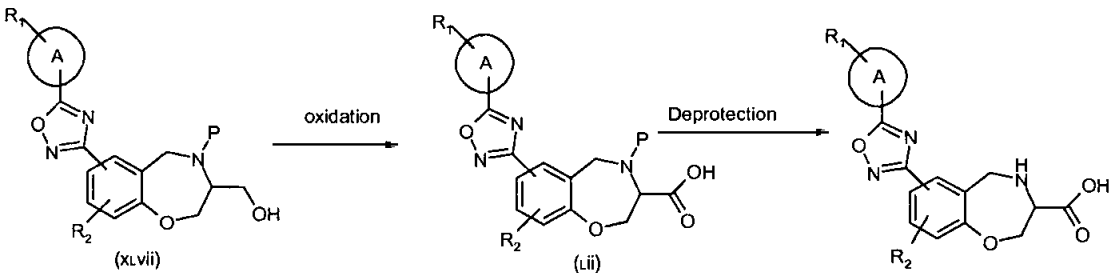
One route which may be used to prepare compounds of formula (I) wherein B is



is illustrated in Scheme 6 wherein R₁, R₂ and A are as defined for formula (I) above, and the side chain R₄ is located in the 3-position of the benzoxazepine ring and is represented by CO₂H, R₃ is hydrogen, and P is a protecting group.

10

Scheme 6



15

Compounds of formula (xlvii) may be converted into compounds of formula (Lii) by oxidation with a suitable oxidising agent such as chromium trioxide in sulphuric acid in a suitable solvent such as acetone. Compounds of formula (Lii) where, for example P is BOC may be converted into certain compounds of formula (I) by treatment with a suitable acid, typically trifluoroacetic acid or hydrochloric acid.

20

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

25

The following Preparations and Examples illustrate the preparation of compounds of the invention.

Abbreviations:

	g –	grams
	mg –	milligrams
5	ml –	millilitres
	ul –	microlitres
	MeCN –	acetonitrile
	MeOH –	methanol
	EtOH –	ethanol
10	Et ₂ O –	diethyl ether
	EtOAc –	ethyl acetate
	DCM –	dichloromethane
	DIAD –	diisopropyl azodicarboxylate
	DME –	1,2-bis(methyloxy)ethane
15	DMF –	<i>N,N</i> -dimethylformamide
	DMSO –	dimethylsulphoxide
	EDAC –	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimide hydrochloride
	EDC –	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimide hydrochloride
	EDCI –	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimide hydrochloride
20	HOBT/HOBt –	Hydroxybenzotriazole
	IPA –	isopropylalcohol
	NCS –	<i>N</i> -chlorosuccinimide
	PyBOP –	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
	THF –	tetrahydrofuran
25	dba –	dibenzylidene acetone
	RT –	room temperature
	°C –	degrees Celsius
	M –	Molar
	H –	proton
30	s –	singlet
	d –	doublet
	t –	triplet
	q –	quartet
	MHz –	megahertz
35	MeOD –	deuterated methanol
	LCMS –	Liquid Chromatography Mass Spectrometry

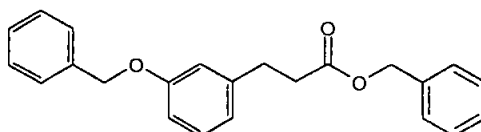
- LC/MS – Liquid Chromatography Mass Spectrometry
MS – mass spectrometry
ES – Electrospray
MH⁺ – mass ion + H⁺
5 MDAP – mass directed automated preparative liquid chromatography.
sat. – saturated

General chemistry section

- 10 The methods described below are given for illustrative purposes, intermediates in the preparation of the examples may not necessarily have been prepared from the specific batches described.

Preparation 1

- 15 **Phenylmethyl 3-{3-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}propanoate**

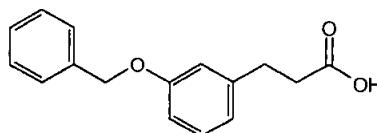


- A mixture of 3-(3-hydroxyphenyl)propanoic acid (Fluorochem, 12.46 g, 75 mmol), potassium carbonate (31.1 g, 225 mmol), and benzyl bromide (18.7 ml, 158 mmol) in DMF (120 ml) was stirred at 65 °C for 16 h. The mixture was cooled to room
20 temperature, diluted with ether (200 ml) and water (400 ml) and the aq re-extracted with ether (100 ml). The combined organics were washed with water (3 x 100 ml), dried (magnesium sulphate) and evaporated to give an almost colourless oil (26.5 g) which was used without purification. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.68 (2H, t), 2.94 (2H, t), 5.01 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.78-6.82 (3H, m), 7.17-7.43 (11H, m).

25

Preparation 2

3-{3-[(Phenylmethyl)oxy]phenyl}propanoic acid



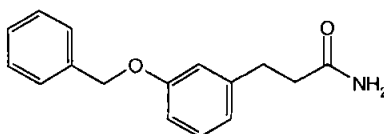
- A mixture of phenylmethyl 3-{3-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}propanoate (26.5 g, 76
30 mmol) and 2M aq sodium hydroxide (115 ml, 229 mmol) in ethanol (250 ml) was stirred at 60 °C for 30 min then the ethanol evaporated. The residue was diluted with

water (200 ml) and extracted with ether (2 x 150 ml). The aq phase was acidified with 2M aq HCl and extracted with ether (250ml and 100ml) then the combined ether extracts were dried (magnesium sulphate) and evaporated to give a white solid (19.6 g). m/z (ES-) 255 [M-H]⁻.

5

Preparation 3

3-{3-[(Phenylmethyl)oxy]phenyl}propanamide

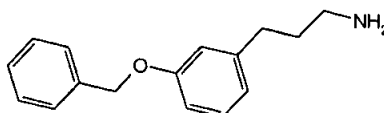


Ethyl chloroformate (8.08 ml, 84 mmol) was added dropwise to a solution of 3-{3-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}propanoic acid (19.6 g, 76 mmol) and triethylamine (11.7 ml, 84 mmol) in THF (250 ml) at -10 °C producing a white suspension. The mixture was stirred at -10 °C for 15 min then ammonia (120 ml, 1830 mmol) was added in one portion and allowed to warm to room temperature over 2 h. The THF was evaporated off and the aqueous suspension extracted with DCM (200 ml and 2 x 50 ml). The combined organics were dried (magnesium sulphate), evaporated, suspended in ether and filtered off to give a white solid (16.2 g). m/z (ES+) 256 [M+H]⁺.

15

Preparation 4

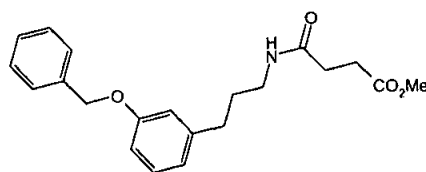
3-{3-[(Phenylmethyl)oxy]phenyl}propyl)amine



A solution of 3-{3-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}propanamide (16.13 g, 63.2 mmol) in THF (350 ml) was added over 15 min to a stirred solution of LiAlH₄ (1M solution in THF, 126 ml, 126 mmol) under argon with cooling in an ice bath. The mixture was then stirred at 65 °C for 2 h, before being cooled to 0 °C and quenched by careful addition of water (4.8 ml), 15% aq sodium hydroxide (4.8 ml) and water (14.4 ml) all with ice cooling. The mixture was filtered, evaporated, re-dissolved in DCM (200 ml), then washed with water (100 ml), dried (magnesium sulphate) and evaporated to give a waxy solid. This was partitioned between ethyl acetate (200 ml) and 2M aq sodium hydroxide (150 ml), then filtered and separated. The organic phase was dried (magnesium sulphate) and evaporated to give a colourless oil (14.1 g). m/z (ES+) 242 [M+H]⁺.

25

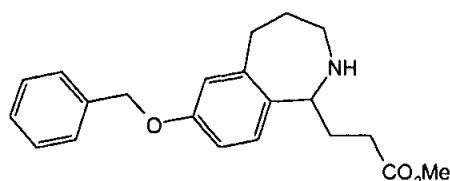
30

Preparation 5**Methyl 4-oxo-4-[(3-{3-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}propyl)amino]butanoate**

- 5 Methyl 4-chloro-4-oxobutanoate (1.58 g, 10.5 mmol) was added dropwise to a stirred solution of (3-{3-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}propyl)amine (2.41 g, 9.99 mmol) and triethylamine (1.53 ml, 11.0 mmol) in DCM (30 ml) with ice bath cooling. The mixture was stirred for 30 min then washed with 2M aq hydrochloric acid (30 ml), dried (magnesium sulphate), evaporated and purified by flash chromatography (ethyl acetate/iso-hexane, 1:1) to give a gum which crystallised on scratching (1.91 g). m/z (ES+) 356 [M+H]⁺.
- 10

Preparation 6**Methyl 3-{7-[(phenylmethyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-yl}propanoate**

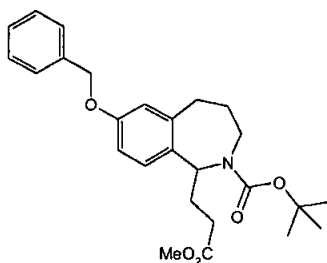
15



- A solution of methyl 4-oxo-4-[(3-{3-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}propyl)amino]butanoate (10.4 g, 29.3 mmol) and phosphorus oxychloride (8.95 ml, 96 mmol) in MeCN (250 ml) was stirred at reflux under argon for 2.5 hours then cooled and evaporated. The residue was dissolved in methanol (150 ml), cooled to 0 °C then sodium borohydride (7.65 g, 202 mmol) was added in portions over 25 min and the mixture left to stand for 16 h. Water (600 ml) was added, then the mixture extracted with DCM (200 ml and 2 x 75 ml). The combined organics were dried (magnesium sulphate), evaporated and purified by flash chromatography (3% methanol in DCM, then 10% methanol in DCM) to give a viscous light brown gum (4.2 g, LCMS: 62% pure). Used in Preparation 7 without further purification. m/z (ES+) 340 [M+H]⁺.
- 20
- 25

Preparation 7**1,1-Dimethylethyl 1-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-7-[(phenylmethyl)oxy]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepine-2-carboxylate**

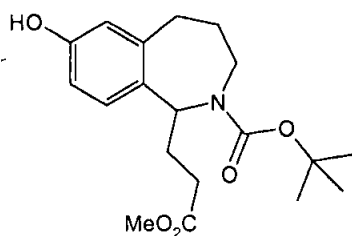
30



BOC-anhydride (3.16 ml, 13.6 mmol) was added to a solution of methyl 3-{7-
[[phenylmethyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-1-yl}propanoate (4.2 g, 12.4
mmol) and triethylamine (2.07 ml, 14.9 mmol) in DCM (50 ml) and stirred at room
5 temperature for 1 h. The reaction mixture was washed with water (50 ml), dried
(magnesium sulphate), evaporated and purified by flash chromatography twice (ethyl
acetate/iso-hexane, 1:4) to give a colourless gum (1.81 g). LCMS: 4% of impurity
remained. Used in Preparation 8 without further purification. m/z (ES⁺) 440 [M+H]⁺.

10 Preparation 8

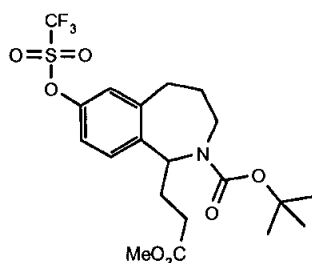
**1,1-Dimethylethyl 7-hydroxy-1-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-1,3,4,5-tetrahydro-
2*H*-2-benzazepine-2-carboxylate**



A solution of 1,1-dimethylethyl 1-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-7-[(phenylmethyl)oxy]-
15 1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepine-2-carboxylate (0.088 g, 0.200 mmol) in
methanol (4 ml) was hydrogenated under continuous flow conditions at 50 °C.
Evaporation gave a colourless gum (55 mg). m/z (ES⁺) 350 [M+H]⁺.

Preparation 9

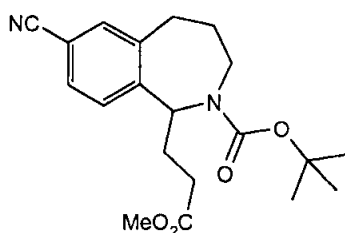
20 **1,1-Dimethylethyl 1-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-7-
{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepine-2-
carboxylate**



Trifluoromethanesulfonic anhydride (0.041 ml, 0.240 mmol) was added to a solution of 1,1-dimethylethyl 7-hydroxy-1-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepine-2-carboxylate (0.070 g, 0.200 mmol) in pyridine (2 ml) and stirred at room temperature for 30 min. Ether was added (40 ml), then the mixture washed with 2M aq HCl (20 ml), water (20 ml), dried (magnesium sulphate) and evaporated to give a pale yellow gum (95 mg). m/z (ES+) 482 $[M+H]^+$.

Preparation 10

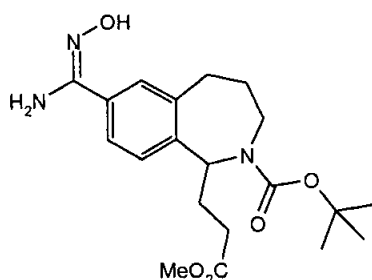
10 **1,1-Dimethylethyl 7-cyano-1-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepine-2-carboxylate**



A mixture of 1,1-dimethylethyl 1-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-7-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepine-2-carboxylate (1.8 g, 3.74 mmol), zinc cyanide (0.878 g, 7.48 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.864 g, 0.748 mmol) in DMF (15 ml) was stirred at 90 °C under argon for 18 h then cooled to room temperature and diluted with water/ethyl acetate (60 ml each). The organic layer was washed with water (3 x 20 ml), dried (magnesium sulphate), and purified by flash chromatography (ethyl acetate/iso-hexane, 1:3) to give a colourless gum (608 mg). m/z (ES+) 359 $[M+H]^+$.

Preparation 11

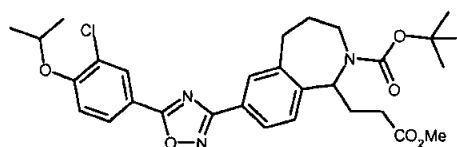
1,1-Dimethylethyl 7-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-1-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepine-2-carboxylate



A mixture of 1,1-dimethylethyl 7-cyano-1-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepine-2-carboxylate (0.072 g, 0.201 mmol), hydroxylamine hydrochloride (0.028 g, 0.402 mmol), and sodium bicarbonate (0.067 g, 0.804 mmol) in ethanol (4 ml) was stirred at 60 °C for 3 h then left at room temperature for 64 h. Ethyl acetate (40 ml) was added and the mixture washed with water (50 ml), dried (magnesium sulphate) and evaporated to give a colourless gum (80 mg, LCMS: 81% pure). m/z (ES+) 392 [M+H]⁺.

10 Preparation 12

1,1-Dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepine-2-carboxylate



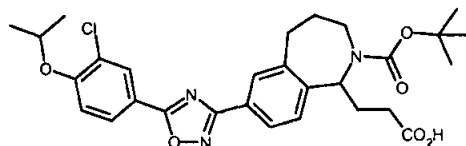
A mixture of 1,1-dimethylethyl 7-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-1-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepine-2-carboxylate (0.57 g, 1.46 mmol), 3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]benzoic acid (Paragos Product, 0.344 g, 1.60 mmol), EDC (0.307 g, 1.60 mmol) and HOBt (0.245 g, 1.60 mmol) in DMF (8 ml) was stirred at room temperature for 20 min, then heated at 120 °C for 3 h. The reaction was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate/water (80 ml each). The organic phase was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and water (3 x 20 ml), then dried (magnesium sulphate), evaporated and purified by flash chromatography (ethyl acetate/iso-hexane, 1:3) to give a white foam (515 mg). m/z (ES+) 570 [M+H]⁺.

25

Preparation 13

U1

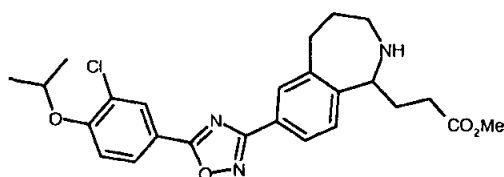
3-(7-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-[[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-1-yl]propanoic acid



- 5 2M aq sodium hydroxide (0.5 ml, 1.0 mmol) was added to a solution of 1,1-dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-[3-(methoxy)-3-oxopropyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepine-2-carboxylate (0.090 g, 0.16 mmol) in ethanol (4 ml) and stirred at room temperature for 17 h. The mixture was evaporated and the residue partitioned between water and ether, then acidified
10 with 2M aq HCl. The organic phase was dried (magnesium sulphate) and evaporated to give a white foam (86 mg). *m/z* (ES⁺) 556 [M+H]⁺.

Preparation 14

- Methyl 3-[7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-1-yl]propanoate**
15

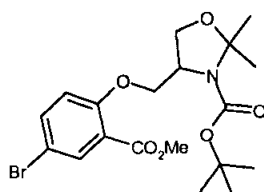


- Trifluoroacetic acid (1 ml, 12.98 mmol) was added to a solution of 1,1-dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-[3-(methoxy)-3-oxopropyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepine-2-carboxylate (0.10 g, 0.175 mmol)
20 in DCM (1 ml) and stirred at room temperature for 30 min. The solution was evaporated, re-dissolved in ether (30 ml), washed with 1M aq potassium carbonate, dried (magnesium sulphate) and evaporated to give a colourless gum (71 mg). *m/z* (ES⁺) 470 [M+H]⁺.

Preparation 15

- 1,1-Dimethylethyl 4-[[{4-bromo-2-[(methoxy)carbonyl]phenyl} oxy)methyl]-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate**

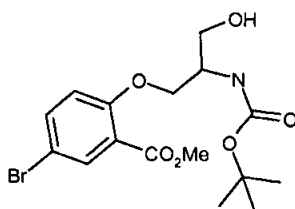
42



DIAD (6.40 ml, 32.9 mmol) was added to a solution of 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate (6.92 g, 29.9 mmol), methyl 5-bromo-2-hydroxybenzoate (6.91 g, 29.9 mmol) and triphenylphosphine
 5 (8.63 g, 32.9 mmol) in toluene (70 ml) then the mixture stirred at 80 °C for 18 h. The solution was cooled, evaporated and purified by flash chromatography (ethyl acetate/iso-hexane, 1:9) to give a colourless oil (7.56 g). m/z (ES+) 344 and 346 (1:1, $[M+H-100]^+$).

10 **Preparation 16**

Methyl 5-bromo-2-{[2-({[1,1-dimethylethyl]oxy}carbonyl)amino]-3-hydroxypropyl}oxy}benzoate

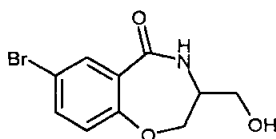


To a solution of 1,1-dimethylethyl 4-({[4-bromo-2-[(methyloxy)carbonyl]phenyl]oxy}methyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate (7.54g, 17.0 mmol) in methanol
 15 (100 ml) was added *p*-toluenesulfonic acid (0.10 g, 0.53 mmol) and the mixture stirred at room temperature for 16 h. The solution was evaporated to dryness and purified by flash chromatography (ethyl acetate/iso-hexane, 2:3) to give a colourless viscous oil (5.55 g). m/z (ES+) 404 and 406 (1:1, $[M+H]^+$).

20

Preparation 17

7-Bromo-3-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-one

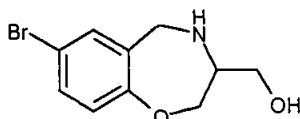


Methyl 5-bromo-2-{[2-({[1,1-dimethylethyl]oxy}carbonyl)amino]-3-hydroxypropyl}oxy}benzoate (5.52 g, 13.7 mmol) was dissolved in DCM (15 ml) and TFA (15 ml, 195
 25 mmol) and stirred at room temperature for 1 h. The solution was evaporated, then the residue re-dissolved in toluene (60 ml) and triethylamine (8 ml, 57.4 mmol) before

being heated at reflux for 2 h. The mixture was evaporated to dryness, re-dissolved in ethyl acetate (100 ml), washed with water (20 ml), dried (magnesium sulphate) and evaporated. The residue was dissolved in 2M ammonia in methanol (50 ml) and stirred at room temperature for 5 days. Evaporation and purification by flash chromatography (3.5% methanol in DCM) gave a white solid (2.71 g). m/z (ES+) 272 and 274 (1:1, $[M+H]^+$).

Preparation 18

(7-Bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-3-yl)methanol



10

1M Borane-THF complex in THF (26.0 ml, 26.0 mmol) was added to a suspension of 7-bromo-3-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-one (2.36 g, 8.67 mmol) in THF (5 ml) and the mixture heated at reflux for 5 h, then cooled to room temperature. A 5M aq HCl solution (50 ml) was added and the mixture heated at reflux for 1 h, then cooled to room temperature. Evaporation and azeotropic distillation of residual solvent with ethanol (100 ml) left a residue that was redissolved in ethanol (100 ml) and triethylamine (20 ml), then concentrated again. Purification by flash chromatography (5% methanol in DCM) gave a crude product that was partitioned between ethyl acetate (300 ml) and water (100 ml). This mixture was basified with 2M aq sodium hydroxide, then the organics dried (magnesium sulphate) and evaporated to give a white solid (1.93 g). m/z (ES+) 258 and 260 (1:1, $[M+H]^+$).

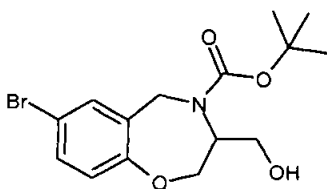
15

20

Preparation 19

1,1-Dimethylethyl 7-bromo-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate

25



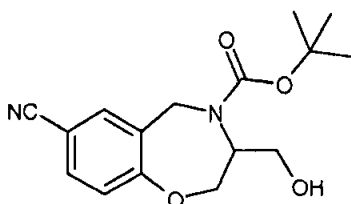
A mixture of (7-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-3-yl)methanol (1.93 g, 7.48 mmol) and BOC-anhydride (2.08 ml, 8.97 mmol) in THF (30 ml) and saturated aq sodium bicarbonate (30 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was diluted with ethyl acetate (100 ml), washed with water (50 ml), dried (magnesium

30

sulphate), evaporated and purified by flash chromatography (ethyl acetate/iso-hexane, 2:3) to give white solid (2.36 g). m/z (ES+) 258 and 260 (1:1, $[M+H-100]^+$).

Preparation 20

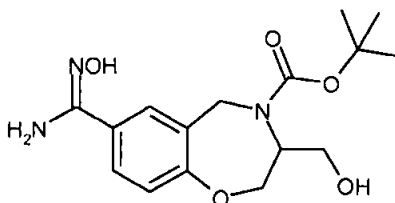
- 5 **1,1-Dimethylethyl 7-cyano-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate**



- A mixture of 1,1-dimethylethyl 7-bromo-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (2.05 g, 5.72 mmol), zinc cyanide (1.34 g, 11.5 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.992 g, 0.858 mmol) in DMF (20 ml) was stirred at 80 °C under argon for 3 h. The mixture was cooled, diluted with ethyl acetate/water (150 ml each) and the layers separated. The organic phase was washed with water (3 x 30 ml), dried (magnesium sulphate), evaporated and purified by flash chromatography (ethyl acetate/iso-hexane, 1:1) to give a white solid (1.43 g). m/z (ES+) 205 $[M+H-100]^+$.

Preparation 21

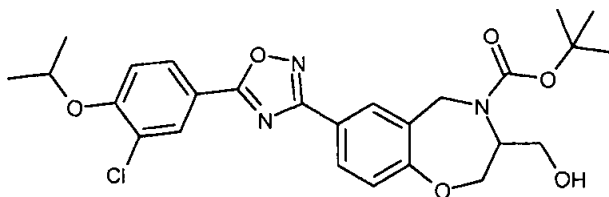
- 1,1-Dimethylethyl 7-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate**



- A mixture of 1,1-dimethylethyl 7-cyano-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (1.43 g, 4.70 mmol), hydroxylamine hydrochloride (0.653 g, 9.40 mmol) and sodium bicarbonate (1.974 g, 23.5 mmol) in ethanol (20 ml) was stirred at 50 °C for 15 h then cooled and diluted with ethyl acetate/water (100 ml each). The aqueous was re-extracted with ethyl acetate (50 ml), then the combined organics dried (magnesium sulphate) and evaporated to give a white foam (1.60 g). m/z (ES+) 338 $[M+H]^+$.

Preparation 22

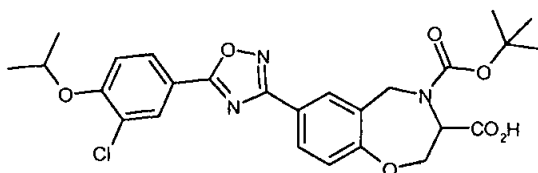
1,1-Dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate



A mixture of 1,1-dimethylethyl 7-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-3-(hydroxymethyl)-
5 2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (1.59 g, 4.71 mmol), 3-chloro-4-
[(1-methylethyl)oxy]benzoic acid (Paragos Product, 1.012 g, 4.71 mmol), HOBt
(0.794 g, 5.18 mmol) and EDC (0.994 g, 5.18 mmol) in DMF (20 ml) was stirred at
room temperature for 30 min then heated at 100 °C for 5 h. The mixture was cooled,
diluted with ethyl acetate (150ml), then washed with water (100 ml), saturated aq
10 sodium bicarbonate solution and water (3 x 50 ml). Evaporation then purification by
flash chromatography (ethyl acetate/iso-hexane, 45:55) gave a white solid (673 mg).
m/z (ES+) 516 [M+H]⁺.

Preparation 23

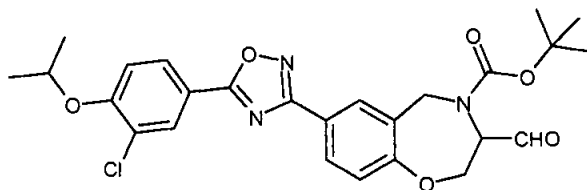
15 **7-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[[[(1,1-
dimethylethyl)oxy]carbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine-3-carboxylic
acid**



Jones reagent [prepared from chromium trioxide (0.213 g, 2.13 mmol) and sulphuric
20 acid (184 µl, 3.45 mmol) made up to 0.8 ml with water], was added to an ice cooled
solution of 1,1-dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-
oxadiazol-3-yl)-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate
(0.103 g, 0.2 mmol) in acetone (4 ml) and the resulting mixture stirred in ice for 2 h.
IPA (0.5 ml) was added, followed by water (20 ml) and ethyl acetate (40 ml). The
25 organic phase was dried (magnesium sulphate), evaporated and purified by flash
chromatography (ethyl acetate/iso-hexane, 1:1 then 1% acetic acid in ethyl
acetate/iso-hexane, 1:1) gave a white solid (72 mg). m/z (ES+) 530 [M+H]⁺.

Preparation 24

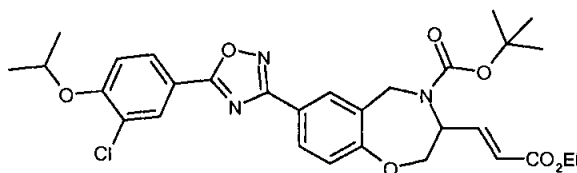
1,1-Dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-formyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate



Dess-Martin periodinane (0.127 g, 0.300 mmol) was added to a solution of 1,1-dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (0.155 g, 0.30 mmol) in DCM (5 ml) under argon and the resulting mixture stirred at room temperature for 1 h. DCM (30 ml) was added, then the mixture washed with a solution of sodium thiosulphate (3 g) in saturated aq sodium bicarbonate (20 ml). The organic phase was dried (magnesium sulphate), evaporated and purified by flash chromatography (ethyl acetate/iso-hexane, 2:3) to give a gum which was triturated with ether to leave a white solid (136 mg). m/z (ES+) 513 $[M]^+$.

Preparation 25

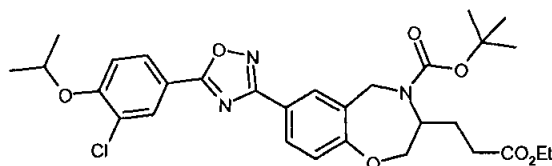
1,1-Dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-[(1E)-3-(ethyloxy)-3-oxo-1-propen-1-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate



A mixture of 1,1-dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-formyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (0.136 g, 0.265 mmol) and ethyl (triphenyl-15-phosphanyliden)acetate (0.101 g, 0.291 mmol) in THF (4 ml) was stirred at 40 °C under argon for 1 h. Evaporation and purification by flash chromatography (ethyl acetate/iso-hexane, 1:4) gave a colourless gum (109 mg). m/z (ES+) 584 $[M+H]^+$.

Preparation 26

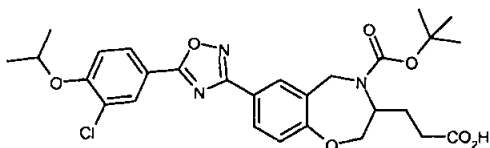
1,1-Dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-[3-(ethyloxy)-3-oxopropyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate



A solution of 1,1-dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-[(1E)-3-(ethyloxy)-3-oxo-1-propen-1-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (0.109 g, 0.187 mmol) in ethanol (20 ml) was hydrogenated with 10% Pd/C (0.030 g, 0.282 mmol, 50% water) for 45 min then filtered, evaporated and purified by flash chromatography (ethyl acetate/iso-hexane, 1:4) to give a colourless gum (59 mg). m/z (ES+) 586 $[M+H]^+$.

Preparation 27

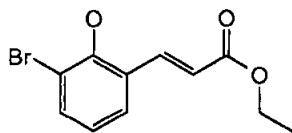
3-(7-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-3-yl]propanoic acid



A 2M aqueous sodium hydroxide solution (1.0 ml, 2.0 mmol) was added to a solution of 1,1-dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-[3-(ethyloxy)-3-oxopropyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (0.059 g, 0.101 mmol) in ethanol (4 ml) and stirred at room temperature for 2 h. The mixture was evaporated, then partitioned between water and ethyl acetate (25ml of each) and acidified with 2M aq HCl. The organic phase was dried (magnesium sulphate) and evaporated to give a colourless gum (55 mg). m/z (ES-) 556 $[M-H]^-$.

Preparation 28

Ethyl (2E)-3-(3-bromo-2-hydroxyphenyl)-2-propenoate



To a solution of 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (WO9606822; 1.005g, 5.0mmol) in dichloromethane (20ml) at room temperature was added

(carbethoxymethylene)triphenylphosphorane (Aldrich; 2.09g, 6.0mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3 hours, then the solvent was evaporated. Purification of the residue by chromatography, eluting with 20% ethyl acetate in cyclohexane gave the title compound as a white solid (1.2g). MS (ES) $C_{11}H_{11}BrO_3$ requires 270, 272; found 271, 273 $[M+H]^+$.

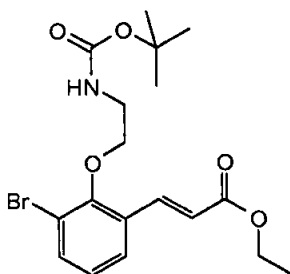
Preparation 29

Ethyl

(2E)-3-(3-bromo-2-[[2-[[[(1,1-

dimethylethyl)oxy]carbonyl]amino)ethyl]oxy}phenyl)-2-propenoate

10



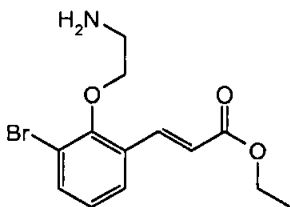
To a solution of ethyl (2E)-3-(3-bromo-2-hydroxyphenyl)-2-propenoate (Preparation 28) (870mg, 3.21mmol), 1,1-dimethylethyl (2-hydroxyethyl)carbamate (Aldrich; 517mg, 3.21mmol) and triphenylphosphine (926mg, 3.53mmol) in tetrahydrofuran (20ml) at 0°C was added diisopropyl azodicarboxylate (714mg, 3.53mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was evaporated and the residue dissolved in ethyl acetate then washed twice with brine. The organic phase was dried and evaporated. Purification by chromatography eluting with 20% ethyl acetate in cyclohexane gave the product as a colourless oil (1.23g). MS (ES) $C_{18}H_{24}BrNO_5$ requires 413,415; found 414, 416 $[M+H]^+$.

Preparation 30

Ethyl

(2E)-3-{2-[(2-aminoethyl)oxy]-3-bromophenyl}-2-propenoate

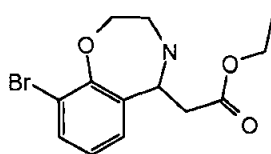
25 trifluoroacetic acid salt



To a solution of ethyl (2E)-3-(3-bromo-2-[[2-[[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]amino)ethyl]oxy]phenyl)-2-propenoate (Preparation 29) (0.207g, 0.5mmol) in dichloromethane (4ml) in an ice bath was slowly added
5 trifluoroacetic acid (1ml). After 1 hour the reaction mixture was concentrated to dryness, and the residue azeotroped with diethyl ether. The residue was dried under vacuum to give the crude product as an oil (0.214g). MS (ES) $C_{13}H_{16}BrNO_3$ requires 313,315; found 314, 316 $[M+H]^+$.

10 Preparation 31

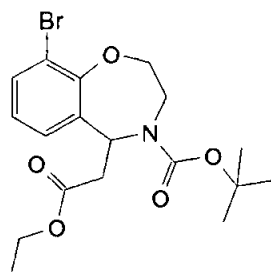
Ethyl (9-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)acetate



15 To a solution of ethyl (2E)-3-{2-[(2-aminoethyl)oxy]-3-bromophenyl}-2-propenoate (Preparation 30) (1.4g, 4.46mmol) in tetrahydrofuran (40ml) at room temperature under nitrogen was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.678g, 4.46mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was
20 evaporated and the residue purified by chromatography, eluting with 0-2% methanol in dichloromethane to give the title compound as a colourless oil (1.31g). MS (ES) $C_{13}H_{16}BrNO_3$ requires 313,315; found 314,316 $[M+H]^+$.

Preparation 32

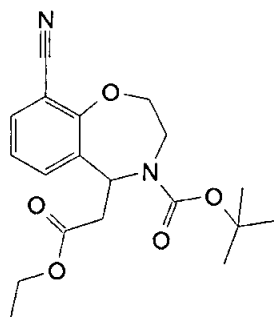
1,1-Dimethylethyl 9-bromo-5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate
25



To a solution of ethyl (9-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)acetate (Preparation 31) (12.3g, 39.2mmol) in tetrahydrofuran (200ml) at 0°C was added triethylamine (4.77g, 47.1mmol) then di-tert-butyl dicarbonate (9.42g, 43.2mmol). After 2 min, the ice bath was removed and the reaction mixture left standing at room temperature over the weekend. The solvent was evaporated and the residue purified by chromatography, eluting with 3-15% ethyl acetate in cyclohexane gave the product as a colourless oil (15.7g). MS (ES) $C_{18}H_{24}BrNO_5$ requires 413, 415 found; 414, 416 $[M+H]^+$.

10 Preparation 33

1,1-Dimethylethyl 9-cyano-5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate



15

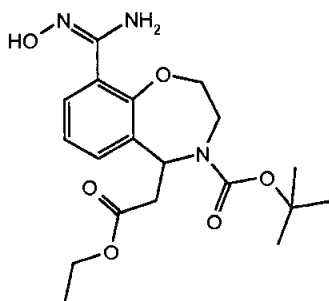
A solution of 1,1-dimethylethyl 9-bromo-5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 32) (1.02g, 2.47mmol) in *N,N*-dimethylformamide (DMF) (7ml) was degassed under vacuum for 15 minutes, then zinc cyanide (348mg, 2.98mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (285mg, 0.247mmol) were added and the resulting yellow mixture was stirred under nitrogen at 100°C for 5 hours. The cooled mixture was filtered, and washed with DMF. The filtrate was evaporated and the residue partitioned between ethyl acetate and brine. The combined organic extracts were washed with brine and the organic phase was dried and evaporated. Purification by flash chromatography, eluting with 20% ethyl acetate in cyclohexane gave the title compound as a colourless solid (760mg). MS (ES) $C_{19}H_{24}N_2O_5$ requires 360; found 361 $[M+H]^+$.

20
25

Preparation 34

1,1-Dimethylethyl 5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-9-[-(hydroxyamino)(imino)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate

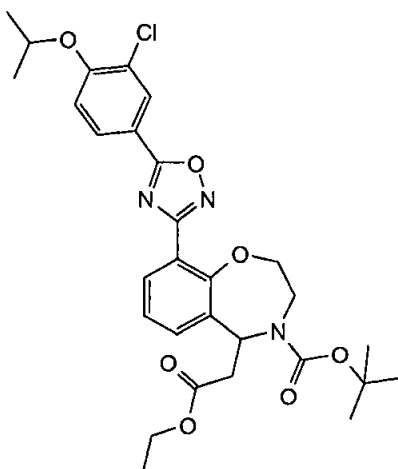
30



A mixture of 1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 33) (1.08g, 3.0mmol), hydroxylamine hydrochloride (521mg, 7.5mmol), and sodium bicarbonate (630mg, 7.5mmol) in ethanol (15ml) was refluxed for 5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through 'celite' and the solvent evaporated. The residue was purified by chromatography, eluting with 0-5% methanol in dichloromethane to give the title compound as a colourless foam (0.968g). MS (ES) $C_{19}H_{27}N_3O_6$ requires 393; found 394 $[M+H]^+$.

Preparation 35

1,1-Dimethylethyl 9-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate

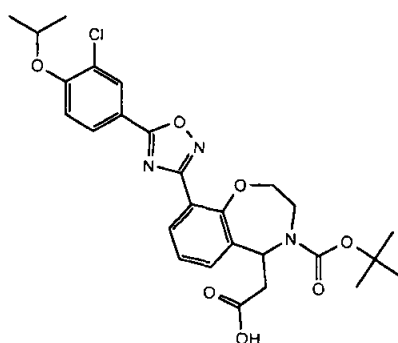


To a solution of 1,1-dimethylethyl 5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-9-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate

(Preparation 34) (826mg, 2.09mmol) and triethylamine (255mg, 2.52mmol) in *N,N*-dimethylformamide (21ml) was added 3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]benzoyl chloride (Preparation 41) 401mg, 2.09mmol) under nitrogen. The mixture was stirred at room temperature for 10min, then at 120 for 20min. After 20 min, more triethylamine (51mg, 0.504mmol) and 3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]benzoyl chloride (80.2mg, 0.418mmol) were added and the mixture stirred at 120°C for 6 hours. The mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and the solution washed with 2N sodium hydroxide, then brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. Purification of the residue by chromatography, eluting with 20% ethyl acetate in cyclohexane gave the title compound as a foam (740mg). MS (ES) C₂₉H₃₄³⁵ClN₃O₇ requires 571; found 572 [M+H]⁺.

Preparation 36

15 (9-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)acetic acid sodium salt



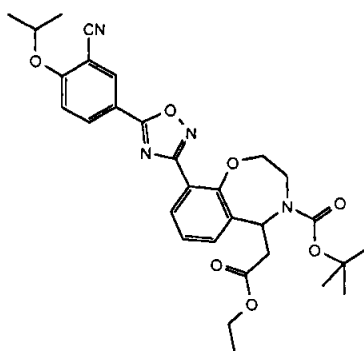
20

A mixture of 1,1-dimethylethyl 9-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5*H*)-carboxylate (Preparation 35) (120mg, 0.21mmol), ethanol (1ml) and 2M sodium hydroxide (2ml) was stirred at 60°C for 1 hour. The reaction mixture was cooled and the solvent evaporated. The residue was suspended in water (2ml) and extracted with ethyl acetate (2x2ml). The combined extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated. Trituration of the residue with diethyl ether gave the title compound as a colourless solid (90mg).

30 MS (ES) C₂₇H₃₀ClN₃O₇ requires 543 found 544 [M+H]⁺.

Preparation 37

1,1-Dimethylethyl 9-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-
5 carboxylate



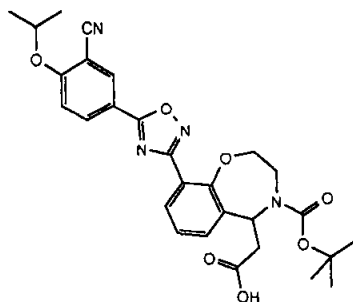
i) Oxalyl chloride (152mg, 105μl, 1.2mmol) was added to a stirred solution of 3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]benzoic acid (WO2001002355; 205mg, 1mmol) in dry dichloromethane (5ml) followed by *N,N*-dimethylformamide (1drop, catalyst) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1hour. The solvent was then evaporated and the residue dried under vacuum for 30 minutes.

ii) A solution of the crude acid chloride (step i) (1mmol) in acetonitrile (5ml) was added dropwise to a stirred solution of 1,1-dimethylethyl 5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-9-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 34) (393mg, 1mmol) and triethylamine (121mg, 167μl, 1.2mmol) in acetonitrile (5ml) and the mixture stirred at room temperature for 1 hour, then heated under reflux for 72 hours. The reaction mixture was cooled and the solvent evaporated. The residue was purified by chromatography, eluting with 15-25% ethyl acetate in cyclohexane to give the title compound as a colourless oil (180mg).

MS (ES) $C_{30}H_{34}N_4O_7$ requires 562 found 563 $[M+H]^+$.

Preparation 38

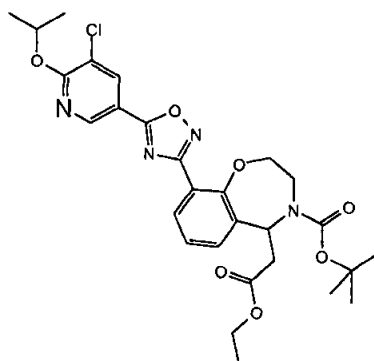
9-(5-{3-Cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)acetic acid



A mixture of 1,1-dimethylethyl 9-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 37) (170mg, 0.30mmol), 2M sodium hydroxide (2ml) and ethanol (4ml) was stirred at 60°C for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature and the ethanol evaporated. The residue was diluted with water (5ml) and acidified with glacial acetic acid. The mixture was extracted with ethyl acetate (3x5ml). The combined extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was dried under high vacuum to give the title compound as a colourless foam (150mg). MS (ES) C₂₈H₃₀N₄O₇ requires 534 found 535 [M+H]⁺.

Preparation 39

1,1-Dimethylethyl 9-(5-{5-chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate



20

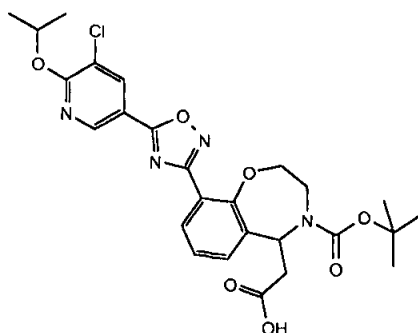
i) Oxalyl chloride (152mg, 105μl, 1.2mmol) was added to a stirred solution of 5-chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinecarboxylic acid (WO9702244; 215mg, 1mmol) in dry dichloromethane (5ml) followed by DMF (1drop, catalyst) and the reaction

mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated and the residue dried under vacuum for 30 minutes.

- ii) A solution of the crude acid chloride (step i) (1mmol) in acetonitrile (5ml) was added dropwise to a stirred solution of 1,1-dimethylethyl 5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-9-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 34) (393mg, 1mmol) and triethylamine (121mg, 167 μ l, 1.2mmol) in acetonitrile (5ml) and the mixture stirred at room temperature for 1 hour, then heated under reflux for 72 hours. The reaction mixture was cooled and the solvent evaporated and the residue was purified by chromatography. Eluting with 15-25% ethyl acetate in cyclohexane gave the title compound as pale yellow oil (180mg).
- MS (ES) $C_{28}H_{33}^{35}ClN_4O_7$ requires 572; found 573 $[M+H]^+$.

Preparation 40

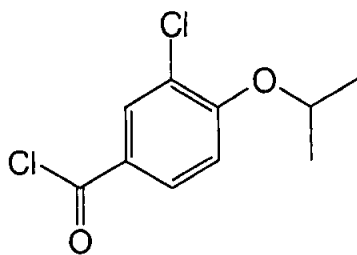
- (9-(5-{5-Chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)acetic acid



- A mixture of 1,1-dimethylethyl 9-(5-{5-chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 39) (170mg, 0.30mmol), 2M sodium hydroxide (5ml) and ethanol (8ml) was stirred at 60°C for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature and the ethanol evaporated. The residue was diluted with water (10ml) and acidified with glacial acetic acid. The mixture was extracted with ethyl acetate (3x5ml). The combined extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was dried under high vacuum to give the title compound as a colourless foam (150mg). MS (ES) $C_{26}H_{29}^{35}ClN_4O_7$ requires 544; found 545 $[M+H]^+$.

Preparation 41

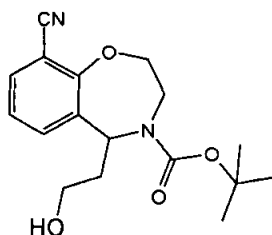
- 3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]benzoyl chloride



A round bottom flask was charged with 3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]benzoic acid (Paragos Product List, 10.2 g, 47.5 mmol), dichloromethane (158 ml) and oxalyl chloride (8.29 ml, 95 mmol). The reaction mixture was cooled to 0°C in an ice/water bath prior to the addition of *N,N*-dimethylformamide (0.158 ml). The solution was allowed to warm to ambient temperature overnight. The solvent was evaporated to yield the title compound as a cream solid (11.4g). δ H (CDCl₃, 400MHz): 1.44 (6H, d), 4.73 (1H, septet), 6.98 (1H, d), 8.0 (1H, dd), 7.98 (1H, d).

10 Preparation 42

1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5*H*)-carboxylate



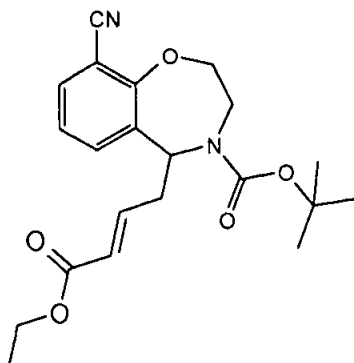
15

To a solution of 1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5*H*)-carboxylate (Preparation 33) (282mg, 0.78mmol) in ethanol (5ml) was added lithium borohydride, 2.0M solution in THF (0.587ml, 1.17mmol). After stirring at room temperature for 1 hour diethyl ether (5ml) was added. After 30 minutes lithium borohydride, 2.0M solution in THF (0.500ml, 1.0mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 3 days. The suspension was dissolved in methanol (40ml) and quenched at 0°C with 2M hydrochloric acid. Most of the solvent was evaporated. The residue was diluted with ethyl acetate, and washed with brine. The organic phase was dried and evaporated to give the title compound (224mg). MS (ES) C₁₇H₂₂N₂O₄ requires 318 found 319 [M+H]⁺.

25

Preparation 43

1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-[(2E)-4-(ethoxy)-4-oxo-2-buten-1-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate



5

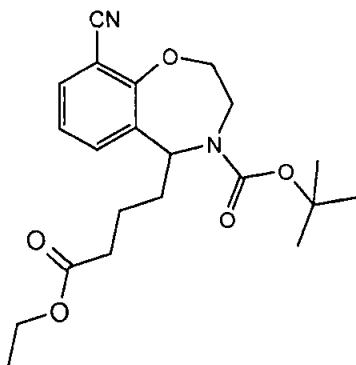
To a solution of oxalyl chloride (777mg, 0.54ml, 6.12mmol) in dichloromethane (25ml) at -78°C under nitrogen was added a solution of dimethyl sulfoxide (552mg, 0.50ml, 7.07mmol) in dichloromethane (5ml) over 5 minutes. After 10 minutes a solution of 1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 42) (1.50g, 4.71mmol) in dichloromethane (10ml) was added. The reaction mixture was stirred at -78°C for 70 minutes then triethylamine (1.43g, 1.97ml, 14.1mmol) was added dropwise over 2 minutes. The mixture was allowed to warm to room temperature. After 40 minutes a solution of ethyl triphenylphosphorylideneacetate (1.97g, 5.65mmol) in dichloromethane (20ml) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated and the residue partitioned between ethyl acetate and brine. The organic phase was separated, dried and evaporated. Purification by chromatography, eluting with 0-50% ethyl acetate in cyclohexane gave the title compound as a colourless oil. (1.76g). MS (ES) $C_{21}H_{26}N_2O_5$ requires 386 found 387 $[M+H]^+$.

20

Preparation 44

1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-[4-(ethoxy)-4-oxobutyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate

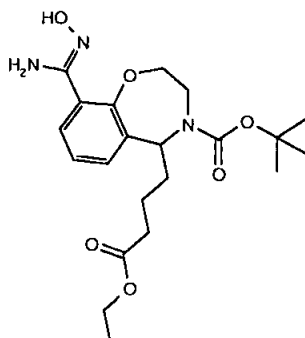
25



A mixture of 1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-[(2E)-4-(ethoxy)-4-oxo-2-buten-1-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 43) (780mg, 2.02mmol),
5 and 10% palladium on carbon, 50% water paste, (430mg) in ethanol (30ml) was stirred under an atmosphere of hydrogen for 90 minutes. The reaction mixture was filtered through 'celite' and the filtrate evaporated to give the title compound (680mg). MS (ES) $C_{21}H_{28}N_2O_5$ requires 388 found 389 $[M+H]^+$.

10 **Preparation 45**

1,1-dimethylethyl 5-[4-(ethoxy)-4-oxobutyl]-9-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate



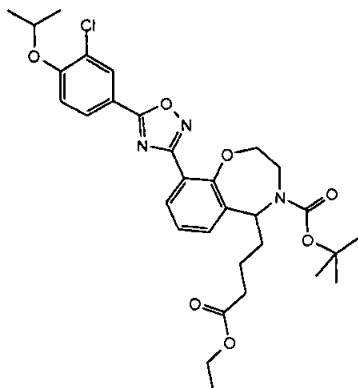
15

A mixture of 1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-[4-(ethoxy)-4-oxobutyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 44) (750mg, 1.93mmol), hydroxylamine hydrochloride (335mg, 4.83mmol) and sodium bicarbonate (405mg, 4.83mmol) in ethanol (10ml) was stirred at 70°C for 24 hours. The reaction mixture
20 was cooled and filtered through 'celite'. The filtrate was evaporated leaving a colourless gum (814mg) which was used in preparation 46 without further purification. MS (ES) $C_{21}H_{31}N_3O_6$ requires 421 found 422 $[M+H]^+$.

Preparation 46

1,1-dimethylethyl 9-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[4-(ethyloxy)-4-oxobutyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate

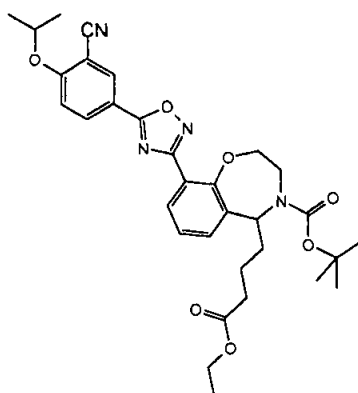
5



Oxalyl chloride (152mg, 105 μ l, 1.20mmol) was added to a stirred solution of 3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]benzoic acid (Paragos Product List, 215mg, 1.00mmol) in dry dichloromethane (10ml) followed by DMF (1drop). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour, then the solvent was evaporated and the residue dried under vacuum for 30 minutes. A solution of the crude acid chloride (1.00mmol) in acetonitrile (5ml) was added dropwise to a stirred solution of 1,1-dimethylethyl 5-[4-(ethyloxy)-4-oxobutyl]-9-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 45) (270mg, 0.64mmol) and triethylamine (121mg, 167 μ l, 1.2mmol) in acetonitrile (5ml) and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was heated under reflux for 72 hours, then cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was purified by chromatography, eluting with 15-25% ethyl acetate in cyclohexane to give the title compound as colourless oil (70mg). MS (ES) $C_{31}H_{38}^{35}ClN_3O_7$ requires 599 found 600 $[M+H]^+$.

Preparation 47

1,1-dimethylethyl 9-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[4-(ethyloxy)-4-oxobutyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate

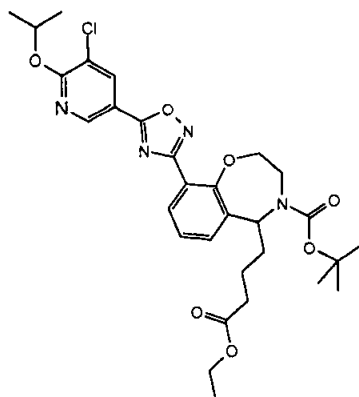


Oxalyl chloride (152mg, 105 μ l, 1.20mmol) was added to a stirred solution of 3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]benzoic acid (WO2001002355; 205mg, 1.00mmol) in dry dichloromethane (10ml) followed by DMF (1drop,) The reaction mixture was stirred at room temperature for 1hour. The solvent was evaporated and the residue dried under vacuum for 30 minutes. A solution of the crude acid chloride (1.00mmol) in acetonitrile (5ml) was added dropwise to a stirred solution of 1,1-dimethylethyl 5-[4-(ethyloxy)-4-oxobutyl]-9-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 45) (270mg, 0.64mmol) and triethylamine (121mg, 167 μ l, 1.20mmol) in acetonitrile (5ml) and stirred at room temperature for 1 hour. Then the reaction mixture was heated under reflux for 72 hours then cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was purified by chromatography, eluting with 15-25% ethyl acetate in cyclohexane to give the title compound as colourless oil (120mg). MS (ES) $C_{32}H_{38}N_4O_7$ requires 590 found 591 $[M+H]^+$.

Preparation 48

1,1-dimethylethyl 9-(5-{5-chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[4-(ethyloxy)-4-oxobutyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate

61

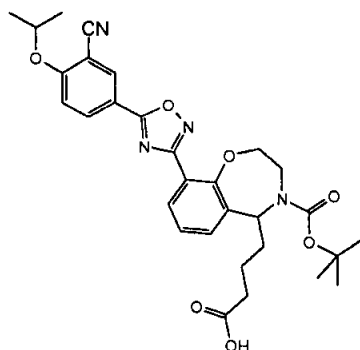


Oxalyl chloride (152mg, 105 μ l, 1.20mmol) was added to a stirred solution of 5-chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinecarboxylic acid (WO9702244; 215mg, 1.00mmol) in dry dichloromethane (10ml) followed by DMF (1drop). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1hour. The solvent was evaporated and the residue dried under vacuum for 30 minutes. A solution of the crude acid chloride (1.00mmol) in acetonitrile (5ml) was added dropwise to a stirred solution of 1,1-dimethylethyl 5-[4-(ethyloxy)-4-oxobutyl]-9-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 45) (270mg, 0.64mmol) and triethylamine (121mg, 167 μ l, 1.20mmol) in acetonitrile (5ml) and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was heated under reflux for 72 hours, then cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was purified by chromatography, eluting with 15-25% ethyl acetate in cyclohexane to give the title compound as colourless oil which solidified on standing (147mg). . MS (ES) $C_{30}H_{37}^{35}ClN_4O_7$ requires 600 found 601 $[M+H]^+$.

Preparation 49

4-(9-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)butanoic acid

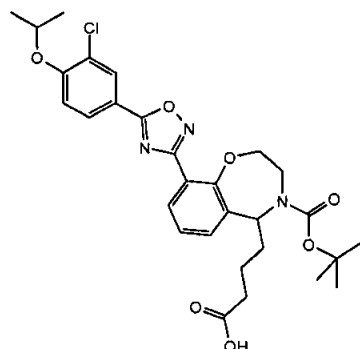
62



A mixture of 1,1-dimethylethyl 9-(5-(3-cyano-4-((1-methylethyl)oxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[4-(ethoxy)-4-oxobutyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 47) (120mg, 0.20mmol), 2M sodium hydroxide (2ml) and ethanol (2ml) was stirred at 50°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was diluted with water (10ml) and acidified with glacial acetic acid. The mixture was extracted with ethyl acetate (3x5ml) and the combined organics were dried and evaporated. Trituration of the residue with a mixture of iso-hexane / diethyl ether gave the title compound as a solid (80mg). MS (ES) $C_{30}H_{34}N_4O_7$ requires 562 found 563 $[M+H]^+$.

Preparation 50

4-(9-(5-(3-chloro-4-((1-methylethyl)oxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)butanoic acid

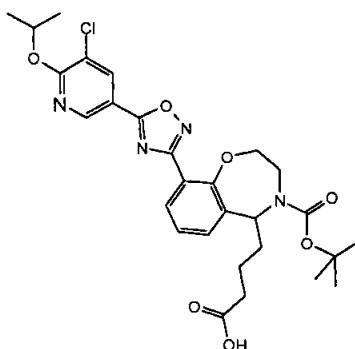


A mixture of 1,1-dimethylethyl 9-(5-(3-chloro-4-((1-methylethyl)oxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[4-(ethoxy)-4-oxobutyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 46) (70mg, 0.12mmol), 2M sodium hydroxide (2ml) and ethanol (2ml) was stirred at 50°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled to

room temperature and the solvent evaporated. The residue was diluted with water (10ml) and acidified with glacial acetic acid. The mixture was extracted with ethyl acetate (3x5ml) and the combined organics were dried and evaporated. Trituration of the residue with a mixture of iso-hexane / diethyl ether gave the title compound as a solid (63mg). MS (ES) $C_{29}H_{34}^{35}ClN_3O_7$ requires 571 found 572 $[M+H]^+$.

Preparation 51

4-(9-(5-{5-chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-
10 {[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-
yl)butanoic acid

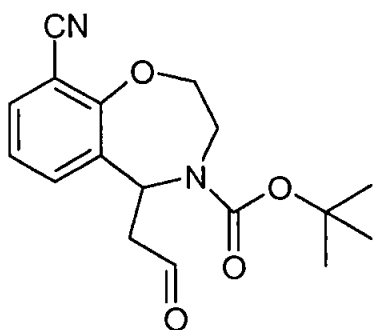


A mixture of 1,1-dimethylethyl 9-(5-{5-chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[4-(ethyloxy)-4-oxobutyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-
15 carboxylate (Preparation 48) (145mg, 0.24mmol), 2M sodium hydroxide (2ml) and ethanol (2ml) was stirred at 50°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was diluted with water (10ml) and acidified with glacial acetic acid. The mixture was extracted with ethyl acetate (3x5ml) and the combined organics were dried and evaporated. Trituration of
20 the residue with iso-hexane gave the title compound as a solid (147mg). MS (ES) $C_{28}H_{33}^{35}ClN_4O_7$ requires 572 found 573 $[M+H]^+$.

Preparation 52

1,1-Dimethylethyl 9-cyano-5-(2-oxoethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-
25 carboxylate

64

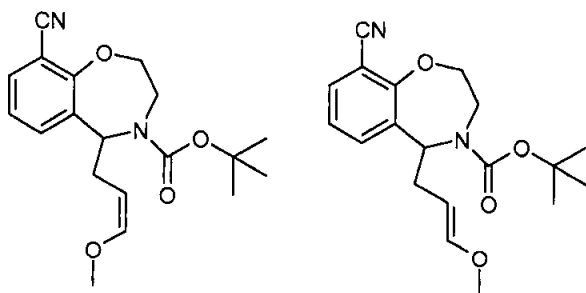


Dimethyl sulphoxide (0.504g, 6.45mmol) in dichloromethane (3ml) was added dropwise to a solution of oxalyl chloride (710mg, 5.59mmol) in dichloromethane (40ml) at -78°C. After 15 mins a solution of 1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 42) (1.37g, 4.30mmol) in dichloromethane (20ml) was added over 5mins and the mixture stirred for 1h at -78°C, then triethylamine (1.31g, 12.91mmol) was added and the mixture stirred for a further 5mins. The mixture was allowed to warm to room temperature over 45 mins. The solvent was evaporated and the residue partitioned between water and ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated to give the crude title compound as a pale yellow oil which was used crude in the subsequent step

C₁₇H₂₀N₂O₄ requires 316 found 317 [M+H]⁺.

Preparation 53

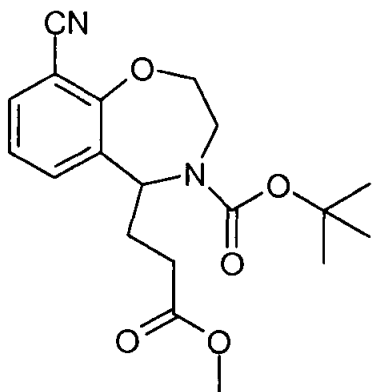
1,1-Dimethylethyl 9-cyano-5-[(2Z)-3-(methyloxy)-2-propen-1-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate and 1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-[(2E)-3-(methyloxy)-2-propen-1-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate 1:1



Lithium diisopropylamide (LDA) (0.5M in THF; 5.16mmol) was added dropwise to a solution of methoxymethyl diphenyl phosphine oxide (1.376g, 5.59mmol) in dry THF (20ml) at 0°C under nitrogen. The mixture was stirred at 0°C for 10 mins, before cooling to -78°C. A solution of 1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-(2-oxoethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 52) (1.36g, 4.30mmol) in THF (10ml) was then added drop-wise. The mixture was stirred for 5 mins, the ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature over 40mins. Saturated ammonium chloride was added and the reaction mixture extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated to give a pale yellow foam. This material was dissolved in THF (30ml), then sodium hydride (60%; 430mg, 4.30mmol) was added portion wise and the mixture stirred overnight. Methanol (3ml) was added at 0°C and the mixture partitioned between ammonium chloride and diethyl ether. The organic extract was washed with brine and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated and the residue purified by chromatography, eluting with 5-25% ethyl acetate in cyclohexane to give a 1:1 mixture of the title compounds as colourless oil (624mg). MS (ES) C₁₉H₂₄N₂O₄ requires 344 found 345 [M+H]⁺.

Preparation 54

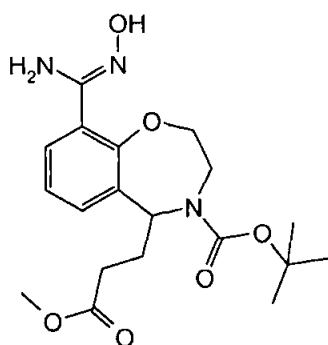
20 **1,1-Dimethylethyl 9-cyano-5-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate**



25 A mixture of 1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-[(2Z)-3-(methyloxy)-2-propen-1-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate and 1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-[(2E)-3-(methyloxy)-2-propen-1-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate 1:1 (Preparation 53) (625mg, 1.81mmol) in dichloromethane (10ml) was added rapidly to a suspension of pyridinium chlorochromate (PCC; 782mg, 3.63mmol) in dichloromethane (10ml) at room temperature. The mixture was allowed to stir

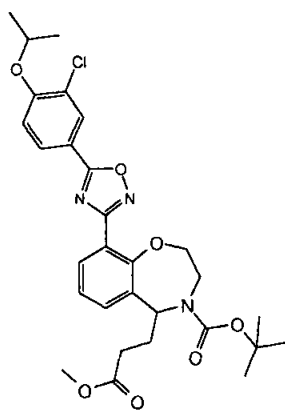
overnight, then further PCC (782mg, 3.63mmol) was added. The reaction mixture was stirred for a further 24h, then more PCC (782mg, 3.63mmol) was added and the mixture stirred for a further 24h. The mixture was filtered through Celite®, washing through with dichloromethane. The solvent was evaporated and the residue purified by chromatography, eluting with 5-25% ethyl acetate in cyclohexane to give the title compound as colourless oil (364mg). MS (ES) $C_{19}H_{24}N_2O_5$ requires 360 found 361 $[M+H]^+$.

Preparation 55
10 **1,1-Dimethylethyl 9-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-5-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate**



A mixture of 1,1-dimethylethyl 9-cyano-5-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 54) (360mg, 1.00mmol), hydroxylamine hydrochloride (174mg, 2.50mmol), and sodium bicarbonate (210mg, 2.50mmol) in methanol (10ml) was heated under reflux for 24 hours. A further portion of hydroxylamine hydrochloride (70mg, 1.00mmol), and sodium bicarbonate (84mg, 1.00mmol) was added and reflux continued for 24 hours. The reaction mixture was cooled and filtered through Celite®. The solvent was evaporated to give the title compound as a colourless solid (393mg) which was used without further purification. MS (ES) $C_{19}H_{27}N_3O_6$ requires 393 found 394 $[M+H]^+$.

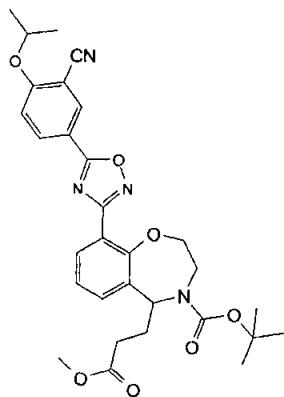
Preparation 56
25 **1,1-Dimethylethyl 9-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate**



- A solution of 1,1-dimethylethyl 9-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-5-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 55) (197mg, 0.50mmol) in acetonitrile (5ml) was added slowly to a stirred solution of 3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]benzoyl chloride (Preparation 41) (117mg, 0.50mmol) and triethylamine (61mg, 84 μ l, 0.60mmol) in acetonitrile (5ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour then heated under reflux for 48 hours.
- The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was purified by chromatography, eluting with 20% ethyl acetate in isohexane gave the title compound as a yellow oil (29mg). MS (ES) $C_{29}H_{34}^{35}ClN_3O_7$ requires 571 found 572 $[M+H]^+$.

15 **Preparation 57**

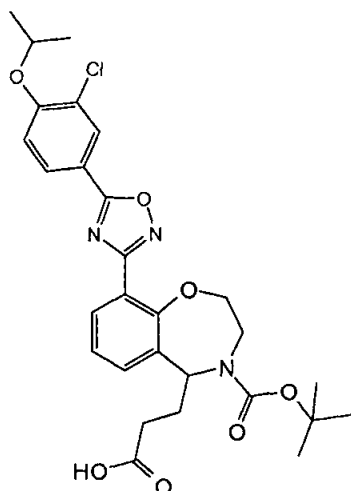
1,1-dimethylethyl 9-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate



A solution of 1,1-dimethylethyl 9-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-5-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 55) (197mg, 0.50mmol) in acetonitrile (5ml) was added slowly to a stirred solution of 3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]benzoyl chloride (Prepared using the method described for preparation 37) (112mg, 0.5mmol) and triethylamine (61mg, 84 μ l, 0.6mmol) in acetonitrile (5ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour then heated under reflux for 48 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was purified by chromatography, eluting with 20% ethyl acetate in iso-hexane gave the title compound as a yellow oil (41mg). MS (ES) $C_{30}H_{34}N_4O_7$ requires 562 found 563 $[M+H]^+$.

Preparation 58

3-(9-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[[1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)propanoic acid

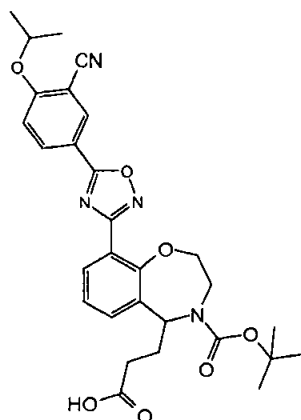


A mixture of 1,1-dimethylethyl 9-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 56) (29mg, 0.05mmol), 2M sodium hydroxide (2ml), and ethanol (2ml) was stirred at 60°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and the ethanol was evaporated. The residue was diluted with water (5ml) and acidified with glacial acetic acid. The solution was extracted with ethyl acetate (2x5ml). The combined organics were dried and evaporated to give the title compound as a brown

gum (24mg) which was used without further purification MS (ES) $C_{28}H_{32}^{35}ClN_3O_7$ requires 557 found 558 $[M+H]^+$.

Preparation 59

- 5 3-(9-(5-{3-Cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)propanoic acid



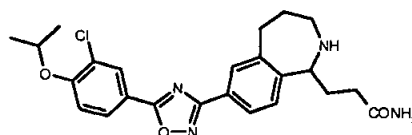
10

A mixture of 1,1-dimethylethyl 9-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (Preparation 57) (41mg, 0.07mmol), 2M sodium hydroxide (2ml), and ethanol (2ml) was stirred at 60°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and the ethanol was evaporated. The residue was diluted with water (5ml) and acidified with glacial acetic acid. The solution was extracted with ethyl acetate (2x5ml). The combined organics were dried and evaporated to give the title compound as a yellow gum (36mg) which was used without further purification. MS (ES) $C_{29}H_{32}N_4O_7$ requires 548 found 549 $[M+H]^+$.

20

Example 1

3-[7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-yl]propanamide

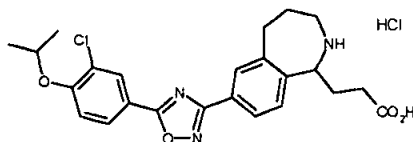


25

A solution of 1,1-dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-[3-(methyloxy)-3-oxopropyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepine-2-carboxylate (0.050 g, 0.088 mmol) in 7M ammonia in methanol (5ml) was stirred at room temperature for 7 days. The mixture was evaporated, re-dissolved in DCM (1 ml) and trifluoroacetic acid (1.000 ml, 13 mmol), then stirred at room temperature for 30 min. The mixture was evaporated, and then purified by MDAP. The fraction containing product was evaporated to ~10 ml, basified with 2M aq sodium hydroxide and extracted with ethyl acetate (30 ml). The organics were dried (magnesium sulphate), evaporated and the residue triturated with ether to leave a white solid (18 mg). m/z (ES+) 455 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.45 (6H, d), 1.65 (1H, m), 1.82 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.47-2.55 (2H, m), 3.07-3.13 (3H, m), 3.36 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.72 (1H, m), 5.3 (1H, br s), 6.1 (1H, br s), 7.06 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.92-7.94 (2H, m), 8.06 (1H, dd), 8.24 (1H, d).

15 **Example 2**

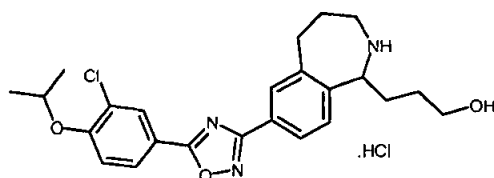
3-[7-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-yl]propanoic acid hydrochloride



3-(7-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-yl]propanoic acid (0.086 g, 0.155 mmol) was dissolved in a solution of trifluoroacetic acid (1.0 ml, 13.0 mmol) and DCM (1 ml) and stirred at room temperature for 30 min then evaporated to dryness. Purification by MDAP left a residue that was redissolved in DCM (5 ml) before 1M HCl in ether (1 ml) was added. The mixture was evaporated, then suspended in ether and filtered to leave a white solid (21 mg). m/z (ES+) 456 $[M+H]^+$. ^1H NMR (d_4 -MeOD) δ 1.42 (6H, d), 2.06 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.55 (1H, m), 3.24 (2H, m), 3.46 (1H, m), 3.49 (1H, m), 4.74 (1H, m), 4.84 (1H, m), 7.32 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.07-8.13 (3H, m), 8.21 (1H, d).

30 **Example 3**

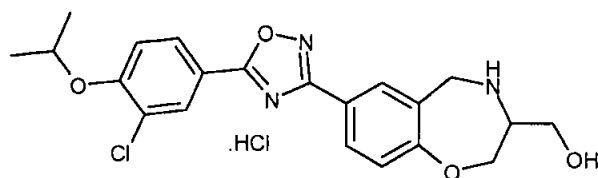
3-[7-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-yl]-1-propanol hydrochloride



1M Lithium aluminium hydride in THF (0.149 ml, 0.149 mmol) was added to a solution of methyl 3-[7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-yl]propanoate (0.07 g, 0.149 mmol) in THF (3 ml) and the resulting mixture stirred at room temperature for 30 min. A 2M aq sodium hydroxide (10 ml) was added, then the mixture extracted into ethyl acetate (20 ml) and the organic phase dried (magnesium sulphate), evaporated and purified by MDAP. The desired fractions were combined, evaporated, azeotroped with ethanol (20 ml) and the residue re-dissolved in DCM (4 ml). A solution of 1M HCl in ether (1 ml) was added, then the mixture evaporated and triturated with ether to leave a white solid (31 mg). m/z (ES+) 442 $[M+H]^+$. ^1H NMR (d_4 -MeOD) δ 1.42 (6H, d), 1.55-1.75 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.39 (1H, m), 3.24 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.57 (2H, m), 4.68 (1H, m), 4.85 (1H, m), 7.32 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.07-8.13 (3H, m), 8.21 (1H, d).

Example 4

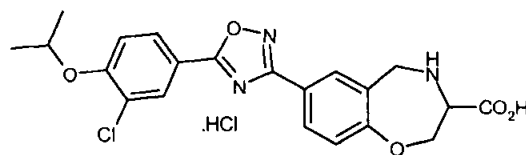
[7-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-3-yl]methanol hydrochloride



1,1-Dimethylethyl 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-4(5H)-carboxylate (0.024 g, 0.047 mmol) was dissolved in 4M HCl in dioxane (1.0 ml, 4.0 mmol) and stirred at room temperature for 1 h. The mixture was evaporated and the residue triturated with ether to leave a white solid (20 mg). m/z (ES+) 416 $[M+H]^+$. ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 1.36 (6H, d), 3.70-3.75 (3H, m), 4.07 (1H, m), 4.46-4.57 (3H, m), 4.89 (1H, m), 5.52 (1H, m), 7.28 (1H, d), 7.46 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 8.11 (1H, dd), 8.19 (2H, m), 9.66 (2H, br s).

Example 5

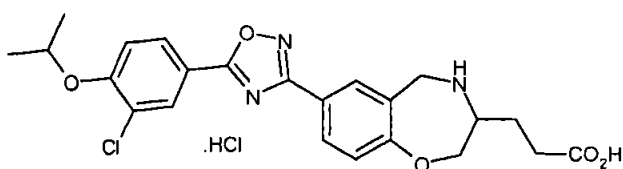
7-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine-3-carboxylic acid hydrochloride



To a solution of 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-
5 {[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine-3-carboxylic
acid (0.069 g, 0.13 mmol) in 1,4-dioxane (1 ml) was added 4M HCl in dioxane (4.0
ml, 16.0 mmol) and the resulting solution stirred at room temperature for 1.5 hours.
The mixture was evaporated to dryness and triturated with ether to leave a white
solid (39 mg). m/z (ES+) 430 $[M+H]^+$. ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 1.37 (6H, d), 4.39-4.56
10 (4H, m), 4.65 (1H, m), 4.89 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 8.11
(1H, dd), 8.14 (1H, d), 8.18 (1H, d).

Example 6

**3-[7-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-
15 tetrahydro-1,4-benzoxazepin-3-yl]propanoic acid hydrochloride**



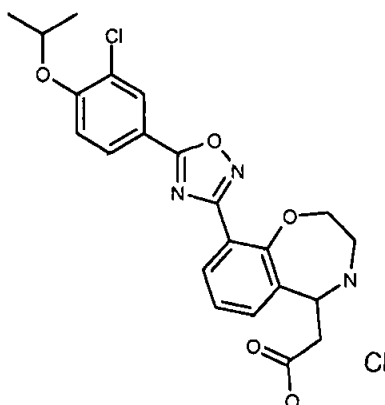
3-(7-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-
dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-3-yl]propanoic acid
(0.101 g, 0.181 mmol) was dissolved in 4M HCl in dioxane (3.0 ml, 12.0 mmol) and
20 stirred at room temperature for 1 h during which time a solid formed. This was filtered
then washed with dioxane and ether to leave a white solid (55 mg). m/z (ES+) 458
 $[M+H]^+$. ^1H NMR (d_4 -MeOD) δ 1.42 (6H, d), 2.00 (2H, m), 2.61 (2H, m), 3.86 (1H, m),
4.02 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.59 (1H, m), 4.84 (1H, m), 7.30 (2H, m), 8.11 (1H, dd),
8.15 (1H, dd), 8.20 (2H, m).

25

Example 7

**[9-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-
30 tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]acetic acid hydrochloride**

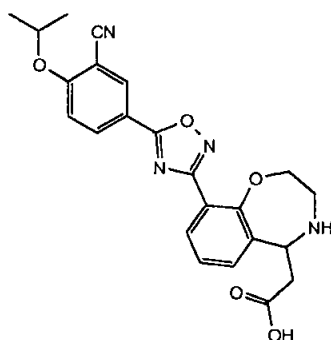
30



4.0M hydrogen chloride in dioxan (2ml) was added to a solution of (9-(5-{3-chloro-4-
 5 [(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[(1,1-
 dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)acetic acid,
 sodium salt (Preparation 36) (90mg, 0.17mmol) in dioxan (1ml). The reaction mixture
 was stirred at room temperature overnight. Diethyl ether (10ml) was added and the
 mixture stirred for 10 minutes. The precipitate was filtered off washed with diethyl
 ether and dried to give the title compound as a colourless solid (70mg). δ H (400
 10 MHz, d_6 DMSO) 1.37 (6H, d), 3.1-3.7 (4H, m) (includes water peak), 4.16-4.27 (1H,
 m), 4.34-4.45 (1H, m), 4.89 (1H, m), 4.97-5.03 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, dd), 7.46 (1H,
 d), 7.61 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.18 (1H, s), 10.00 (2H, br s), 12.80 (1H,
 br s). MS (ES) $C_{22}H_{22}^{35}ClN_3O_5$ requires 443; found 444 $[M+H]^+$.

15 **Example 8**

**[9-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-
 tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]acetic acid.**

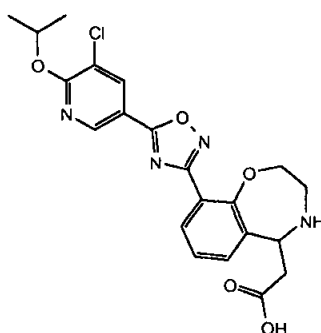


20 4.0M hydrogen chloride in dioxan (2ml, 8mmol) was added to a stirred solution of (9-
 (5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[(1,1-
 dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)acetic acid
 (Preparation 38) (150mg, 0.28mmol) in dry dioxan (2ml) and the mixture was stirred

at room temperature for 4 hours. Diethyl ether (10ml) was added to give a colourless solid. The solid was filtered off and washed with diethyl ether, then purified by MDAP to give the product as a colourless solid (78mg). δ H (400 MHz, d_6 DMSO) 1.39 (6H, d), 2.66-2.74 (1H, m), 2.77-2.86 (1H, m), 2.98-3.04 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.40-4.47 (1H, m), 4.98 (1H, m), 7.26 (1H, dd), 7.44 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.51 (1H, m). MS (ES) $C_{23}H_{22}N_4O_5$ requires 434; found 435 $[M+H]^+$.

Example 9

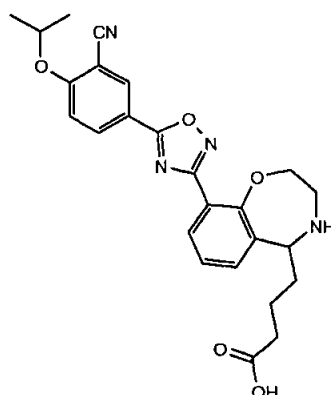
[9-(5-{5-Chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]acetic acid



4.0M hydrogen chloride in dioxan (2ml, 8 mmol) was added to a stirred solution of (9-(5-{5-chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)acetic acid (Preparation 40) (250mg, 0.46mmol) in dry dioxan (2ml) and stirred at room temperature for 4 hours. Diethyl ether (10ml) was added to give a colourless solid which was filtered off and washed with diethyl ether. The solid was purified by MDAP to give the title compound as a colourless solid (169mg). δ H (400 MHz, d_6 DMSO) 1.39 (6H, d), 2.66-2.73 (1H, m), 2.77-2.85 (1H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.40-4.06 (1H, m), 5.45 (1H, m), 7.26 (1H, dd), 7.44 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.54 (1H, d), 8.93 (1H, d). MS (ES) $C_{21}H_{21}^{35}ClN_4O_5$ requires 444; found 445 $[M+H]^+$.

Example 10

4-[9-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]butanoic acid hydrochloride salt

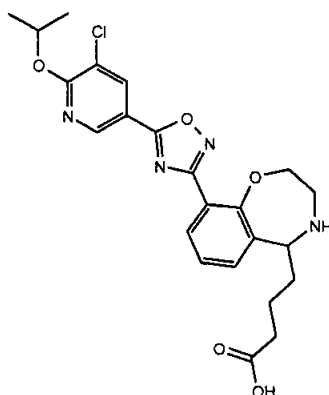


4M HCl in dioxan (1ml) was added to a stirred solution of 4-(9-(5-(3-cyano-4-((1-methylethyl)oxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)butanoic acid (Preparation 49) (80mg, 0.14mmol) in dioxan (2ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Further 4M HCl in dioxan (1ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated and dry diethyl ether (2ml) was added to the residue and the mixture stirred for 30 minutes. The supernatant liquid was decanted off and dry diethyl ether (2ml) added to the residue. After stirring for 30 minutes the solid was filtered off to give the title compound as a colourless solid (37mg)

^1H (400 MHz, d_6DMSO) 1.20-1.30 (1H, m), 1.39 (6H, d), 1.50-1.60 (1H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.30 (2H, t), 3.35-3.45 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 7.35 (1H, dd), 7.55 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.45 (1H, m), 8.50 (1H, m), 9.50-9.80 (2H, br m), 12.1 (1H, br s). MS (ES) $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ requires 462 found 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Example 11**

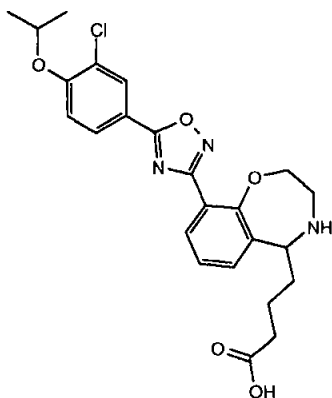
4-[9-(5-(5-chloro-6-((1-methylethyl)oxy)-3-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]butanoic acid hydrochloride



4M HCl in dioxan (1ml) was added to a stirred solution of 4-(9-(5-{5-chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)butanoic acid (Preparation 51) (100mg, 0.17mmol) in dioxan (2ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Further 4M HCl in dioxan (1ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated and dry diethyl ether (2ml) was added to the residue and the mixture stirred for 30 minutes. The supernatant liquid was decanted off and dry diethyl ether (2ml) added to the residue. After stirring for 30 minutes the solid was filtered off to give the title compound as a colourless solid (21mg). δ H (400 MHz, d_6 DMSO) 1.20-1.30 (1H,m), 1.40 (6H, d), 1.50-1.60 (1H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.30 (2H, t), 3.35-3.45 (1H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 5.40-5.50 (1H, m), 7.40 (1H, dd), 7.68-7.72 (1H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.55 (1H, d), 8.94 (1H, d), 9.40-9.80 (2H, br m), 12.1 (1H, br s). MS (ES) $C_{23}H_{25}^{35}ClN_4O_5$ requires 472 found 473 $[M+H]^+$.

20 **Example 12**

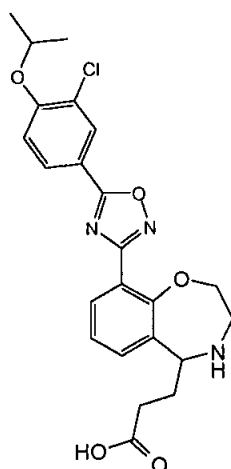
4-[9-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]butanoic acid hydrochloride.



4M HCl in dioxan (1ml) was added to a stirred solution of 4-(9-(5-(3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)butanoic acid (preparation 50) (60mg, 0.10mmol) in dioxan (2ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Further 4M HCl in dioxan (1ml) was added and stirring at room temperature continued for 1 hour. The solvent was evaporated and dry diethyl ether (2ml) was added to the residue and the mixture stirred for 30 minutes. The supernatant liquid was decanted off and dry diethyl ether (2ml) added to the residue. After stirring for 30 minutes the solid was filtered off to give the title compound as a colourless solid (9mg). δ H (400 MHz, d_4 MeOH) 1.42 (6H, d), 1.43-1.55 (1H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.40 (2H, t), 3.50-3.60 (1H, m), 3.80-3.92 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.55-4.64 (1H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m) (partially obscured by H_2O), 7.32 (1H, d), 7.38-7.44 (1H, dd), 7.62-7.68 (1H, m), 8.07-8.14 (2H, m), 8.20 (1H, s). MS (ES) $C_{24}H_{26}^{35}ClN_4O_5$ requires 471 found 472 $[M+H]^+$.

Example 13

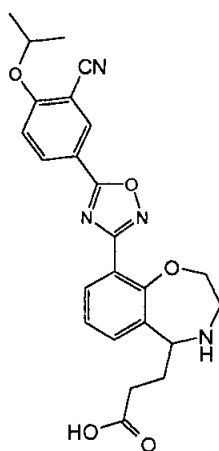
3-[9-(5-(3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]propanoic acid, formic acid salt



- 4M HCl in dioxan (1ml) was added to a solution of 3-(9-(5-(3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)propanoic acid (Preparation 58) (25mg, 0.04mmol) in dry dioxan (1ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated and the residue triturated under diethyl ether to give a gum which was purified by MDAP to give the title compound as a colourless glass (8mg).
- δ H (400 MHz, d_4 MeOH) 1.42 (6H, d), 2.30 - 2.52 (4H, m), 3.52 - 3.59 (1H, m), 3.76 - 3.84 (1H, m), 4.18 - 4.27 (1H, m), 4.42 - 4.50 (1H, m), 4.69 - 4.75 (1H, m), 4.80 - 4.87 (1H, m), 7.31 (1H, d), 7.38 - 7.43 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 8.05 - 8.13 (2H, m), 8.19 - 8.21 (2H, m). MS (ES) $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_7$ requires 457 found 458 $[M+H]^+$.

15 **Example 14**

3-[9-(5-(3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]propanoic acid, formic acid salt

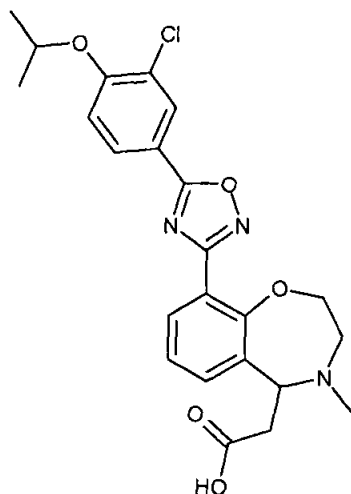


4M HCl in dioxan (1ml) was added to a solution of 3-(9-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-[[1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)propanoic acid (Preparation 59) (40mg, 0.07mmol) in dry dioxan (1ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was evaporated and the residue triturated under diethyl ether followed by purification by MDAP to give the title compound as a colourless glass (13mg).

δ H (400 MHz, d_4 MeOH) 1.45 (6H, d), 2.30 – 2.42 (3H, m), 2.47 – 2.55 (1H, m), 3.52 – 3.58 (1H, m), 3.80 – 3.88 (1H, m), 4.16 – 4.25 (1H, m), 4.47 – 4.55 (1H, m), 4.71 – 4.78 (1H, m), 4.92 – 5.00 (1H, m (part obscured by solvent)), 7.38 – 7.46 (2H, m), 7.57 – 7.61 (1H, m), 8.07 – 8.11 (1H, m), 8.15 – 8.20 (1H, br s), 8.39 – 8.44 (1H, m), 8.46 (1H, s). MS (ES) $C_{24}H_{24}N_4O_5$ requires 448 found 449 $[M+H]^+$.

15 **Example 15**

[9-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]acetic acid



A mixture of ethyl [9-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]acetate (Preparation 61) (75mg, 0.15mmol), ethanol (0.5ml) and 2M sodium hydroxide (1ml) was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was evaporated and the residue was diluted with water (5ml) and washed with diethyl ether (2ml). The aqueous phase was neutralised with glacial acetic acid and extracted with ethyl acetate (2x3ml). The combined organic extracts were dried and evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate (1ml) and treated with 1M hydrogen chloride in diethyl ether (1ml). The

solvent was evaporated and the residue triturated under diethyl ether to give the title compound as a colourless solid (40mg)

δ H (400 MHz, d_6 DMSO) 1.37 (6H, d), 2.78 (3H, br. s), 2.91-4.09 (4H, m) (includes water peak), 4.29 (1H, t), 4.49 (1H, d), 4.89 (1H, spt), 4.98 (1H, br. s), 7.39 (1H, t),
5 7.45 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.18 (1H, s), 11.94 (1H, br s),
12.38 (1H, br s). MS (ES) $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_5$ requires 457; found 458 $[M+H]^+$.

Membrane preparation for S1P1 GTP γ S assay

For membrane preparations all steps were performed at 4°C. Rat hepatoma cells
10 stably expressing the human S1P1 receptor or Rat Basophilic Leukaemia cells (RBL)
stably expressing human S1P3 receptor were grown to 80% confluency before being
harvested into 10ml Phospho-Buffered Saline (PBS) and centrifuged at 1200rpm for
5 minutes. After removal of the supernatant, the pellet was re-suspended and cells
15 were homogenised within a glass Waring blender for 2 bursts of 15secs in 200mls of
buffer (50mM HEPES, 1mM leupeptin, 25 μ g/ml bacitracin, 1mM EDTA, 1mM PMSF,
2 μ M pepstatin A). The blender was plunged into ice for 5 mins after the first burst
and 10-40 mins after the final burst to allow foam to dissipate. The material was then
spun at 500g for 20 mins and the supernatant spun for 36 mins at 48,000g. The
20 pellet was resuspended in the same buffer as above but without PMSF and pepstatin
A. The material was then forced through a 0.6mm needle, made up to the required
volume, (usually x4 the volume of the original cell pellet), aliquoted and stored frozen
at -80°C.

Alternative Membrane preparation for S1P1 GTP γ S assay

All steps were performed at 4°C. Cells were homogenised within a glass Waring
25 blender for 2 bursts of 15 secs in 200mls of buffer (50mM HEPES, 1mM leupeptin,
25 μ g/ml bacitracin, 1mM EDTA, 1mM PMSF, 2 μ M pepstatin A). The blender was
plunged into ice for 5 mins after the first burst and 10-40 mins after the final burst to
allow foam to dissipate. The material was then spun at 500g for 20 mins and the
supernatant spun for 36 mins at 48,000g. The pellet was resuspended in the same
30 buffer as above but without PMSF and pepstatin A. The material was then forced
through a 0.6mm needle, made up to the required volume, (usually x4 the volume of
the original cell pellet), aliquoted and stored frozen at -80°C

S1P1 GTP γ S assay

Human S1P₁ rat hepatoma membranes (1.5µg/well) were adhered to a wheatgerm agglutinin (WGA)-coated scintillation proximity assay (SPA) beads (0.125mg/well) in assay buffer (HEPES 20mM, MgCl₂ 10mM, NaCl 100mM and pH adjusted to 7.4 using KOH 5M, GDP 10µM FAC (final assay concentration) and saponin 90µg/ml FAC was also added).

After 30 minutes pre-coupling on ice the bead and membrane suspension was dispensed into a white Greiner polypropylene LV384-well plate (5µl/well), containing 0.1µl of the compound. 5µl/well [³⁵S]-GTPγS (0.5nM final radioligand conc) made up in assay buffer was then added to agonist plates. The final assay cocktail (10.1µl) was then centrifuged at 1000rpm for 5 minutes then read immediately on a Viewlux reader.

All test compounds were dissolved in DMSO at a concentration of 10mM and were prepared in 100% DMSO using a 1 in 4 dilution step to provide 11 point dose response curves. The dilutions were transferred to the assay plates ensuring that the DMSO concentration was constant across the plate for all assays.

All data was normalized to the mean of 16 high and 16 low control wells on each plate. A four parameter curve fit was then applied.

Alternative method for S1P₁ GTPγS assay

S₁P₁ expressing RH7777 membranes (1.5µg/well) membranes (1.5µg/well) were homogenised by passing through a 23G needle. These were then adhered to WGA-coated SPA beads (0.125mg/well) in assay buffer (HEPES 20mM, MgCl₂ 10mM, NaCl 100mM and pH adjusted to 7.4 using KOH 5M). GDP 10µM FAC and saponin 90µg/ml FAC were also added

After 30 minutes precoupling on ice, the bead and membrane suspension was dispensed into white Greiner polypropylene LV 384-well plates (5µl/well), containing 0.1µl of compound. 5µl/well [³⁵S]-GTPγS (0.5nM for S₁P₁ or 0.3nM for S₁P₃ final radioligand concentration) made in assay buffer was then added to the plates. The final assay cocktail (10.1µl) was then sealed, spun on a centrifuge, then read immediately on a Viewlux instrument.

Exemplified compounds of the invention had a pEC₅₀ > 5. Examples 4 to 7 and 9 to 14 had a pEC₅₀ of >7. Examples 6 and 12 to 14 had a pEC₅₀ >8.

S1P3

S1P3 membranes from rat basophilic leukaemia cells (RBL-2H3)(1.5µg/well) were adhered to WGA-coated SPA beads (0.125mg/well) in assay buffer (HEPES 20mM, MgCl₂ 3mM, NaCl 100mM and pH adjusted to 7.4 using KOH 5M), GDP 10µM FAC and saponin 90µg/ml FAC was also added).

After 30 minutes pre-coupling on ice the bead and membrane suspension was dispensed into a white Greiner polypropylene LV384-well plate (5µl/well), containing 0.1µl of the compound. 5µl/well [³⁵S]-GTPγS (0.5nM final radioligand conc) made up in assay buffer was then added to agonist plates. The final assay cocktail (10.1µl) was centrifuged at 1000rpm for 5 minutes then read immediately on a Viewlux reader.

All test compounds were dissolved in DMSO at a concentration of 10mM and were prepared in 100% DMSO using a 1 in 4 dilution step to provide 11 point dose response curves. The dilutions were transferred to the assay plates ensuring that the DMSO concentration was constant across the plate for all assays.

All data was normalized to the mean of 16 high and 16 low control wells on each plate. A four parameter curve fit was then applied.

Alternative method for S1P3 GTPγS assay

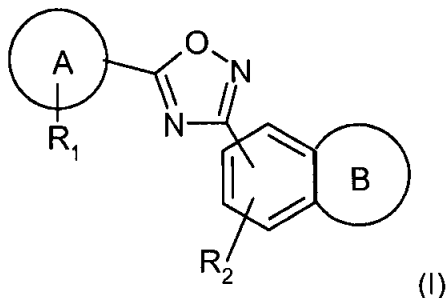
S₁P₃ expressing RBL membranes (1.5µg/well) were homogenised by passing through a 23G needle. These were then adhered to WGA-coated SPA beads (0.125mg/well) in assay buffer (HEPES 20mM, MgCl₂ 10mM, NaCl 100mM and pH adjusted to 7.4 using KOH 5M). GDP 10µM FAC and saponin 90µg/ml FAC were also added

After 30 minutes precoupling on ice, the bead and membrane suspension was dispensed into white Greiner polypropylene LV 384-well plates (5µl/well), containing 0.1µl of compound. 5µl/well [³⁵S]-GTPγS (0.5nM for S₁P₁ or 0.3nM for S₁P₃ final radioligand concentration) made in assay buffer was then added to the plates. The final assay cocktail (10.1µl) was then sealed, spun on a centrifuge, then read immediately on a Viewlux instrument.

Exemplified compounds had a pEC₅₀ < 7, many had a pEC₅₀ <6. Examples 1 to 3, 7 to 10 and 12 to 13 had a pEC₅₀ <5.

Claims

- 5 1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

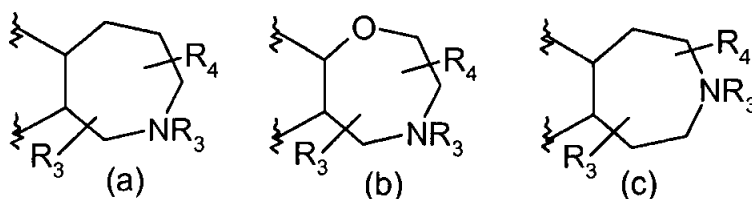


A is phenyl or a 5 or 6-membered heteroaryl ring;

- 10 R_1 is up to two substituents independently selected from halogen, $C_{(1-3)}$ alkoxy, $C_{(1-3)}$ fluoroalkyl, cyano, optionally substituted phenyl, $C_{(1-3)}$ fluoroalkoxy, $C_{(1-6)}$ alkyl and $C_{(3-6)}$ cycloalkyl;

R_2 is hydrogen, halogen or $C_{(1-4)}$ alkyl;

B is a 7 membered saturated ring selected from the following:



15

R_3 is hydrogen or $C_{(1-3)}$ alkyl optionally substituted by oxygen;

R_4 is $(CH_2)_{1-3}CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H or $(CH_2)_{1-3}CO_2H$.

- 20 2. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

A is phenyl or pyridyl;

R_1 is up to two substituents independently selected from chloro, cyano and isopropoxy;

- 25 R_2 is hydrogen;

B is (a) or (b);

R_3 is hydrogen;

R_4 is $(CH_2)_2CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H or $(CH_2)_{1-3}CO_2H$.

3. A compound selected from:

- 5 3-[7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-yl]propanamide
- 3-[7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-yl]propanoic acid
- 10 3-[7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-yl]-1-propanol
- [7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-3-yl]methanol
- 15 7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine-3-carboxylic acid
- 20 3-[7-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-3-yl]propanoic acid
- [9-(5-{3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]acetic acid
- 25 [9-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]acetic acid
- [9-(5-{5-Chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]acetic acid
- 30 4-[9-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]butanoic acid
- 35 4-[9-(5-{5-chloro-6-[(1-methylethyl)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]butanoic acid

84

4-[9-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-yl]butanoic acid

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5

4. Use of a compound according to any one of claims 1 to 3 for the treatment of conditions or disorders mediated by S1P1 receptors.

5. Use according to claim 4, wherein the condition or disorder is multiple sclerosis, autoimmune diseases, chronic inflammatory disorders, asthma, inflammatory neuropathies, arthritis, transplantation, Crohn's disease, ulcerative colitis, lupus erythematosus, psoriasis, ischemia-reperfusion injury, solid tumours, and tumour metastasis, diseases associated with angiogenesis, vascular diseases, pain conditions, acute viral diseases, inflammatory bowel conditions, insulin and non-insulin dependant diabetes.

10
15

6. Use according to claim 4, wherein the condition is lupus erythematosus.

7. Use of a compound according to any one of claims 1 to 3 to manufacture a medicament for use in the treatment of conditions or disorders mediated by S1P1 receptors.

20

8. Use according to claim 7, wherein the condition or disorder multiple sclerosis, autoimmune diseases, chronic inflammatory disorders, asthma, inflammatory neuropathies, arthritis, transplantation, Crohn's disease, ulcerative colitis, lupus erythematosus, psoriasis, ischemia-reperfusion injury, solid tumours, and tumour metastasis, diseases associated with angiogenesis, vascular diseases, pain conditions, acute viral diseases, inflammatory bowel conditions, insulin and non-insulin dependant diabetes.

25
30

9. Use according to claim 7, wherein the condition is lupus erythematosus.

10. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 3.

35

11. A method of treatment for conditions or disorders in mammals including humans which can be mediated via the S1P1 receptors which comprises administering to the sufferer a therapeutically safe and effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

12. A method of treatment according to claim 11, wherein the condition is lupus erythematosus.

COMPUESTOS DE 1,2,4-OXADIAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La presente invención se relaciona con derivados de oxadiazol
5 novedosos que tienen actividad farmacológica, procesos para su preparación,
composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de
varios trastornos.

El 1-fosfato de esfingosina (S1P) es un mediador de lípidos
bioactivo formado por la fosforilación de la esfingosina por las esfingosina
10 cinasas y se encuentra en altos niveles en la sangre. Se produce y secreta
por varios tipos celulares, incluyendo aquéllos de tipo hematopoyético, tales
como plaquetas y mastocitos (Okamoto et al 1998 J Biol Chem
273(42):27104; Sanchez y Hla 2004, J Cell Biochem 92:913). Tiene una
amplia gama de acciones biológicas, incluyendo la proliferación,
15 diferenciación, motilidad celular, vascularización y activación de las células
inflamatorias y plaquetas (Pyne y Pyne 2000, Biochem J. 349: 385). Se han
descrito cinco subtipos de receptor sensibles a S1P, S1P1 (Edg-1), S1P2
(Edg-5), S1P3 (Edg-3), S1P4 (Edg-6) y S1P5 (Edg-8), que forman parte de la
familia de receptores del gen de la diferenciación endotelial acoplado a la
20 proteína G (Chun et al 2002 Pharmacological Reviews 54:265, Sanchez y Hla
2004 J Cellular Biochemistry, 92:913). Estos 5 receptores muestran una
expresión diferencial del ARNm, con S1P1-3 siendo ampliamente expresado,
S1P4 expresado en los tejidos linfoides y hematopoyéticos, y S1P5

principalmente en el cerebro y a un grado menor en el bazo. Señalizan vía diferentes subconjuntos de proteínas G para promover una variedad de respuestas biológicas (Kluk y Hla 2002 Biochem et Biophysica Acta 1582:72, Sanchez y Hla 2004, J Cellular Biochem 92:913).

- 5 Los papeles propuestos para el receptor S1P1 incluyen el tráfico de linfocitos, inducción/supresión de citocinas y efectos en las células endoteliales (Rosen y Goetzl 2005 Nat Rev Immunol. 5:560). Los agonistas del receptor S1P1 se han utilizado en varios modelos animales autoinmunes y de trasplante, incluyendo los modelos de Encefalomiелitis Autoimmune
- 10 Experimental (EAE) de MS, para reducir la severidad de la enfermedad inducida (Brinkman et al 2003 JBC 277:21453; Fujino et al 2003 J Pharmacol Exp Ther 305:70; Webb et al 2004 J Neuroimmunol 153:108; Rausch et al 2004 J Magn Reson Imaging 20:16). Se reporta que esta actividad está
- 15 mediada por el efecto de los agonistas de S1P1 en la circulación de los linfocitos a través del sistema linfático. El tratamiento con agonistas de S1P1 resulta en el secuestro de los linfocitos dentro de los órganos linfoides secundarios, tales como los nodos linfáticos, induciendo una linfopenia periférica reversible en los modelos animales (Chiba et al 1998, J Immunology 160:5037, Forrest et al 2004 J Pharmacol Exp Ther 309:758; Sanna et al 2004
- 20 JBC 279:13839). Los datos publicados sobre los agonistas, sugieren que el tratamiento con el compuesto induce la pérdida del receptor S1P1 de la superficie celular vía la internalización (Graler y Goetzl 2004 FASEB J 18:551; Matloubian et al 2004 Nature 427:355; Jo et al 2005 Chem Biol 12:703), y es

esta reducción del receptor S1P1 en las células inmunes que contribuye a la reducción del movimiento de los linfocitos T de los nodos linfáticos nuevamente hacia la corriente sanguínea.

La supresión del gen S1P1 causa letalidad embrionica. Los
5 experimentos para examinar el papel del receptor S1P1 en la migración y tráfico de los linfocitos han incluido la transferencia adoptiva de los linfocitos T deficientes de S1P1 marcados, en ratones silvestres irradiados. Estas células mostraron una salida reducida de los órganos linfoides secundarios (Matloubian et al 2004 Nature 427:355).

10 S1P1 también se ha adscrito a un papel en la modulación de la junta celular endotelial (Allende et al 2003 102:3665, Blood Singelton et al 2005 FASEB J 19:1646). Con respecto a esta acción endotelial, se ha reportado que los agonistas de S1P1 tienen un efecto en los nodos linfáticos aislados, que puede contribuir a un papel en la modulación de los trastornos
15 inmunes. Los agonistas de S1P1 causaron un cierre de las “compuertas” estromales endoteliales de los senos linfáticos con el drene de los nodos linfáticos y evitan la salida de linfocitos (Wei wt al 2005, Nat. Immunology 6:1228).

El compuesto inmunosupresor FTY720 (JP11080026-A), ha
20 mostrado reducir los linfocitos circulantes en los animales y el hombre, tienen actividad que modula la enfermedad en modelos animales de trastornos inmunes y reduce las proporciones de remisión en la Esclerosis Múltiple remitente con recaída (Brinkman et al 2002 JBC 277:21453, Mandala et al

2002 Science 296:346, Fujino et al 2003 J Pharmacology and Experimental
Therapeutics 305:45658, Brinkman et al 2004 American J Transplantation
4:1019, Webb et al 2004 J Neuroimmunology 153:108, Morris et al 2005 Eur J
Immunol 35:3570, Chiba 2005 Pharmacology and Therapeutics 108:308,
5 Kahan et al 2003, Transplantation 76:1079, Kappos et al 2006 New Eng J
Medicine 335:1124). Este compuesto es un profármaco que es fosforilado *in*
vivo por las esfingosina cinasas para proporcionar una molécula que tiene
actividad agonista en los receptores S1P1, S1P3, S1P4 y S1P5. Los estudios
clínicos han demostrado que el tratamiento con FTY720 resulta en bradicardia
10 en las primeras 24 horas del tratamiento (Kappos et al 2006 New Eng J
Medicine 335:1124). Se piensa que la bradicardia se debe al agonismo en el
receptor S1P3, basándose en varios experimentos basados en células y en
animales. Estos incluyen el uso de animales con S1P3 desactivado, que a
diferencia de los ratones del tipo silvestre, no demuestran bradicardia después
15 de la administración de FTY720 y el uso de compuestos selectivos de S1P1.
(Hale et al 2004 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14:3501, Sanna et
al 2004 JBC 279:13839, Koyrakh et al 2005 American J Transplantation
5:529).

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

Las siguientes solicitudes de patente describen derivados de
oxadiazol como agonistas de S1P1: WO03/105771, WO05/058848,

WO06/047195, WO06/100633, WO06/115188, WO06/131336, WO07/024922 y la WO07/116866.

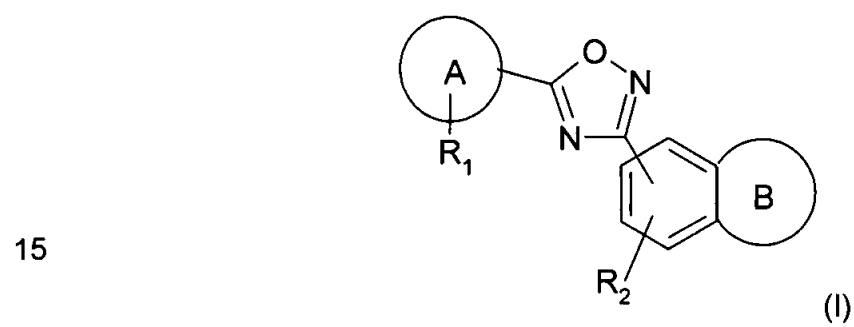
Las siguientes solicitudes de patente describen derivados de tetrahidroisoquinolinil-oxadiazol como agonistas del receptor S1P:

5 WO06/064757, WO06/001463, WO04/113330.

La WO08/064377 describe análogos de benzocicloheptilo que tienen actividad del receptor S1P1.

Una clase de compuestos estructuralmente novedosos se ha encontrado ahora, que proporciona agonistas del receptor S1P1.

10 La presente invención proporciona por lo tanto, compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

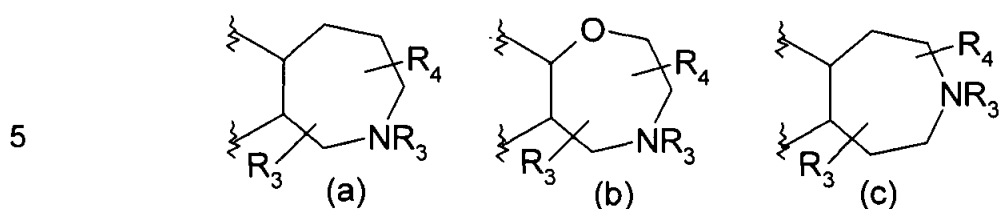


A es fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R₁ es hasta dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, alcoxi de C₍₁₋₃₎, fluoroalquilo de C₍₁₋₃₎, ciano, fenilo
 20 sustituido opcionalmente, fluoroalcoxi de C₍₁₋₃₎, alquilo de C₍₁₋₆₎ y cicloalquilo de C₍₃₋₆₎;

R₂ es hidrógeno, halógeno o alquilo de C₍₁₋₄₎;

B es un anillo saturado de 7 miembros seleccionado de lo siguiente:



R_3 es hidrógeno o alquilo de $C_{(1-3)}$ sustituido opcionalmente con oxígeno;

R_4 es $(CH_2)_{1-3}CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H o $(CH_2)_{1-3}CO_2H$.

10 En una modalidad de la invención,

A es fenilo; y/o

R_1 es hasta dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de cloro e isopropoxi; y/o

R_2 es hidrógeno; y/o

15 B es (a) o (b); y/o

R_3 es hidrógeno; y/o

R_4 es $(CH_2)_2CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H o $(CH_2)_2CO_2H$.

En una modalidad de la invención,

A es fenilo o piridilo;

20 R_1 es hasta dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de cloro, ciano e isopropoxi;

R_2 es hidrógeno;

B es (a) o (b);

R_3 es hidrógeno;

R_4 es $(CH_2)_2CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H o $(CH_2)_{1-3}CO_2H$.

En una modalidad, A es fenilo o piridilo. En otra modalidad, A es fenilo. En otra modalidad, A es fenilo 3,4 disustituido.

- 5 En una modalidad, R_1 es dos sustituyentes, uno de los cuales es alcoxi de $C_{(1-3)}$, el otro se selecciona de halógeno o ciano. En otra modalidad, R_1 es dos sustituyentes, uno de los cuales es isopropoxi y el otro se selecciona de cloro o ciano. En otra modalidad, R_1 es dos sustituyentes seleccionados de cloro, isopropoxi y ciano. En otra modalidad, R_1 es cloro e
- 10 isopropoxi. En una modalidad adicional, R_1 es cloro en la posición 3 e isopropoxi en la posición 4 cuando A es fenilo o R_1 es cloro en la posición 5 e isopropoxi en la posición 6 cuando A es piridinilo. En otra modalidad, R_1 es isopropoxi y ciano. En una modalidad adicional, R_1 es ciano en la posición 3 e isopropoxi en la posición 4 cuando A es fenilo o R_1 es cloro en la posición 5 e
- 15 isopropoxi en la posición 6 cuando A es piridinilo.

En una modalidad, B es (a) o (b). En otra modalidad, B es (b).

En una modalidad, R_2 es hidrógeno.

En una modalidad, R_3 es hidrógeno.

- En una modalidad, R_4 es $(CH_2)_2 CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H o
- 20 $(CH_2)_{1-3}CO_2H$. En otra modalidad, $(CH_2)_{1-3}CO_2H$.

El término "alquilo" como un grupo o parte de un grupo, por ejemplo, alcoxi o hidroxialquilo, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado en todas las formas isoméricas. El término "alquilo de $C_{(1-6)}$ ", se refiere a un

grupo alquilo, como se definió anteriormente, que contiene al menos 1, y cuando mucho 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo o *ter*-butilo. Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *ter*-butoxi.

Los grupos cicloalquilo de C₍₃₋₆₎ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno", se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I), y el término "halo" se refiere al halógeno: fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

El término "heteroarilo" representa un anillo no saturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de O, N o S. Los ejemplos de anillos de heteroarilo de 5 ó 6 miembros incluyen pirrolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo y triacinilo.

En ciertos de los compuestos de fórmula (I), dependiendo de la naturaleza del sustituyente, hay átomos de carbono quirales, y por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos, tales como las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, tales como racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse o resolverse unas de

otras mediante métodos convencionales o cualquier isómero dado puede obtenerse mediante síntesis estereoselectiva o asimétricas convencionales.

Ciertos de los compuestos en la presente pueden existir en varias formas tauroméricas, y se entenderá que la invención abarca todas de
5 tales formas tautoméricas.

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

Los compuestos adecuados de la invención son:

- 10 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-il]propanamida
- ácido 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-il]propanoico
- 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-il]-1-propanol
- 15 [7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-il]metanol
- ácido 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-carboxílico
- 20 ácido [9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]acético
- ácido [9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]acético

95

ácido [9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]acético

ácido 4-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]butanoico

5 ácido 4-[9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]butanoico

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

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

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptables, éster o sal de tal éster o un compuesto de fórmula (I) que, tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar (de manera directa o indirecta), un compuesto de fórmula (I) o un metabólico o residuo activo del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales. Se apreciará que para utilizarse en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para aquellos con experiencia en la técnica, e incluyen aquéllas descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o

fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluensulfónico, metansulfónico o naftalensulfónico. Ciertos de los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La presente

5 invención incluye dentro de su alcance, todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas. Las sales también pueden prepararse de bases farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amoníaco, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio,

10 magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc y lo similar. Las sales derivadas de las bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias; aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales y aminas cíclicas. Las bases orgánicas particulares farmacéuticamente aceptables incluyen arginina,

15 betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina,

20 tris(hidroximetil)aminometano (TRIS, trometamol) y lo similar. Las sales también pueden formarse de resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, resinas de poliamina. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden prepararse de ácidos farmacéuticamente

97

aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etansulfónico, etandisulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, 5 mícico, pamoico, pantoténico, fosfórico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y lo similar.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse de manera convencional, mediante la reacción con el ácido o el derivado de ácido apropiado. Las sales farmacéuticamente aceptables con bases, pueden 10 prepararse de manera convencional mediante la reacción con la base inorgánica u orgánica apropiada.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina, y, si es cristalina, puede estar opcionalmente hidratada o solvatada. Esta invención incluye dentro de su alcance, hidratos o 15 solvatos estequiométricos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o solvente.

Incluidas dentro del alcance de la invención están todas las sales, solvatos, hidratos, complejos, polimorfos, profármacos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de 20 fórmula (I).

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

Las potencias y eficacias de los compuestos de esta invención para el receptor S1P1, puede determinarse mediante el ensayo GTP γ S realizado en el receptor clonado humano como se describe en la presente. Los compuestos de fórmula (I) han demostrado actividad agonista en el
5 receptor S1P1, utilizando los ensayos funcionales descritos en la presente.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son, por lo tanto, de utilidad en el tratamiento de condiciones o trastornos que están mediados vía el receptor S1P1. En particular, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de
10 utilidad en el tratamiento de la esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, transplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, lupus eritematoso, soriasis, lesión por isquemia-reperfusión, tumores sólidos y metástasis de tumor, enfermedades asociadas con la angiogénesis,
15 enfermedades vasculares, condiciones dolorosas, enfermedades virales agudas, condiciones inflamatorias del intestino, diabetes dependiente de la insulina y no dependiente de la insulina (referidos aquí posteriormente como los "Trastornos de la Invención").

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente
20 aceptables son, por lo tanto, de utilidad en el tratamiento del lupus eritematoso.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son, por lo tanto, de utilidad en el tratamiento de la soriasis.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son, por lo tanto, de utilidad en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Deberá entenderse que "tratamiento" como se utiliza en la presente, incluye la profilaxis, así como el alivio de los síntomas establecidos.

Así, la invención también proporciona compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para utilizarse como sustancias terapéuticas, en particular en el tratamiento de las condiciones o trastornos mediados vía el receptor S1P1. En particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para utilizarse como una sustancia terapéutica en el tratamiento de la esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, lupus eritematoso, soriasis, lesión por isquemia-reperfusión, tumores sólidos y metástasis del tumor, enfermedades asociadas con la angiogénesis, enfermedades vasculares, condiciones dolorosas, enfermedades virales agudas, condiciones inflamatorias del intestino, diabetes dependiente de la insulina y no dependiente de la insulina.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad como sustancias terapéuticas en el tratamiento del lupus eritematoso.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad como sustancias terapéuticas en el tratamiento de la soriasis.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente
5 aceptables son de utilidad como sustancias terapéuticas en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La invención proporciona además un método de tratamiento de las condiciones o trastornos en mamíferos, incluyendo humanos, que pueden mediarse vía el receptor S1P1, que comprende administrar al paciente que lo
10 sufre, una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo. En particular, la invención proporciona un método de tratamiento de la esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplante, enfermedad de Crohn, colitis
15 ulcerativa, lupus eritematoso, soriasis, lesión por isquemia-reperfusión, tumores sólidos y metástasis del tumor, enfermedades asociadas con la angiogénesis, enfermedades vasculares, condiciones dolorosas, enfermedades virales agudas, condiciones inflamatorias del intestino, diabetes dependiente de la insulina y no dependiente de la insulina, que comprende
20 administrar al paciente que los padece, una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona un método de tratamiento de lupus eritematoso, que comprende administrar al paciente que lo padece, una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 La invención proporciona un método de tratamiento de la soriasis, que comprende administrar al paciente que la padece, una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- La invención proporciona un método de tratamiento de la
10 esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente que la padece, una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
15 en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de las condiciones o trastornos mediados vía el receptor S1P1.

- En particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de la
20 esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, lupus eritematoso, soriasis, lesión por isquemia-reperfusión, tumores sólidos y metástasis del tumor, enfermedades

asociadas con la angiogénesis, enfermedades vasculares, condiciones dolorosas, enfermedades virales agudas, condiciones inflamatorias del intestino, diabetes dependiente de la insulina y no dependiente de la insulina.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente
5 aceptables son de utilidad en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento del lupus eritematoso.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de la soriasis.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Con el fin de utilizar los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en terapia, normalmente se
15 formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica, el proceso comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la invención, que puede prepararse mediante mezcla, de manera adecuada a temperatura ambiente y presión atmosférica, está usualmente adaptada para la administración oral, parenteral o rectal y, por lo tanto, puede estar en la forma de tabletas, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, grageas, polvos reconstituibles, soluciones inyectables o infundibles o suspensiones o supositorios. Las composiciones administrables oralmente se prefieren generalmente.

Las tabletas y cápsulas para la administración oral pueden estar en forma de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes para la formación de tabletas (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o almidón glicolato de sodio); y agentes humectantes aceptables (por ejemplo, sulfato de laurilo sódico). Las tabletas pueden recubrirse de acuerdo con los métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleosa, soluciones emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en la forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como

agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina o acacia), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservadores (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico), y, si se desea, saborizantes o colorantes convencionales, sales amortiguadoras y agentes edulcorantes conforme sea apropiado. Las preparaciones para la administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración parenteral, las formas de dosificación unitaria fluidas se preparan utilizando un compuesto de la invención o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo estéril. Las formulaciones para la inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en múltiples dosis, utilizando un compuesto de la invención o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservador agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladotes, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión. De manera alterna, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógenos estéril antes del uso. El compuesto, dependiendo del

vehículo y de la concentración utilizada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Al preparar las soluciones, el compuesto puede disolverse para la inyección y esterilizarse por filtración antes de llenarse en un vial o ampolla adecuado y sellarse. De manera ventajosa, los adyuvantes tales como un

5 anestésico local, conservadores y agentes amortiguadores se disuelven en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse después del llenado en el vial y el agua se elimina bajo vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse,

10 y la esterilización no puede lograrse mediante filtración. El compuesto puede esterilizarse mediante la exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. De manera ventajosa, se incluye un agente tensoactivo o un agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

15 Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa, y en general, también contienen uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes de

20 dispersión, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. También pueden contener un conservador.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden también formularse en composiciones rectales

tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases para supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente
5 aceptables de los mismos, también pueden formularse como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de acción larga, pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, de manera subcutánea o intramuscular), o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos
10 adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable), o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para la administración intranasal, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden formularse
15 como soluciones para la administración vía un dispositivo de dosis dosificada o unitaria adecuado, o de manera alterna, como una mezcla de polvo con un portador adecuado para la administración, utilizando un dispositivo de suministro adecuado. Así, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden formularse para la
20 administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación (ya sea a través de la boca o la nariz).

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden formularse para la administración tópica en la forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, oídos o nariz). Los ungüentos y cremas
5 pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para la administración al ojo pueden fabricarse de una manera estéril utilizando componentes esterilizados.

La composición puede contener de 0.1% a 99% en peso, de
10 manera preferida de 10 a 60% en peso del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto utilizado en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente, variará de la manera usual con la seriedad de los trastornos, el peso del paciente que los padece y otros factores similares. Sin embargo, como una guía general, las dosis unitarias
15 adecuadas pueden ser de 0.05 a 1000 mg, 1.0 a 500 mg o 1.0 a 200 mg y tales dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse en preparaciones de combinación,
20 en combinación con otros ingredientes activos. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con ciclosporina A, metotrexato, esteroides, rapamicina, inhibidores de la citocina proinflamatoria,

inmunomoduladores incluyendo compuestos biológicos y otros terapéuticamente activos.

La invención objeto también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a aquéllos expuestos en las fórmulas I y
5 siguientes, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno fósforo,
10 flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I .

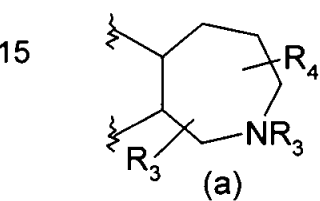
Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados
15 isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquéllos en los cuales los isótopos radioactivos tales como ^3H , ^{14}C se incorporan, son útiles en los ensayos de distribución del fármaco y/o del tejido del sustrato. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y
20 ^{18}F son particularmente útiles en la PET (tomografía con emisión de positrones), y los isótopos de ^{125}I son particularmente útiles en la SPECT (tomografía computarizada con emisión de un solo fotón), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más

pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, vida media incrementada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos, y por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos

5 marcados isotópicamente de fórmula (I) y los siguientes de esta invención, pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas de Reacción y/o en los Ejemplos siguientes, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente.

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

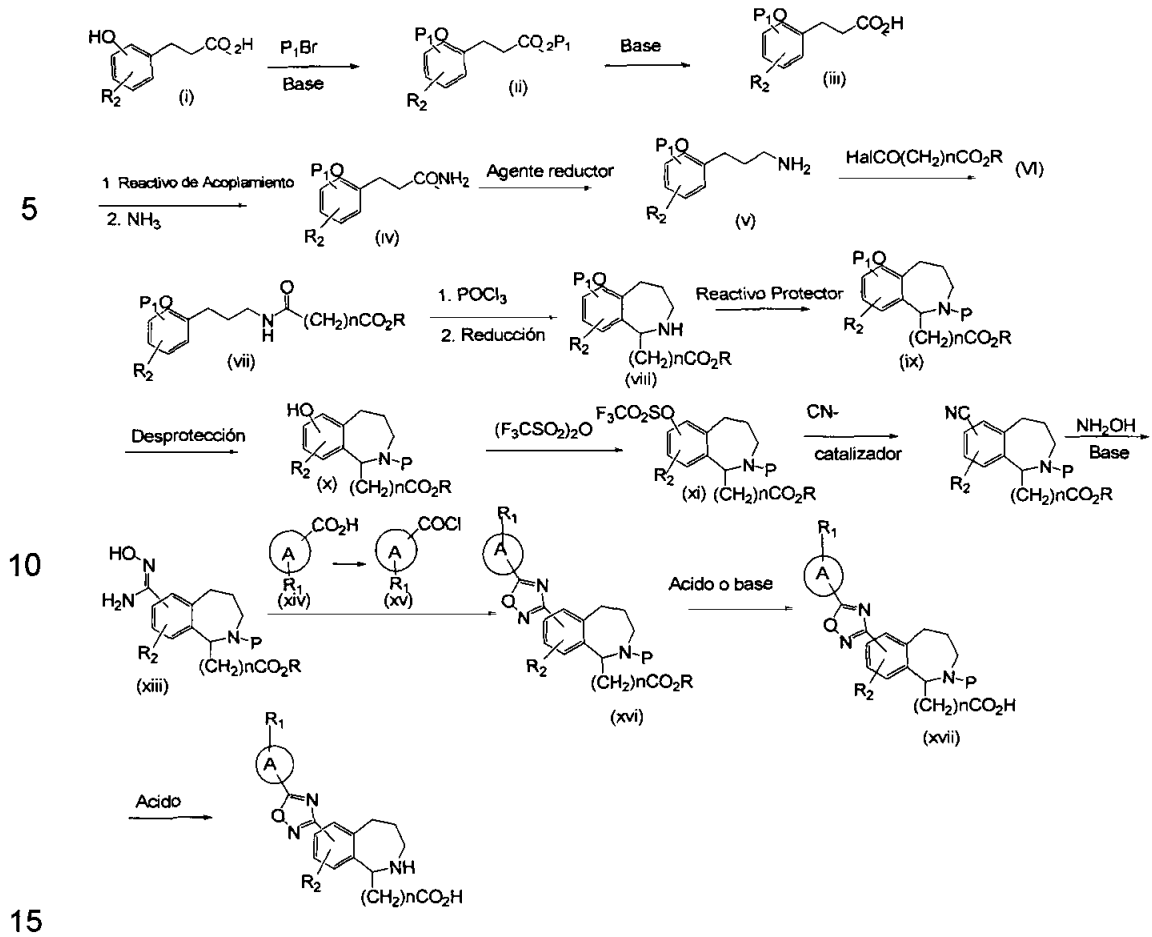
Una ruta que puede utilizarse para preparar los compuestos de fórmula (I) cuando B es



se ilustra en el Esquema de Reacción 1, en donde R₁, R₂ y A son como se definió para la fórmula (1) anterior, y la cadena lateral R₄ se localiza

20 en la posición 1, en donde n es 1-3, R₂ es hidrógeno o alquilo de C₍₁₋₄₎, R₃ es hidrógeno, R es alquilo (por ejemplo, etilo), hal es cloro, bromo o yodo y P, P₁ son grupos protectores.

ESQUEMA DE REACCION 1



Los compuestos de fórmula (i), que están comercialmente disponibles (por ejemplo, Fluorochem), pueden convertirse en los compuestos de fórmula (ii), en donde, por ejemplo, P_1 es un grupo protector tal como bencilo, mediante el tratamiento con un agente alquilante tal como bromuro de bencilo en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio en un solvente adecuado, tal como DMF. Los compuestos de fórmula (ii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (iii) mediante hidrólisis, utilizando una base apropiada tal como hidróxido de sodio acuoso en un solvente

adecuado, tal como etanol a una temperatura elevada tal como 80°C. Los compuestos de fórmula (iii) pueden convertirse a los compuestos de fórmula (iv), por medios convencionales tales como el tratamiento con un agente de acoplamiento de amida adecuado, tal como cloroformiato de etilo, seguido por

5 la reacción con amoníaco a temperatura reducida, tal como -10°C y en un solvente apropiado, tal como THF. Los compuestos de fórmula (iv) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (v) mediante el tratamiento con un agente reductor apropiado tal como hidruro de litio y aluminio a una temperatura baja tal como por debajo de 15°C, en un solvente tal como THF, a

10 continuación elevando la temperatura, por ejemplo, a 80°C. Los compuestos de fórmula (v) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (vii) mediante el tratamiento con un haluro de acilo apropiado (vi) en la presencia de una base tal como trietilamina en un solvente tal como diclorometano. Los agentes acilantes (vi) típicamente están comercialmente disponibles o pueden

15 prepararse utilizando métodos estándar. Los compuestos de fórmula (viii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (viii) mediante, por ejemplo, el tratamiento con oxiclورو de fósforo en un solvente tal como acetonitrilo, a una temperatura elevada tal como reflujo, seguido por la reducción utilizando un agente reductor adecuado, tal como borohidruro de sodio en un solvente

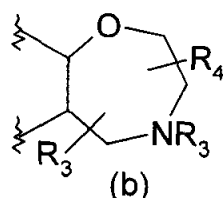
20 adecuado, tal como metanol agregado a una baja temperatura, tal como 0°C y calentando a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (viii) pueden convertirse a un derivado protegido (ix), en donde P representa un grupo protector adecuado, tal como t-butiloxi carbonilo (BOC), por ejemplo, mediante

el tratamiento con dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) en la presencia de una base tal como trietilamina en un solvente adecuado, tal como diclorometano (DCM). Los compuestos de fórmula (ix), en donde P_1 representa un grupo protector tal como bencilo, pueden desprotegerse para proporcionar los compuestos de fórmula (x), por ejemplo, mediante hidrogenólisis utilizando un catalizador adecuado, tal como paladio. Los compuestos de fórmula (x) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xi) mediante el tratamiento con un reactivo adecuado, tal como anhídrido trifluorometansulfónico utilizando una base adecuada tal como piridina. Los compuestos de fórmula (xi) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xii) mediante el tratamiento con una fuente de cianuro adecuada, tal como cianuro de zinc en la presencia de un catalizador tal como tetracistrifenilfosfin paladio (0) en un solvente adecuado, tal como dimetilformamida (DMF) a una temperatura elevada, tal como 80°C. Los compuestos de fórmula (xii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xiii) mediante el tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina y una base apropiada, tal como bicarbonato de sodio, en un solvente tal como metanol o etanol a una temperatura elevada tal como 60°C. Los compuestos de fórmula (xiii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xvi) mediante el tratamiento con un cloruro de ácido carboxílico de fórmula (xv) en la presencia de una base, tal como trietilamina en un solvente adecuado, tal como DMF. Tales reacciones se agitan típicamente durante un periodo de tiempo a temperatura ambiente, a continuación a temperaturas elevadas, tales como 120°C. Los cloruros ácidos de fórmula (xv) están

comercialmente disponibles o pueden prepararse del ácido (xiv) correspondiente por medios convencionales. De manera alterna, los compuestos de fórmula (xiii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xvi) mediante el tratamiento con un ácido carboxílico de fórmula (xiv) en la presencia de un agente de acoplamiento de amida adecuado, tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en un solvente adecuado tal como DMF. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente a temperatura elevada, tal como 50-80°C. Típicamente, el ácido (xiv), EDAC y HOBt se agitan durante un periodo de tiempo a temperatura ambiente antes de la adición del compuesto de fórmula (xiii). Los compuestos de fórmula (xvi) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xvii) mediante el tratamiento con una base, tal como hidróxido de sodio acuoso en un solvente alcohólico, tal como etanol o metanol. Los compuestos de fórmula (xvii), en donde P representa un grupo protector adecuado tal como t-butiloxi carbonilo (BOC), pueden convertirse en ciertos compuestos de fórmula (I) mediante el tratamiento con un ácido adecuado, típicamente ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.

Una ruta que puede utilizarse para preparar los compuestos de fórmula (I) en donde B es

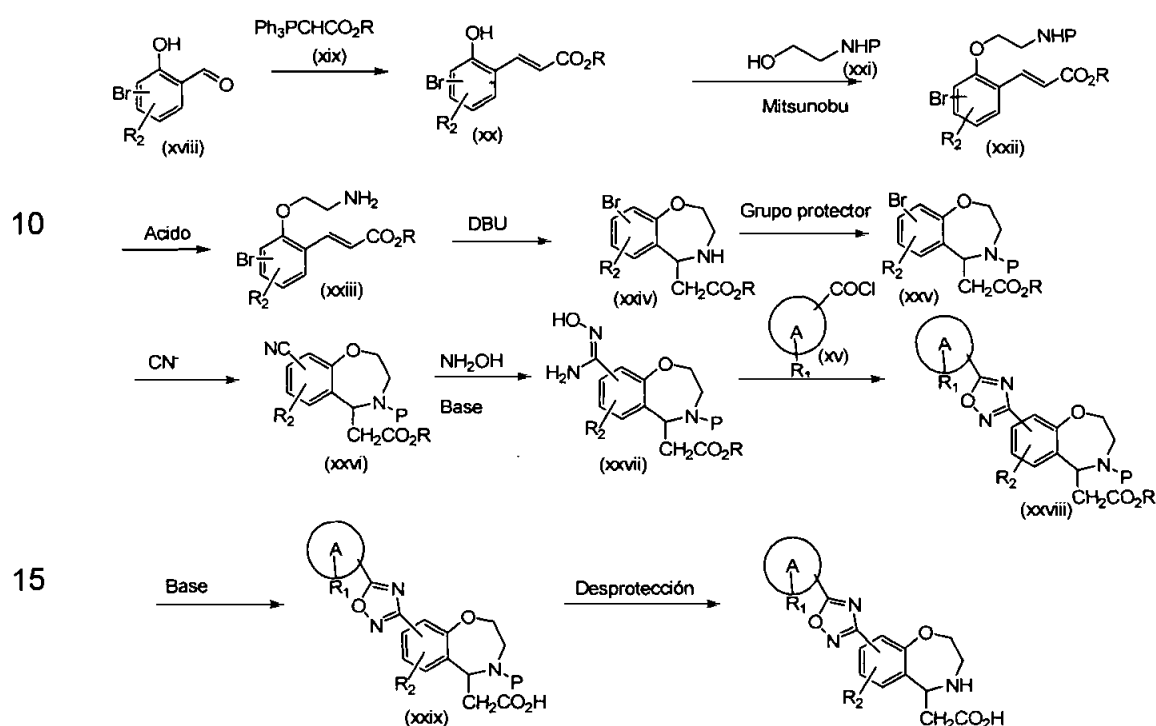
20



se ilustra en el Esquema de Reacción 2, en donde R_1 , R_2 y A son como se definió para la fórmula (I), y la cadena lateral R_4 se localiza en la posición 5 del anillo de benzoxazepina, R_3 es hidrógeno, R_4 es $(CH_2)_2CO_2H$, R es alquilo (por ejemplo, metilo) y P es un grupo protector.

5

ESQUEMA DE REACCION 2

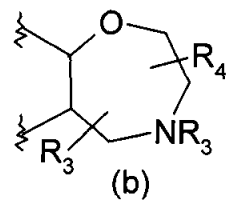


Los compuestos de fórmula (xviii) que están comercialmente disponibles (por ejemplo, Aldrich), pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xx), por ejemplo mediante el tratamiento con un reactivo de Wittig (xix) tal como (carbetoximetilen)trifenilfosforano en un solvente adecuado, tal como diclorometano. Los compuestos de fórmula (xx) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xxii) mediante el tratamiento con una etanolamina

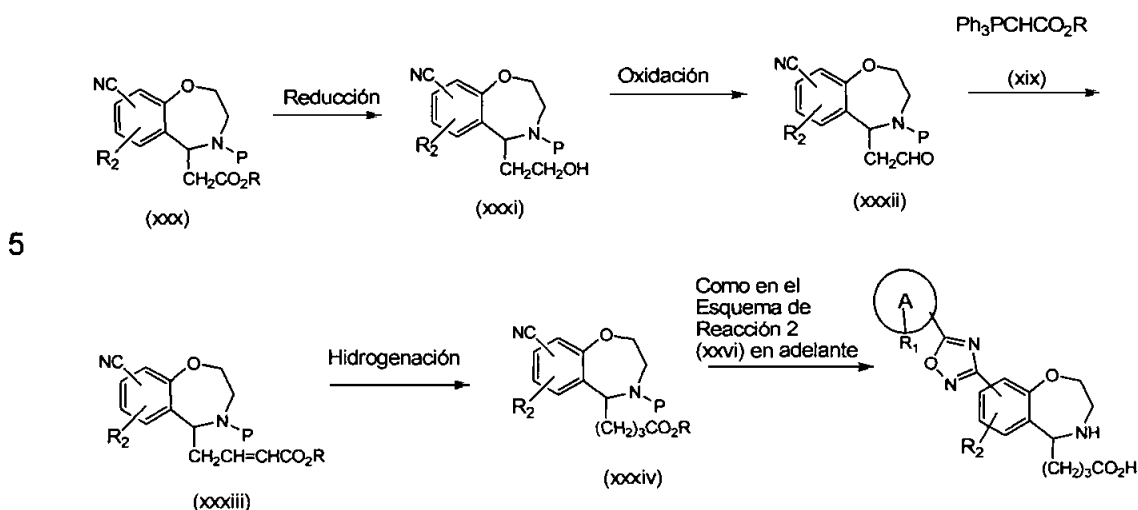
N protegida (tal como Boc) (xxi) adecuada bajo condiciones de Mitsunobu, utilizando, por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y trifenilfosfina en un solvente adecuado, tal como THF. Los compuestos de fórmula (xxii), en donde P representa un grupo protector adecuado tal como t-butiloxi
5 carbonilo (BOC), pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xxiii) mediante el tratamiento con un ácido, típicamente ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Los compuestos de fórmula (xxiii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xxiv) mediante el tratamiento con un reactivo
10 adecuado tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en un solvente adecuado tal como THF. Los compuestos de fórmula (xxiv) pueden convertirse en un derivado N protegido (xxv) adecuado, en donde P representa un grupo protector adecuado, tal como t-butiloxi carbonilo (BOC), por ejemplo, mediante el tratamiento con dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) en la presencia de una base tal como trietilamina en un solvente adecuado tal
15 como diclorometano (DCM). Los compuestos de fórmula (xxv) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xxvi) mediante el tratamiento con una fuente de cianuro adecuada, tal como cianuro de zinc en la presencia de un catalizador tal como tetracistrifenilfosfin paladio (0) en un solvente adecuado tal como dimetilformamida (DMF) a una temperatura elevada, tal
20 como 80°C. Los compuestos de fórmula (xxvi) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xxvii) mediante el tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina como para la conversión de (xii) a (xiii) en el Esquema de Reacción 1. Los compuestos de fórmula (xxvii) pueden convertirse en los

compuestos de fórmula (xxviii) mediante el tratamiento con un cloruro de ácido carboxílico de fórmula (xv) como se describió para la conversión de (xiii) a (xvi) en el Esquema de Reacción 1. Los compuestos de fórmula (xxviii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xxix) mediante el tratamiento con una base tal como hidróxido de sodio acuoso en un solvente alcohólico, tal como etanol o metanol. Los compuestos de fórmula (xxix), en donde P es BOC, pueden convertirse en ciertos compuestos de fórmula (I), mediante el tratamiento con ácido, típicamente ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico como se describió en el Esquema de Reacción 1.

Una ruta que puede utilizarse para preparar los compuestos de fórmula (I) en donde B es



se ilustra en el Esquema de Reacción 3, en donde R₁, R₂ y A son como se definió para la fórmula (I), y la cadena lateral R₄ se localiza en la posición 5 del anillo de benzoxazepina, R₃ es hidrógeno y R₄ es (CH₂)₃CO₂H, R es alquilo (por ejemplo, metilo) y P es un grupo protector.

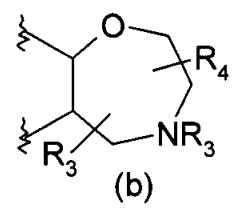
ESQUEMA DE REACCION 3

- 10 Los compuestos de fórmula (xxx), en donde R_2 es hidrógeno y R es alquilo (por ejemplo, etilo) y P es un grupo protector (por ejemplo, BOC), pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xxxi) utilizando un agente reductor adecuado tal como borohidruro de litio en un solvente adecuado tal como metanol. Los compuestos de fórmula (xxxi) pueden convertirse en los
- 15 compuestos de fórmula (xxxii) mediante la oxidación utilizando métodos adecuados tales como la oxidación de Swern. Los compuestos de fórmula (xxxii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xxxiii), por ejemplo, mediante el tratamiento con un reactivo de Wittig (xix), tal como (carbetoximetilen)trifenilfosforano en un solvente adecuado, tal como
- 20 diclorometano. Los compuestos de fórmula (xxxiii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xxxiv) mediante hidrogenación utilizando un catalizador adecuado tal como paladio. Los compuestos de fórmula (xxxiv) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xxxv) utilizando los

métodos descritos para la conversión de los compuestos de fórmula (xxvi) en ciertos compuestos de fórmula (I) en el Esquema de Reacción 2.

Una ruta que puede utilizarse para preparar los compuestos de fórmula (I) en donde B es

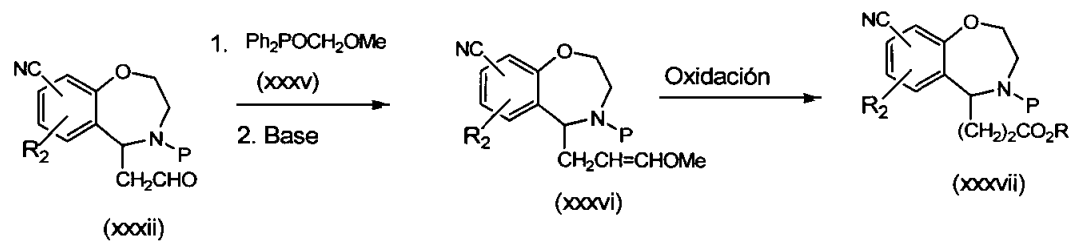
5



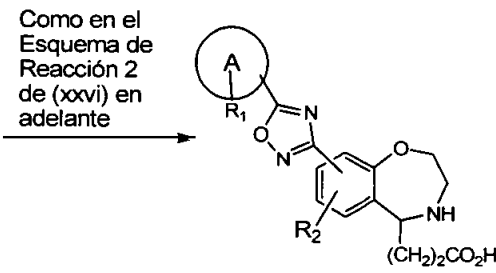
se ilustra en el Esquema de Reacción 4, en donde R₁, R₂ y A son como se definió para la fórmula (I) y la cadena lateral R₄ se localiza en la posición 5 del anillo de benzoxazepina y es (CH₂)₂CO₂H, R₃ es hidrógeno, R es alquilo (por ejemplo, metilo) y P es un grupo protector.

ESQUEMA DE REACCION 4

15



20



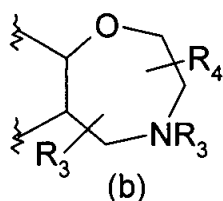
Los compuestos de fórmula (xxxii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xxxvi), por ejemplo mediante el tratamiento con un reactivo adecuado tal como un óxido de metoximetil difenil fosfina (xxxv) en la presencia de una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio (LDA) en

5 un solvente adecuado tal como THF, seguido opcionalmente por la adición de una base tal como hidruro de sodio. Los compuestos de fórmula (xxxvi) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xxxvii) mediante la oxidación utilizando métodos adecuados tales como clorocromato de piridinio (PCC) en un solvente adecuado, tal como diclorometano. Los compuestos de

10 fórmula (xxxvii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (I) utilizando los métodos descritos para la conversión de los compuestos de fórmula (xxvi) en ciertos compuestos de fórmula (I) en el Esquema de Reacción 2.

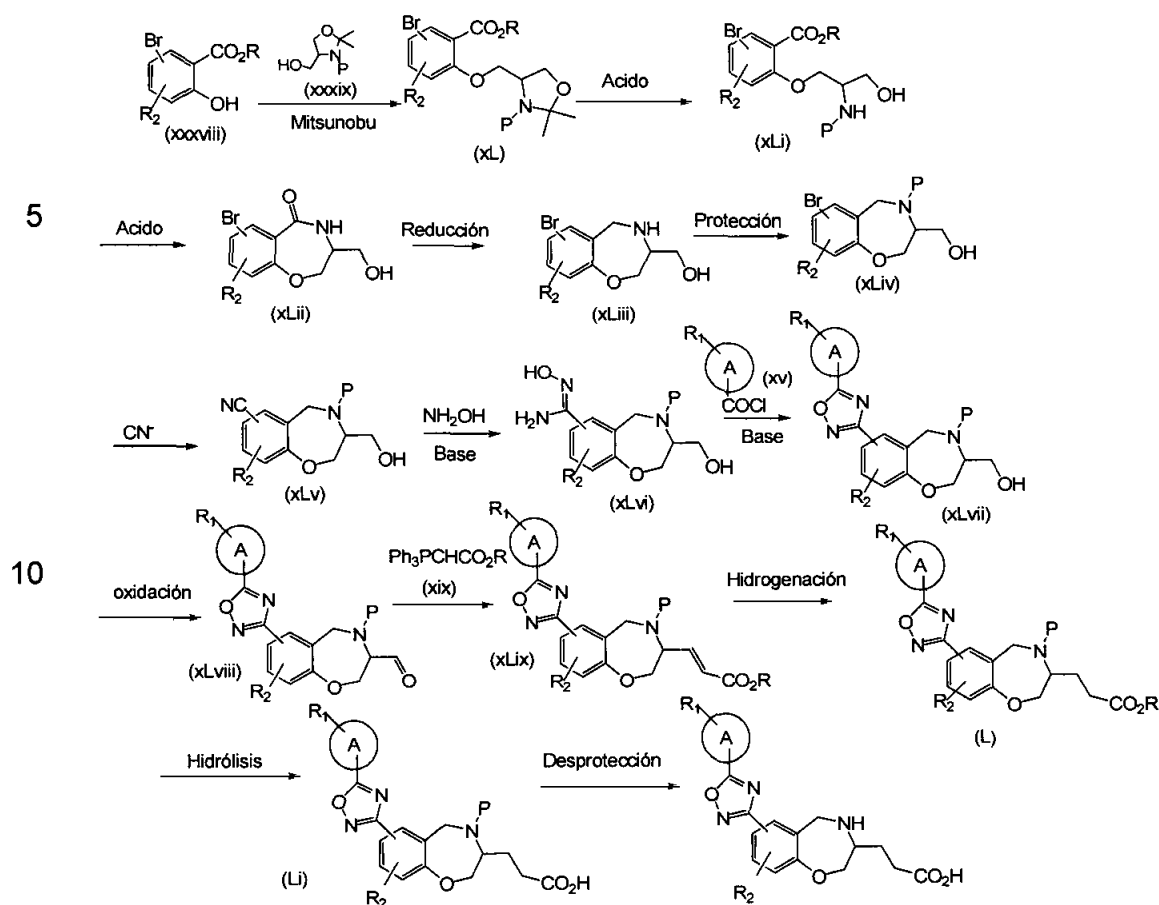
Una ruta que puede utilizarse para preparar los compuestos de fórmula (I) en donde B es

15



se ilustra en el Esquema de Reacción 5, en donde R_1 , R_2 y A son

20 como se definió para la fórmula (I) y la cadena lateral R_4 se localiza en la posición 3 del anillo de benzoxazepina y es $(CH_2)_2CO_2H$, R_3 es hidrógeno, R es alquilo (por ejemplo, metilo) y P es un grupo protector.

ESQUEMA DE REACCION 5

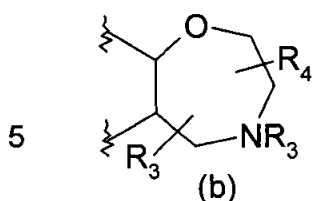
Los compuestos comercialmente disponibles (por ejemplo, Aldrich, en donde R=Me) de fórmula (xxxviii), pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xL) mediante el tratamiento con los compuestos de fórmula (xxxix), en donde P es un grupo protector adecuado tal como t-butiloxi carbonilo (BOC) [que puede prepararse utilizando, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry (1987), 52(12), 2361-4], bajo condiciones de Mitsunobu utilizando, por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y trifenilfosfina en un solvente adecuado, tal como tolueno.

Los compuestos de fórmula (xL), en donde P representa un grupo protector adecuado tal como t-butiloxi carbonilo (BOC), pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xLi) mediante el tratamiento con un ácido, típicamente ácido 4-toluensulfónico en un solvente adecuado, tal como metanol. Los compuestos de fórmula (xLi) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xLii) mediante, por ejemplo, el tratamiento con un ácido apropiado, tal como ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, a continuación calentarse a reflujo en la presencia de una base adecuada, tal como trietilamina y un solvente adecuado tal como tolueno. Los compuestos de fórmula (xLii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xLiii) mediante el tratamiento con un agente reductor apropiado, tal como un complejo de borano-THF en un solvente adecuado tal como THF a una temperatura adecuada tal como reflujo. Los compuestos de fórmula (xLiii) pueden convertirse a un derivado protegido (xLiv), en donde P representa un grupo protector adecuado tal como t-butiloxi carbonilo (BOC), por ejemplo, mediante el tratamiento con dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) en la presencia de una base, tal como trietilamina, en un solvente adecuado tal como diclorometano (DCM). Los compuestos de fórmula (xLiv) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xLv) mediante el tratamiento con una fuente de cianuro adecuada, tal como cianuro de zinc en la presencia de un catalizador tal como tetracistrifenilfosfin paladio (0) en un solvente adecuado tal como dimetilformamida (DMF), a una temperatura elevada, tal como 80°C. Los compuestos de fórmula (xLv) pueden convertirse en los

compuestos de fórmula (xLvi) mediante el tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina y una base apropiada, tal como bicarbonato de sodio, en un solvente tal como metanol o etanol a una temperatura elevada, tal como 60°C.

Los compuestos de fórmula (xLvi) pueden convertirse en los
5 compuestos de fórmula (xLvii) mediante el tratamiento con un cloruro de ácido carboxílico de fórmula (xv) como se describió en el Esquema de Reacción 1 para la conversión de los compuestos de fórmula (xiii) a los compuestos de fórmula (xvi). Los compuestos de fórmula (xLvii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xLviii) mediante la oxidación con un agente oxidante
10 adecuado, tal como peryodinona de Dess-Martin en un solvente adecuado tal como diclorometano. Los compuestos de fórmula (xLviii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (xLix), por ejemplo, mediante el tratamiento con un reactivo de Wittig (xix), tal como (carbetoximetilen)trifenilfosforano en un solvente adecuado tal como diclorometano. Los compuestos de fórmula (xLix)
15 pueden convertirse en los compuestos de fórmula (L) mediante hidrogenación utilizando un catalizador adecuado tal como paladio en un solvente adecuado tal como etanol. Los compuestos de fórmula (L) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (Li) mediante el tratamiento con una base tal como hidróxido de sodio acuoso en un solvente alcohólico tal como etanol o
20 metanol. Los compuestos de fórmula (Li) en donde, por ejemplo P es BOC, pueden convertirse en ciertos compuestos de fórmula (I) mediante el tratamiento con un ácido, típicamente ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico como se describió en el Esquema de Reacción 1.

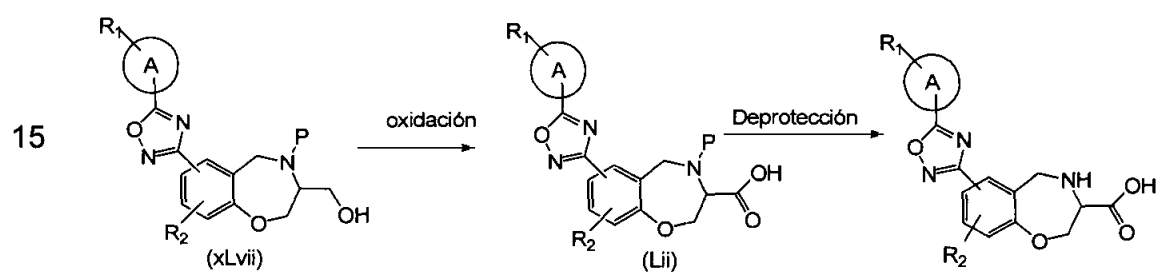
Una ruta que puede utilizarse para preparar los compuestos de fórmula (I) en donde B es



se ilustra en el Esquema de Reacción 6, en donde R_1 , R_2 y A son como se definió para la fórmula (I) anterior, y la cadena lateral R_4 se localiza en la posición 3 del anillo de benzoxazepina y se representa por CO_2H , R_3 es

10 hidrógeno, y P es un grupo protector.

ESQUEMA DE REACCION 6



Los compuestos de fórmula (xLvii) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (Lii) mediante oxidación con un agente oxidante adecuado, tal como trióxido de cromo en ácido sulfúrico en un solvente adecuado tal como acetona. Los compuestos de fórmula (Lii) en donde, por

20 ejemplo, P es BOC, pueden convertirse en ciertos compuestos de fórmula (I)

mediante el tratamiento con un acido adecuado, típicamente ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.

Todas las publicaciones, incluyendo de manera no exclusiva las patentes y solicitudes de patente, citadas en esta especificación, se incorporan en la presente como referencia, como si cada publicación individual se indicara de manera específica e individual como incorporada como referencia en la presente como expuesta completamente.

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

10

Abreviaturas

	g -	gramos
	mg -	miligramos
	ml -	mililitros
15	ul -	microlitros
	MeCN -	acetonitrilo
	MeOH -	metanol
	EtOH -	etanol
	Et ₂ O -	éter dietílico
20	EtOAc -	acetato de etilo
	DCM -	diclorometano
	DIAD -	azodicarboxilato de diisopropilo
	DME -	1,2-bis(metiloxi)etano

	DMF -	<i>N,N</i> -dimetilformamida		
	DMSO -	sulfóxido de dimetilo		
	EDAC -	clorhidrato	de	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
5	EDC -	clorhidrato	de	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	EDCI -	clorhidrato	de	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	HOBT/HOBt -	Hidroxibenzotriazol		
10	IPA -	alcohol isopropílico		
	NCS -	<i>N</i> -clorosuccinimida		
	PyBOP -	Hexafluorofosfato	de	benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
	THF -	tetrahidrofurano		
15	dba -	dibenciliden acetona		
	RT -	temperatura ambiente		
	°C -	grados Celsius		
	M -	Molar		
	H -	protón		
20	s -	singulete		
	d -	doblete		
	t -	triplete		
	q -	cuarteto		

	MHz -	megahertz
	MeOD -	metanol deuterado
	LCMS -	Espectrometría de Masas con Cromatografía
	Líquida	
5	LC/MS -	Espectrometría de Masas con Cromatografía
	Líquida	
	MS -	espectrometría de masas
	ES -	Electrorrocío
	MH ⁺ -	masa del ion + H ⁺
10	MDAP -	cromatografía líquida preparativa automatizada
	dirigida a la masa	
	sat. -	saturado.

Sección de química general

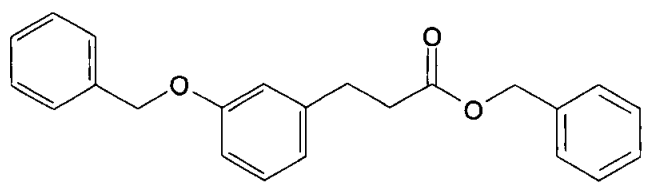
15 Los métodos descritos a continuación se proporcionan para propósitos ilustrativos, los intermediarios en la preparación de los ejemplos pueden no necesariamente haberse preparado de los lotes específicos descritos.

127

Preparación 1

3-{3-[(Fenilmetil)oxil]fenil}propanoato de fenilmetilo

5



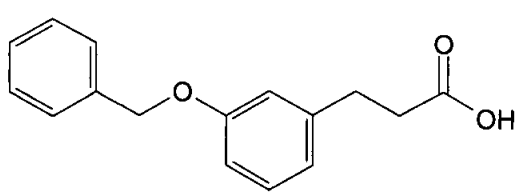
Una mezcla del ácido 3-(3-hidroxifenil)propanoico (Fluorochem, 12.46 g, 75 mmoles), carbonato de potasio (31.1 g, 225 mmoles) y bromuro de bencilo (18.7 ml, 158 mmoles) en DMF (120 ml), se agitó a 65°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter (200 ml) y agua (400 ml) y la fase acuosa se extrajo nuevamente con éter (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml), se secaron (sulfato de magnesio), y se evaporaron para proporcionar un aceite casi incoloro (26.5 g), que se utilizó sin purificación.

¹H RMN (CDCl₃) δ 2.68 (2H, t), 2.94 (2H, t), 5.01 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.78-6.82 (3H, m), 7.17-7.43 (11H, m).

Preparación 2

Acido 3-{3-[(fenilmetil)oxil]fenil}propanoico

20

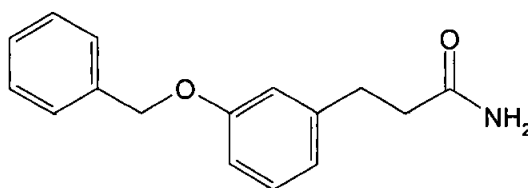


Una mezcla del 3-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}propanoato de fenilmetilo (26.5 g, 76 mmoles) e hidróxido de sodio acuoso 2M (115 ml, 229 mmoles) en etanol (250 ml), se agitó a 60°C durante 30 minutos, a continuación se evaporó el etanol. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con éter (2 x 150 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 2M y se extrajo con éter (250 ml y 100 ml), a continuación, los extractos etéreos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron para proporcionar un sólido blanco (19.6 g). m/z (ES-) 255 $[M-H]^-$.

10

Preparación 3

3-{3-[(Fenilmetil)oxi]fenil}propanamida



15

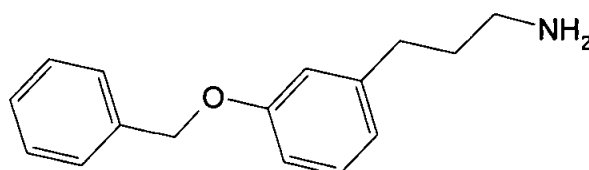
Se agregó gota a gota cloroformiato de etilo (8.08 ml, 84 mmoles) a una solución el ácido 3-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}propanoico (19.6 g, 76 mmoles) y trietilamina (11.7 ml, 84 mmoles) en THF (250 ml) a -10°C, produciendo una suspensión blanca. La mezcla se agitó a -10°C durante 15 minutos, a continuación se le agregó amoniaco (120 ml, 1830 mmoles) en una porción y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. El THF se evaporó y la suspensión acuosa se extrajo con DCM (200 ml y 2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se

evaporaron, se suspendieron en éter y se filtraron para proporcionar un sólido blanco (16.2 g). m/z (ES+) 256 $[M+H]^+$.

Preparación 4

5

(3-{3-[(Fenilmetil)oxil]fenil}propil)amina



10

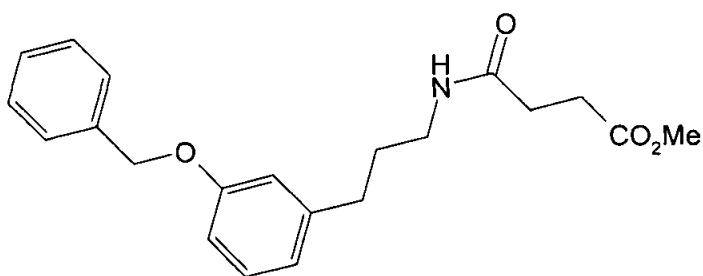
Una solución de la 3-{3-[(fenilmetil)oxil]fenil}propanamida (16.13 g, 63.2 mmoles) en THF (350 ml) se agregó durante 15 minutos a una solución agitada de LiAlH_4 (solución 1M en THF, 126 ml, 126 mmoles) bajo argón con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se agitó a continuación a 65°C durante 2 horas, antes de enfriarse a 0°C y se extinguió mediante la adición cuidadosa de agua (4.8 ml), hidróxido de sodio acuoso al 15% (4.8 ml) y agua (14.4 ml), todos con enfriamiento con hielo. La mezcla se filtró, se evaporó, se disolvió nuevamente en DCM (200 ml), a continuación se lavó con agua (100 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó para proporcionar un sólido ceroso. Este se dividió entre acetato de etilo (200 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2M (150 ml), a continuación se filtró y se separó. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó para proporcionar un aceite incoloro (14.1 g). m/z (ES+) 242 $[M+H]^+$.

20

Preparación 5

4-oxo-4-[(3-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}propil)amino]butanoato de metilo

5



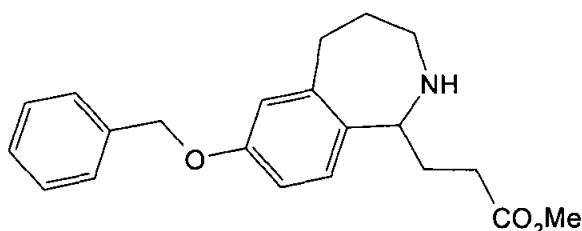
Se agregó 4-cloro-4-oxobutanoato de metilo (1.58 g, 10.5
10 mmoles) gota a gota a una solución agitada de (3-{3-
[(fenilmetil)oxi]fenil}propil)amina (2.41 g, 9.99 mmoles) y trietilamina (1.53 ml,
11.0 mmoles) en DCM (30 ml) con enfriamiento en un baño de hielo. La
mezcla se agitó durante 30 minutos, a continuación se lavó con ácido
clorhídrico acuoso 2M (30 ml), se secó (sulfato de magnesio), se evaporó y
15 purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/iso-hexano, 1:1),
para proporcionar una goma que se cristalizó con el raspado (1.91 g). m/z
(ES+) 356 [M+H]⁺.

Preparación 6

3-{7-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-

il}propanoato de metilo

5

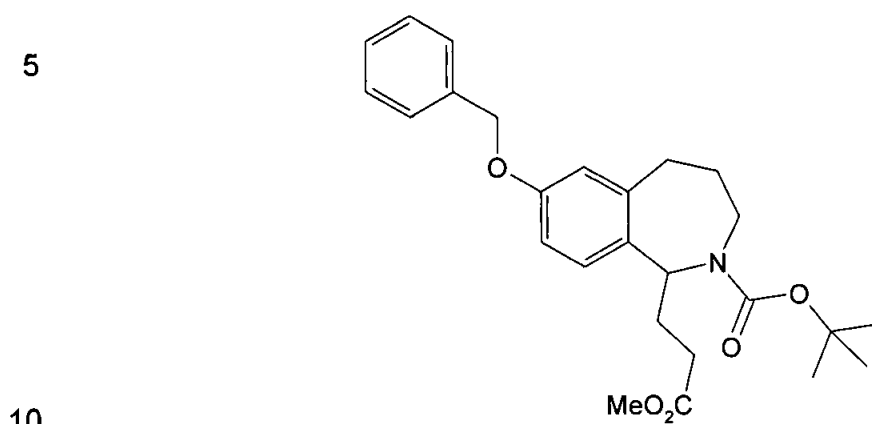


Una solución de 4-oxo-4-[(3-{3-

[(fenilmetil)oxi]fenil}propil)amino]butanoato de metilo (10.4 g, 29.3 mmoles) y
10 oxicloruro de fósforo (8.95 ml, 96 mmoles) en MeCN (250 ml), se agitó a
reflujo bajo argón durante 2.5 horas, a continuación se enfrió y evaporó. El
residuo se disolvió en metanol (150 ml), se enfrió a 0°C, a continuación se le
agregó en porciones borohidruro de sodio (7.65 g, 202 mmoles) durante 25
minutos, y la mezcla se dejó reposar durante 16 horas. Se agregó agua (600
15 ml), a continuación la mezcla se extrajo con DCM (200 ml y 2 x 75 ml). Los
extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se
evaporaron y se purificaron mediante cromatografía instantánea (metanol al
3% en DCM, a continuación metanol al 10% en DCM), para proporcionar una
goma marrón claro viscosa (4.2 g, LCMS: 62% pura). Utilizada en la
20 Preparación 7 sin purificación adicional. m/z (ES+) 340 [M+H]⁺.

Preparación 7

1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-7-[(fenilmetil)oxi]-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



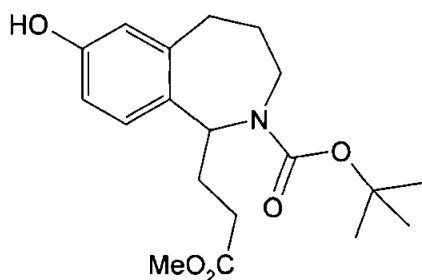
Se agregó BOC-anhídrido (3.16 ml, 13.6 mmoles) a una solución de 3-{7-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-il}propanoato de metilo (4.2 g, 12.4 mmoles) y trietilamina (2.07 ml, 14.9 mmoles) en DCM (50 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se evaporó y se purificó mediante cromatografía instantánea dos veces (acetato de etilo/iso-hexano, 1:4), para proporcionar una goma incolora (1.81 g). LCMS: 4% de impureza restante. Utilizado en la Preparación 8 sin purificación adicional. m/z (ES+) 440 [M+H]⁺.

20

Preparación 8

7-hidroxi-1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5



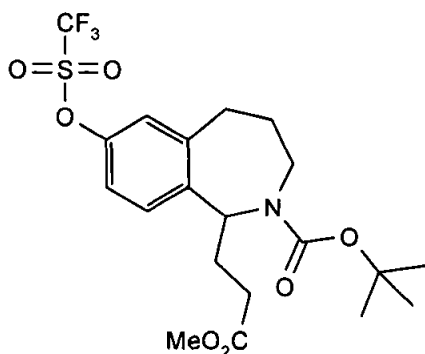
Una solución del 1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-7-[(fenilmetil)oxi]-
10 1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0.088 g,
0.200 mmoles) en metanol (4 ml), se sometió a hidrogenación bajo
condiciones de flujo continuo a 50°C. La evaporación proporcionó una goma
incolora (55 mg). m/z (ES+) 350 $[M+H]^+$.

15

Preparación 9

1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-7-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi}-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

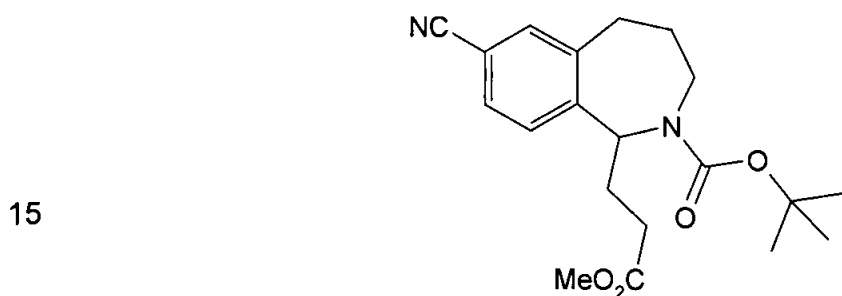
20



Se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (0.041 ml, 0.240 mmoles) a una solución de 7-hidroxi-1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-2-benzazepin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0.070 g, 0.200 mmoles) en piridina (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó éter (40 ml), a continuación la mezcla se lavó con HCl acuoso 2M (20 ml), agua (20 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó para proporcionar una goma amarilla pálida (95 mg). m/z (ES+) 482 $[M+H]^+$.

Preparación 10

10 7-ciano-1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-2-benzazepin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Una mezcla de 1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-7-
 {{{(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-2-benzazepin-2-carboxilato
 de 1,1-dimetiletilo (1.8 g, 3.74 mmoles), cianuro de zinc (0.878 g, 7.48
 20 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0.864 g, 0.748 mmoles) en DMF (15
 ml), se agitó a 90°C bajo argón durante 18 horas, a continuación se enfrió a
 temperatura ambiente y se diluyó con agua/acetato de etilo (60 ml de cada
 uno). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (sulfato de

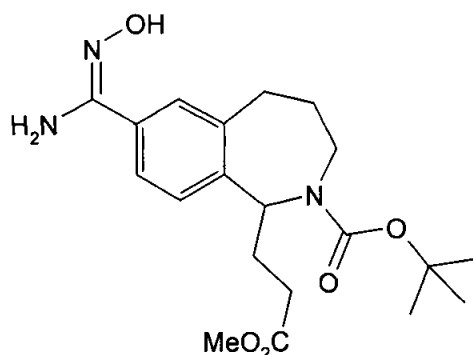
magnesio), y se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/iso-hexano, 1:3), para proporcionar una goma incolora (608 mg). m/z (ES+) 359 $[M+H]^+$.

5

Preparación 11

7-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

10

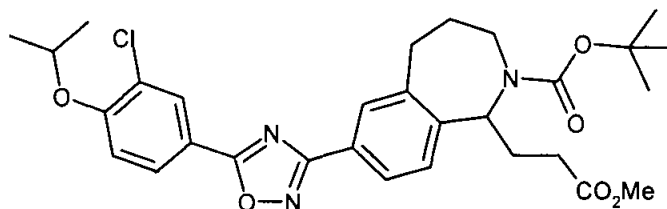


Una mezcla del 7-ciano-1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0.072 g, 0.201 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (0.028 g, 0.402 mmoles), y bicarbonato de sodio (0.067 g, 0.804 mmoles) en etanol (4 ml), se agitó a 60°C durante 3 horas, a continuación se dejó a temperatura ambiente durante 64 horas. Se agregó acetato de etilo (40 ml) y la mezcla se lavó con agua (50 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó para proporcionar una goma incolora (80 mg, LCMS: 81% puro). m/z (ES+) 392 $[M+H]^+$.

Preparación 12

7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5

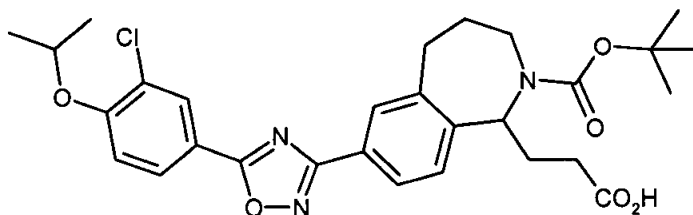


Una mezcla del 7-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0.57 g, 1.46 mmoles), ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (Paragos Product, 0.344 g, 1.60 mmoles), EDC (0.307 g, 1.60 mmoles) y HOBt (0.245 g, 1.60 mmoles) en DMF (8 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, a continuación se calentó a 120°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo/agua (80 ml de cada uno). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua (3 x 20 ml), a continuación se secó (sulfato de magnesio), se evaporó y se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/iso-hexano, 1:3) para proporcionar una espuma blanca (515 mg). m/z (ES+) 570 [M+H]⁺.

Preparación 13

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

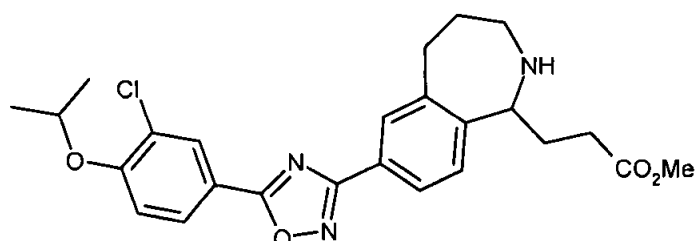
5



- Se agregó hidróxido de sodio acuoso 2M (0.5 ml, 1.0 mmoles) a una solución del 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0.090 g, 0.16 mmoles) en etanol (4 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se dividió entre agua y éter, a continuación se acidificó con HCl acuoso 2M.
- La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó para proporcionar una espuma blanca (86 mg). m/z (ES+) 556 $[M+H]^+$.

Preparación 143-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-il]propanoato de metilo

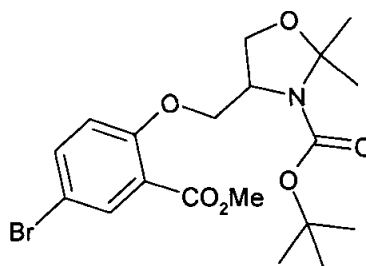
5



Se agregó ácido trifluoroacético (1 ml, 12.98 mmoles) a una solución del 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0.10 g, 0.175 mmoles) en DCM (1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se evaporó, se disolvió nuevamente en éter (30 ml), se lavó con carbonato de potasio acuoso 1M, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó para proporcionar una goma incolora (71 mg). m/z (ES+) 470 $[M+H]^+$.

Preparación 154-[(4-bromo-2-[(metiloxi)carbonil]fenil)oxi]metil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5

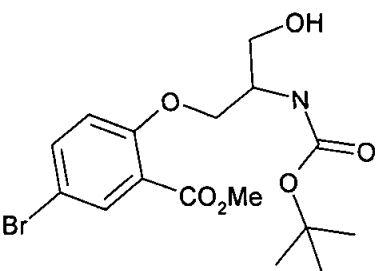


Se agregó DIAD (6.40 ml, 32.9 mmoles) a una solución de
10 4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (6.92
g, 29.9 mmoles), 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (6.91 g, 29.9 mmoles) y
trifenilfosfina (8.63 g, 32.9 mmoles) en tolueno (70 ml), a continuación la
mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. La solución se enfrió, se evaporó y
se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/iso-hexano,
15 1:9) para proporcionar un aceite incoloro (7.56 g). m/z (ES+) 344 y 346 (1:1,
[M+H-100]⁺).

Preparación 16

5-bromo-2-([2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-3-hidroxi
propil]oxi}benzoato de metilo

5

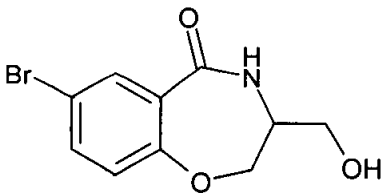


A una solución del 4-[(4-bromo-2-
10 [(metiloxi)carbonil]fenil]oxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de
1,1-dimetiletilo (7.54 g, 17.0 mmoles) en metanol (100 ml), se le agregó ácido
p-toluensulfónico (0.10 g, 0.53 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante 16 horas. La solución se evaporó hasta sequedad y se
purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/iso-hexano, 2:3)
15 para proporcionar un aceite viscoso incoloro (5.55 g). *m/z* (ES+) 404 y 406
(1:1, [M+H]⁺).

Preparación 17

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

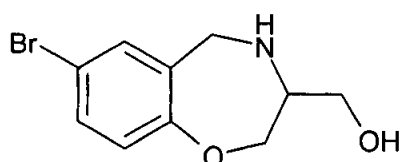
20



Se disolvió en 5-bromo-2-[[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-3-hidroxiopropil]oxi]benzoato de metilo (5.52 g, 13.7 mmoles) en DCM (15 ml) y TFA (15 ml, 195 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se evaporó, a continuación el residuo se disolvió nuevamente en tolueno (60 ml) y trietilamina (8 ml, 57.4 mmoles) antes de calentarse a reflujo durante 2 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se disolvió nuevamente en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. El residuo se disolvió en amoníaco 2M en metanol (50 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La evaporación y la purificación mediante cromatografía instantánea (metanol al 3.5% en DCM), proporcionó un sólido blanco (2.71 g). m/z (ES+) 272 y 274 (1:1, $[M+H]^+$).

Preparación 18

15 (7-Bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-il)metanol



Se agregó el complejo de Borano-THF 1M en THF (26.0 ml, 26.0 mmoles) a una suspensión de la 7-bromo-3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (2.36 g, 8.67 mmoles) en THF (5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó una solución de HCl acuoso 5M (50 ml) y la mezcla se

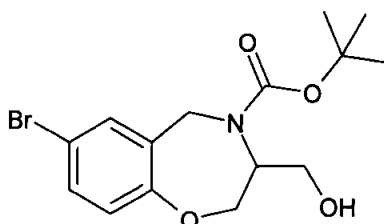
calentó a reflujo durante 1 hora, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La evaporación y la destilación azeotrópica del solvente residual con etanol (100 ml), dejó un residuo que se disolvió nuevamente en etanol (100 ml) y trietilamina (20 ml), a continuación se concentró nuevamente. La
5 purificación mediante cromatografía instantánea (metanol al 5% en DCM), proporcionó un producto crudo que se dividió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). Esta mezcla se basificó con hidróxido de sodio acuoso 2M, a continuación se secó la fase orgánica (sulfato de magnesio) y se evaporó para proporcionar un sólido blanco (1.93 g). m/z (ES+) 258 y 260 (1:1, $[M+H]^+$).

10

Preparación 19

7-bromo-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)- carboxilato de 1,1-dimetiletilo

15



Una mezcla de (7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-il)metanol (1.93 g, 7.48 mmoles) y BOC-anhídrido (2.08 ml, 8.97 mmoles) en
20 THF (30 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se evaporó y se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de

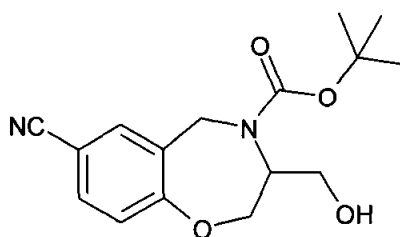
143

etilo/iso-hexano, 2:3), para proporcionar un sólido blanco (2.36 g). m/z (ES+) 258 y 260 (1:1, $[M+H-100]^+$).

Preparación 20

5 7-ciano-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-
carboxilato de 1,1-dimetiletilo

10



15

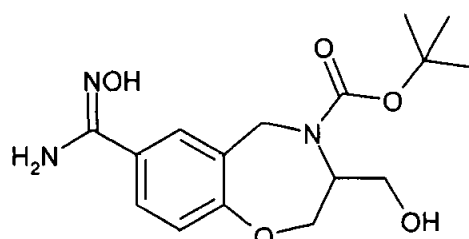
Una mezcla del 7-bromo-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2.05 g, 5.72 mmoles), cianuro de zinc (1.34 g, 11.5 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0.992 g, 0.858 mmoles) en DMF (20 ml), se agitó a 80°C bajo argón durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo/agua (150 ml de cada uno), y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 30 ml), se secó (sulfato de magnesio), se evaporó y se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/iso-hexano, 1:1), para proporcionar un sólido blanco (1.43 g). m/z (ES+) 205 $[M+H-100]^+$.

20

Preparación 21

7-[(hidroxiamino)(imino)metil]-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5

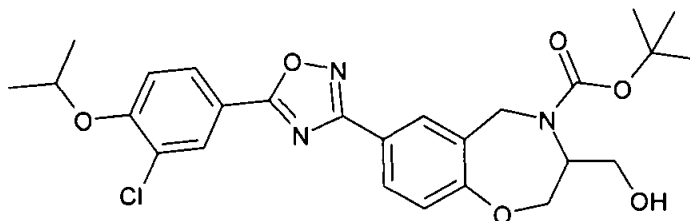


Una mezcla del 7-ciano-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1.43 g, 4.70 mmoles),
10 clorhidrato de hidroxilamina (0.653 g, 9.40 mmoles) y bicarbonato de sodio (1.974 g, 23.5 mmoles) en etanol (20 ml), se agitó a 50°C durante 15 horas, a continuación se enfrió y se diluyó con acetato de etilo/agua (100 ml de cada uno). La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (50 ml), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de
15 magnesio) y se evaporaron para proporcionar una espuma blanca (1.60 g).
m/z (ES+) 338 [M+H]⁺.

Preparación 227-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-

(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-
dimetiletilo

5



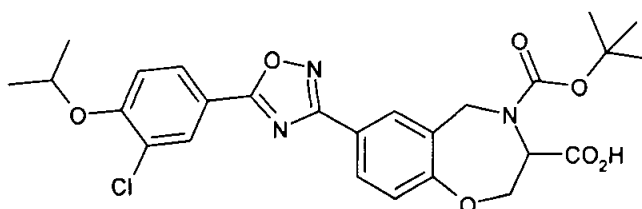
Una mezcla del 7-[(hidroxiamino)(imino)metil]-3-(hidroximetil)-
10 2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1.59 g,
4.71 mmoles), ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (Paragos Product,
1.012 g, 4.71 mmoles), HOBt (0.794 g, 5.18 mmoles) y EDC (0.994 g, 5.18
mmoles) en DMF (20 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30
minutos, a continuación se calentó a 100°C durante 5 horas. La mezcla se
15 enfrió, se diluyó con acetato de etilo (150 ml), a continuación se lavó con agua
(100 ml), una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua (3 x
50 ml). La evaporación, a continuación la purificación mediante cromatografía
instantánea (acetato de etilo/iso-hexano, 45:55), proporcionó un sólido blanco
(673 mg). m/z (ES+) 516 [M+H]⁺.

20

Preparación 23

Acido 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-carboxílico

5



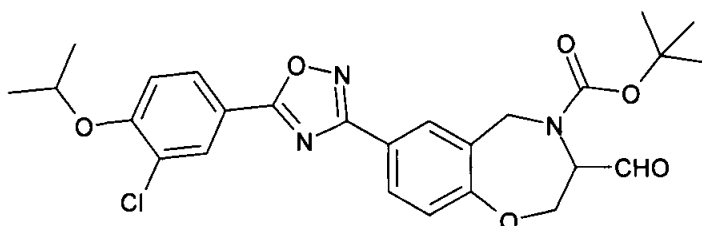
El reactivo de Jones [preparado a partir de trióxido de cromo (0.213 g, 2.13 mmoles) y ácido sulfúrico (184 µl, 3.45 mmoles), llevado a 0.8 ml con agua], se agregó a una solución enfriada con hielo de 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0.103 g, 0.2 mmoles) en acetona (4 ml) y la mezcla resultante se agitó en hielo durante 2 horas. Se agregó IPA (0.5 ml), seguido por agua (20 ml) y acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se evaporó y se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/iso-hexano, 1:1 a continuación ácido acético al 1% en acetato de etilo/iso-hexano, 1:1), proporcionando un sólido blanco (72 mg). m/z (ES⁺) 530 [M+H]⁺.

Preparación 24

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

2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5

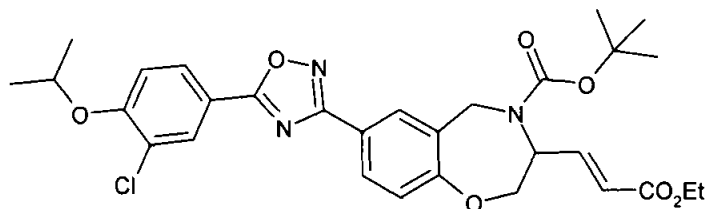


El peryodinano de Dess-Martin (0.127 g, 0.300 mmoles) se agregó a una solución de 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0.155 g, 0.30 mmoles) en DCM (5 ml) bajo argón, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó DCM (30 ml), a continuación la mezcla se lavó con una solución de tiosulfato de sodio (3 g) en bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se evaporó y se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/iso-hexano, 2:3) para proporcionar una goma, que se trituró con éter para dejar un sólido blanco (136 mg). m/z (ES+) 513 [M⁺].

Preparación 25

7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-[(1E)-3-(etilo)-3-oxo-1-propen-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5

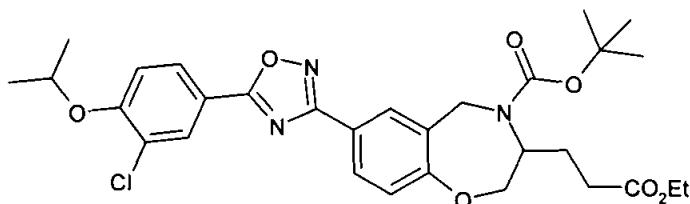


Una mezcla del 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-
10 oxadiazol-3-il)-3-formil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de
1,1-dimetiletilo (0.136 g, 0.265 mmoles) y (trifenil-15-fosfaniliden)acetato de
etilo (0.101 g, 0.291 mmoles) en THF (4 ml), se agitó a 40°C bajo argón
durante 1 hora. La evaporación y purificación mediante cromatografía
instantánea (acetato de etilo/iso-hexano, 1:4) proporcionó una goma incolora
15 (109 mg). m/z (ES+) 584 [M+H]⁺.

Preparación 26

7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-[3-(etiloxi)-3-oxopropil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5

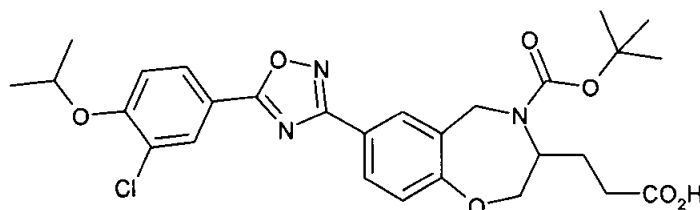


Una solución del 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-
 10 oxadiazol-3-il)-3-[(1*E*)-3-(etiloxi)-3-oxo-1-propen-1-il]-2,3-dihidro-1,4-
 benzoxazepin-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0.109 g, 0.187 mmoles) en
 etanol (20 ml), se sometió a hidrogenación con Pd/C al 10% (0.030 g, 0.282
 mmoles, 50% de agua) durante 45 minutos, a continuación se filtró, se
 evaporó y se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de
 15 etilo/iso-hexano, 1:4), para proporcionar una goma incolora (59 mg). m/z
 (ES+) 586 [M+H]⁺.

Preparación 27

Acido 3-(7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-il)propanoico

5

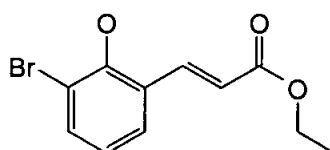


Una solución de hidróxido de sodio acuoso 2M (1.0 ml, 2.0
 10 mmoles) se agregó a una solución de 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-
 1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-[3-(etilo)-3-oxopropil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-
 4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0.059 g, 0.101 mmoles) en etanol (4 ml),
 y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó, a
 continuación se dividió entre agua y acetato de etilo (25 ml de cada uno), y se
 15 acidificó con HCl acuoso 2M. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio)
 y se evaporó para proporcionar una goma incolora (55 mg). m/z (ES-) 556
 $[M-H]^-$.

Preparación 28

20

(2E)-3-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-propenoato de etilo



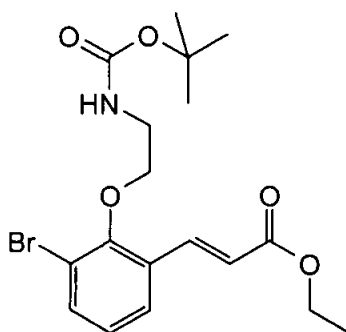
A una solución de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (WO9606822; 1.005 g, 5.0 mmoles) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente, se le agregó (carbetoximetilen)trifenilfosforano (Aldrich; 2.09 g, 6.0 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se evaporó el solvente. La purificación del residuo mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 20% en ciclohexano, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (1.2 g). MS (ES) $C_{11}H_{11}BrO_3$ requerido 270, 272; encontrado 271, 273 $[M+H]^+$.

10

Preparación 29

(2E)-3-(3-bromo-2-((2-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)etil)-oxi}fenil)-2-propenoato de etilo

15

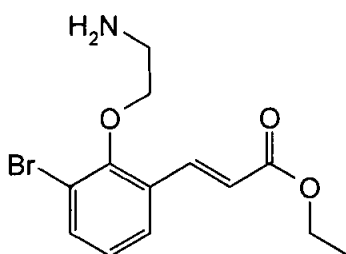


A una solución de (2E)-3-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-propenoato de etilo (Preparación 28) (870 mg, 3.21 mmoles), (2-hidroxietil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Aldrich; 517 mg, 3.21 mmoles) y trifenilfosfina (926 mg, 3.53 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C, se le agregó azodicarboxilato de diisopropilo (714 mg, 3.53 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo, a continuación se lavó dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó. La purificación mediante cromatografía eluyendo con acetato de etilo al 20% en ciclohexano, proporcionó el producto como un aceite incoloro (1.23 g). MS (ES) $C_{18}H_{24}BrNO_5$ requerido 413,415; encontrado 414, 416 $[M+H]^+$.

Preparación 30

Sal del ácido trifluoroacético del (2E)-3-{2-[(2-aminoetil)oxi]-3-bromofenil}-2-propenoato trifluoroacético de etilo



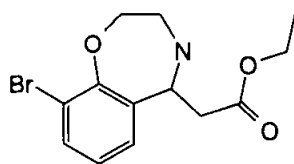
15

A una solución de (2E)-3-(3-bromo-2-{[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil]oxi}fenil)-2-propenoato de etilo (Preparación 29) (0.207 g, 0.5 mmoles) en diclorometano (4 ml) en un baño de hielo, se le agregó lentamente ácido trifluoroacético (1 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se hizo azeotrópico con éter dietílico. El residuo se secó bajo vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite (0.214 g). MS (ES) $C_{13}H_{16}BrNO_3$ requerido 313,315; encontrado 314, 316 $[M+H]^+$.

20

Preparación 31

(9-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-il)acetato de etilo



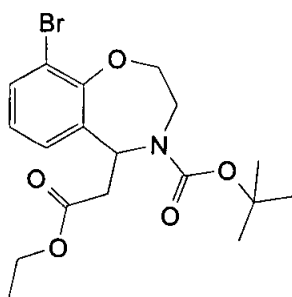
5

A una solución de (2E)-3-{2-[(2-aminoetil)oxi]-3-bromofenil}-2-propenoato de etilo (Preparación 30) (1.4 g, 4.46 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se le agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.678 g, 4.46 mmoles) y la mezcla de
10 reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con metanol al 0-2% en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1.31g). MS (ES) $C_{13}H_{16}BrNO_3$ requerido 313,315; encontrado 314,316 $[M+H]^+$.

15

Preparación 32

9-bromo-5-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



20

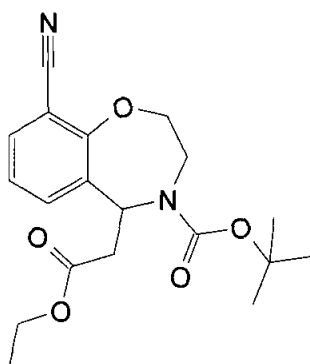
A una solución de (9-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-5-il)acetato de etilo (Preparación 31) (12.3 g, 39.2 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml) a 0°C se le agregó trietilamina (4.77 g, 47.1 mmoles), a continuación dicarbonato de di-ter-butilo (9.42 g, 43.2 mmoles). Después de 2 minutos, el
5 baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante el fin de semana. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 3-15% en ciclohexano, proporcionando el producto como un aceite incoloro (15.7 g). MS (ES) $C_{18}H_{24}BrNO_5$ requerido 413, 415, encontrado; 414, 416 $[M+H]^+$.

10

Preparación 33

9-ciano-5-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

15



20

Una solución del 9-bromo-5-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 32) (1.02 g, 2.47 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (7 ml), se desgasificó bajo vacío durante 15 minutos, a continuación se le agregó cianuro de zinc (348

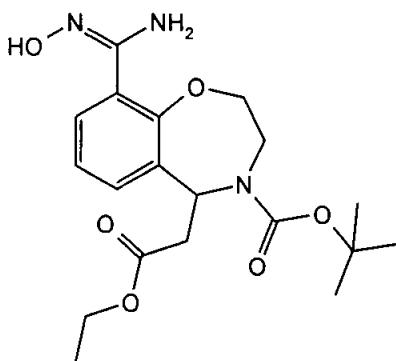
mg, 2.98 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (285 mg, 0.247 mmoles), y la mezcla amarilla resultante se agitó bajo nitrógeno a 100°C durante 5 horas. La mezcla enfriada se filtró, y se lavó con DMF. El filtrado se evaporó y el residuo se dividió entre acetato de etilo y salmuera. Los extractos orgánicos
5 combinados se lavaron con salmuera y la fase orgánica se secó y se evaporó. La purificación mediante cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 20% en ciclohexano, proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (760 mg). MS (ES) $C_{19}H_{24}N_2O_5$ requerido 360; encontrado 361 $[M+H]^+$.

10

Preparación 34

5-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-9-[-(hidroxiamino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

15



20

Una mezcla del 9-ciano-5-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 33) (1.08 g, 3.0 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (521 mg, 7.5 mmoles), y bicarbonato de sodio (630 mg, 7.5 mmoles) en etanol (15 ml), se sometió a reflujo durante

5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de "celite" y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con metanol al 0-5% en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora (0.968 g). MS

5 (ES) $C_{19}H_{27}N_3O_6$ requerido 393; encontrado 394 $[M+H]^+$.

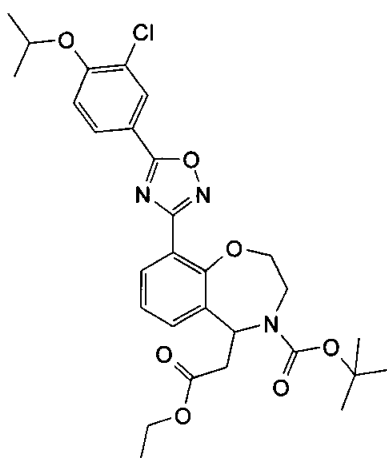
Preparación 35

9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxilfenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[2-

(etiloxi)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-

10 dimetiletilo

15.

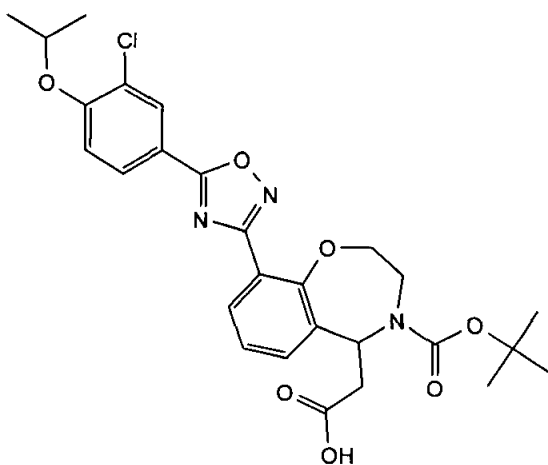


A una solución del 5-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-9-
 [(hidroxiamino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de
 20 1,1-dimetiletilo (Preparación 34) (826 mg, 2.09 mmoles) y trietilamina (255 mg,
 2.52 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (21 ml) se le agregó cloruro de
 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoilo (Preparación 41) 401 mg, 2.09 mmoles) bajo
 nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, a

continuación a 120 durante 20 minutos. Después de 20 minutos, se agregó más trietilamina (51 mg, 0.504 mmoles) y cloruro de 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoilo (80.2 mg, 0.418 mmoles), y la mezcla se agitó a 120°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con hidróxido de sodio 2N, a continuación salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 20% en ciclohexano, proporcionó el compuesto del título como una espuma (740 mg). MS (ES) C₂₉H₃₄³⁵ClN₃O₇ requerido 571; encontrado 572 [M+H]⁺.

Preparación 36

Sal sódica del ácido (9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-
oxadiazol-3-il)-4-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-
15 benzoxazepin-5-il)acético

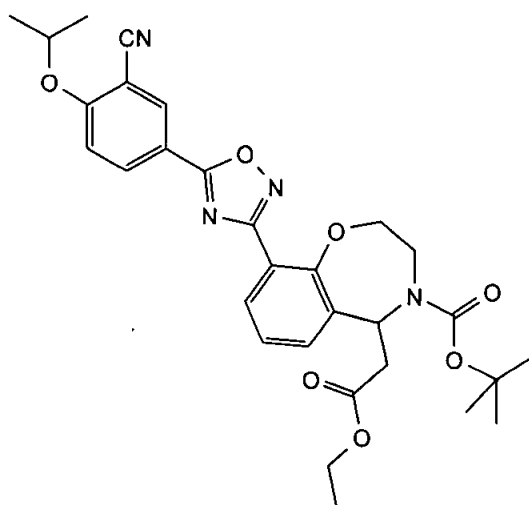


Una mezcla del 9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[2-(etilo)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 35) (120 mg, 0.21 mmoles), etanol (1 ml) e hidróxido de sodio 2M (2 ml), se agitó a 60°C durante 1 hora. La
5 mezcla de reacción se enfrió y el solvente se evaporó. El residuo se suspendió en agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. La trituración del residuo con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (90 mg). MS (ES) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_7$ requerido 543 encontrado 544
10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 37

9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[2-(etilo)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-
15 dimetiletilo

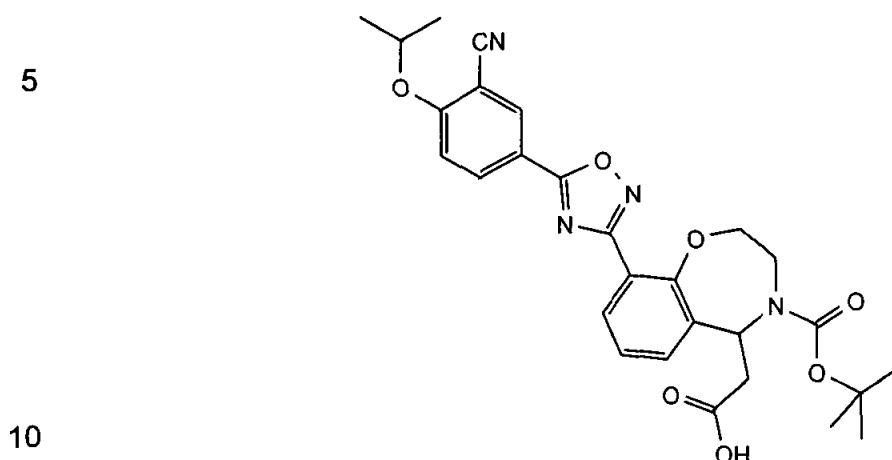
20



- i) Se agregó cloruro de oxalilo (152 mg, 105 μ l, 1.2 mmoles) a una solución agitada del ácido 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (WO2001002355; 205 mg, 1 mmoles) en diclorometano seco (5 ml), seguido por *N,N*-dimetilformamida (1 gota, catalizador), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó a continuación y el residuo se secó bajo vacío durante 30 minutos.
- ii) Una solución del cloruro ácido crudo (paso i) (1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregó gota a gota a una solución agitada de 5-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-9-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 34) (393 mg, 1 mmol) y trietilamina (121 mg, 167 μ l, 1.2 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se calentó bajo reflujo durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 15-25% en ciclohexano, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (180 mg). MS (ES) $C_{30}H_{34}N_4O_7$ requerido 562 encontrado 563 $[M+H]^+$.

Preparación 38

Acido 9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il)acético



Una mezcla del 9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 37) (170 mg, 0.30 mmoles), hidróxido de sodio 2M (2 ml) y etanol (4 ml), se agitó a 60°C durante 1 hora.

15 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se evaporó. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó con ácido acético glacial. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título como una espuma

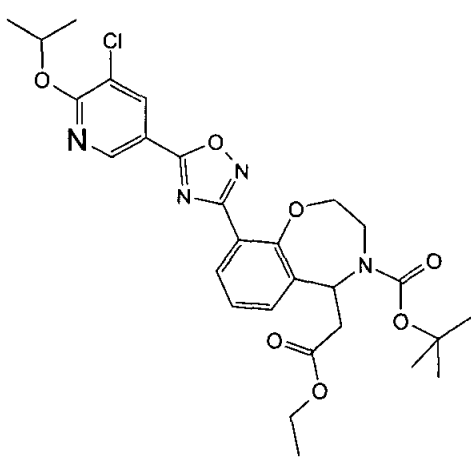
20 incolora (150 mg). MS (ES) C₂₈H₃₀N₄O₇ requerido 534 encontrado 535 [M+H]⁺.

Preparación 39

9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5

10



i) Se agregó cloruro de oxalilo (152 mg, 105 µl, 1.2 mmoles) a una solución agitada del ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridincarboxílico (WO9702244; 215 mg, 1 mmol) en diclorometano seco (5 ml), seguido por DMF (1 gota, catalizador) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se secó bajo vacío durante 30 minutos.

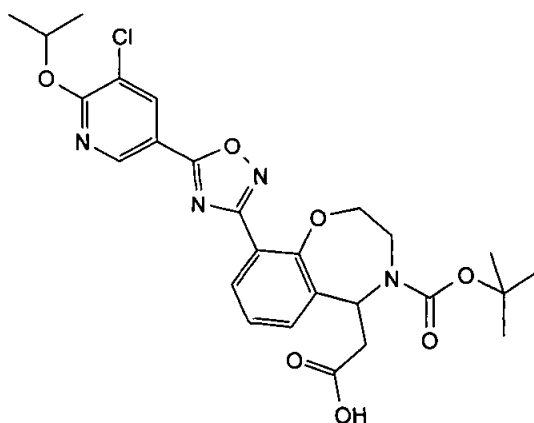
ii) Una solución del cloruro ácido crudo (paso i) (1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregó gota a gota a una solución agitada de 5-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-9-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 34) (393 mg, 1 mmol) y trietilamina (121 mg, 167 µl, 1.2 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se calentó bajo

reflujo durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía. La elución con acetato de etilo al 15-25% en ciclohexano, proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (180 mg). MS (ES) $C_{28}H_{33}^{35}ClN_4O_7$ requerido 572; encontrado 573 $[M+H]^+$.

Preparación 40

Acido (9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il)acético

15



Una mezcla del 9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 39) (170 mg, 0.30 mmoles), hidróxido de sodio 2M (5 ml) y etanol (8 ml) se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se evaporó. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con ácido acético

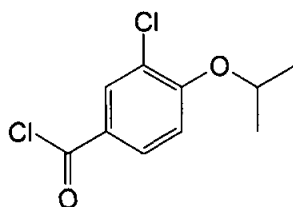
glacial. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora (150 mg). MS (ES) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_7$ requerido 544; encontrado 545

5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 41

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

10



15

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (Paragos Product List, 10.2 g, 47.5 mmoles), diclorometano (158 ml) y cloruro de oxalilo (8.29 ml, 95 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo/agua antes de la adición de *N,N*-dimetilformamida (0.158 ml). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título como una crema sólida (11.4 g).

20

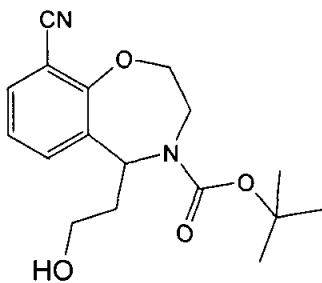
δH (CDCl_3 , 400 MHz): 1.44 (6H, d), 4.73 (1H, septeto), 6.98 (1H, d), 8.0 (1H, dd), 7.98 (1H, d).

Preparación 42

9-ciano-5-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-

carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5

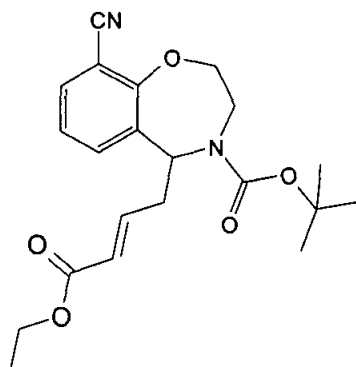


A una solución de 9-ciano-5-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1,4-
 10 benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 33) (282 mg,
 0.78 mmoles) en etanol (5 ml), se le agregó borohidruro de litio, una solución
 2.0 M en THF (0.587 ml, 1.17 mmoles). Después de agitar a temperatura
 ambiente durante 1 hora, se le agregó éter dietílico (5 ml). Después de 30
 minutos, se agregó borohidruro de litio, una solución 2.0 M en THF (0.500 ml,
 15 1.0 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
 3 días. La suspensión se disolvió en metanol (40 ml) y se extinguió a 0°C con
 ácido clorhídrico 2M. La mayoría del solvente se evaporó. El residuo se
 diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó
 y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (224 mg). MS (ES)
 20 C₁₇H₂₂N₂O₄ requerido 318 encontrado 319 [M+H]⁺.

Preparación 43

9-ciano-5-[(2E)-4-(etiloxy)-4-oxo-2-buten-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5



10 A una solución de cloruro de oxalilo (777 mg, 0.54 ml, 6.12 mmoles) en diclorometano (25 ml) a -78°C bajo nitrógeno, se le agregó una solución de sulfóxido de dimetilo (552 mg, 0.50 ml, 7.07 mmoles) en diclorometano (5 ml) durante 5 minutos. Después de 10 minutos, se agregó una solución de 9-ciano-5-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-

15 carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 42) (1.50 g, 4.71 mmoles) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 70 minutos, a continuación se le agregó trietilamina (1.43 g, 1.97 ml, 14.1 mmoles) gota a gota durante 2 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 40 minutos, se agregó una solución de

20 trifenilfosforilidenacetato de etilo (1.97 g, 5.65 mmoles) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó. La purificación

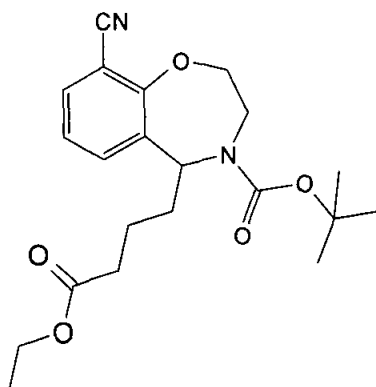
mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. (1.76 g). MS (ES) $C_{21}H_{26}N_2O_5$ requerido 386 encontrado 387 $[M+H]^+$.

5

Preparación 44

9-ciano-5-[4-(etiloxy)-4-oxobutil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

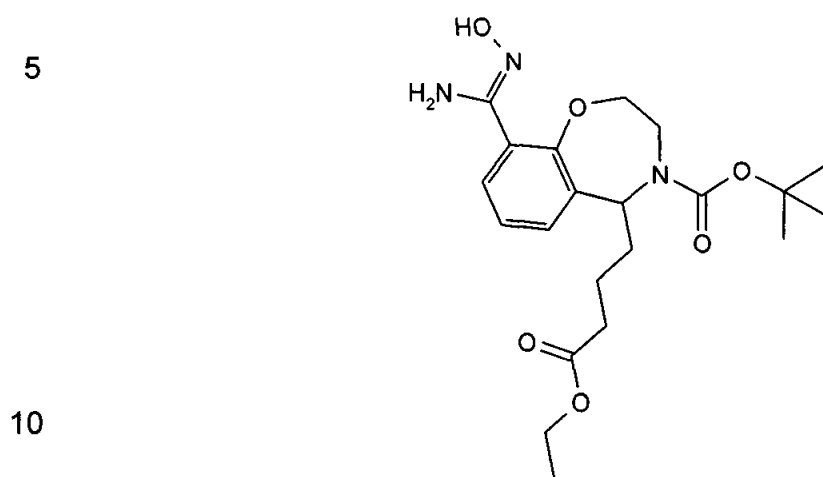
10



Una mezcla del 9-ciano-5-[(2E)-4-(etiloxy)-4-oxo-2-buten-1-il]-2,3-
 15 dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 43) (780 mg, 2.02 mmoles), y paladio sobre carbono al 10%, una pasta acuosa al 50%, (430 mg) en etanol (30 ml), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 90 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de "celite", y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (680
 20 mg). MS (ES) $C_{21}H_{28}N_2O_5$ requerido 388 encontrado 389 $[M+H]^+$.

Preparación 45

5-[4-(etiloxi)-4-oxobutil]-9-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



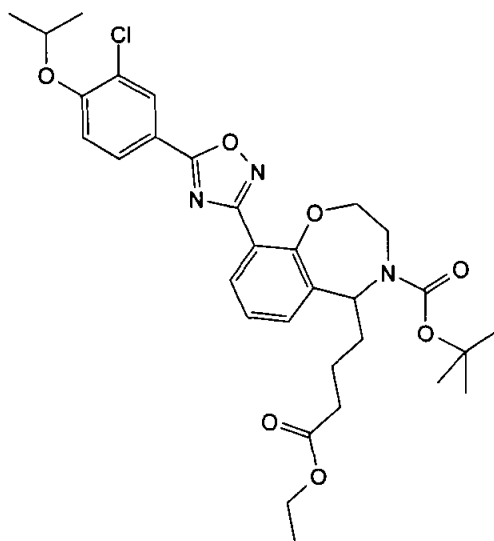
Una mezcla del 9-ciano-5-[4-(etiloxi)-4-oxobutil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 44) (750 mg, 1.93 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (335 mg, 4.83 mmoles) y bicarbonato de sodio (405 mg, 4.83 mmoles) en etanol (10 ml) se agitó a 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de “celite”. El filtrado se evaporó produciendo una goma incolora (814 mg), que se utilizó en la preparación 46 sin purificación adicional. MS (ES) $C_{21}H_{31}N_3O_6$ requerido 421 encontrado 422 $[M+H]^+$.

Preparación 46

9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[4-(etiloxi)-4-oxobutil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5

10



Se agregó cloruro de oxalilo (152 mg, 105 μ l, 1.20 mmoles) a una solución agitada de ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (Paragos Product List, 215 mg, 1.00 mmoles) en diclorometano seco (10 ml), seguido por DMF (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación el solvente se evaporó y el residuo se secó bajo vacío durante 30 minutos. Una solución del cloruro ácido crudo (1.00 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) se agregó gota a gota a una solución agitada de 5-[4-(etiloxi)-4-oxobutil]-9-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 45) (270 mg, 0.64 mmoles) y trietilamina (121 mg, 167 μ l, 1.2 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se

calentó bajo reflujo durante 72 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 15-25% en ciclohexano, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (70 mg). MS

5 (ES) $C_{31}H_{38}^{35}ClN_3O_7$ requerido 599 encontrado 600 $[M+H]^+$.

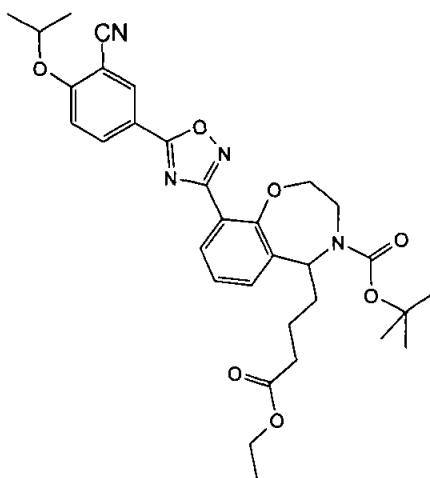
Preparación 47

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

(etiloxi)-4-oxobutil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-

10 dimetiletilo

15

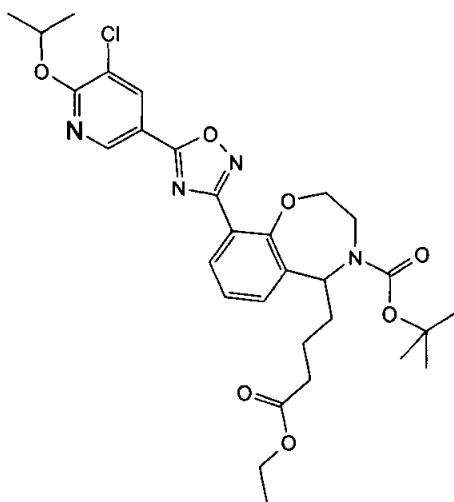


Se agregó cloruro de oxalilo (152 mg, 105 μ l, 1.20 mmoles) a una solución agitada de ácido 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico
20 (WO2001002355; 205 mg, 1.00 mmoles) en diclorometano seco (10 ml), seguido por DMF (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se secó bajo vacío durante 30 minutos. Una solución del cloruro ácido crudo (1.00 mmoles)

en acetonitrilo (5 ml) se agregó gota a gota a una solución agitada del 5-[4-(etiloxi)-4-oxobutil]-9-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 45) (270 mg, 0.64 mmoles) y trietilamina (121 mg, 167 μ l, 1.20 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 72 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 15-25% en ciclohexano, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (120 mg). MS (ES) $C_{32}H_{38}N_4O_7$ requerido 590 encontrado 591 $[M+H]^+$.

Preparación 48

9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxil]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[4-(etiloxi)-4-oxobutil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



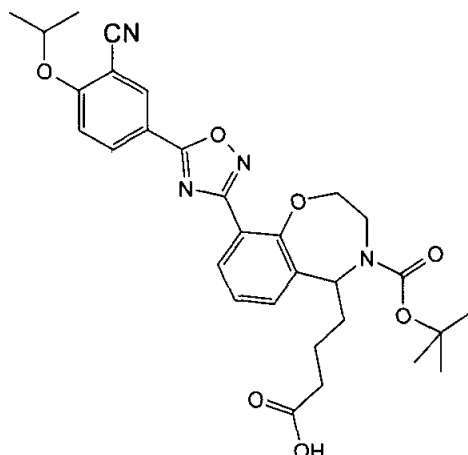
Se agregó cloruro de oxalilo (152 mg, 105 μ l, 1.20 mmoles) a una solución agitada del ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridincarboxílico (WO9702244; 215 mg, 1.00 mmoles) en diclorometano seco (10 ml), seguido por DMF (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
5 durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se secó bajo vacío durante 30 minutos. Una solución del cloruro ácido crudo (1.00 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) se agregó gota a gota a una solución agitada del 5-[4-(etiloxi)-4-oxobutil]-9-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 45) (270 mg,
10 0.64 mmoles) y trietilamina (121 mg, 167 μ l, 1.20 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 72 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 15-25% en
15 ciclohexano, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro, que se solidificó con el reposo (147 mg). MS (ES) $C_{30}H_{37}^{35}ClN_4O_7$ requerido 600 encontrado 601 $[M+H]^+$.

Preparación 49

Acido 4-(9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il)butanoico

5

10



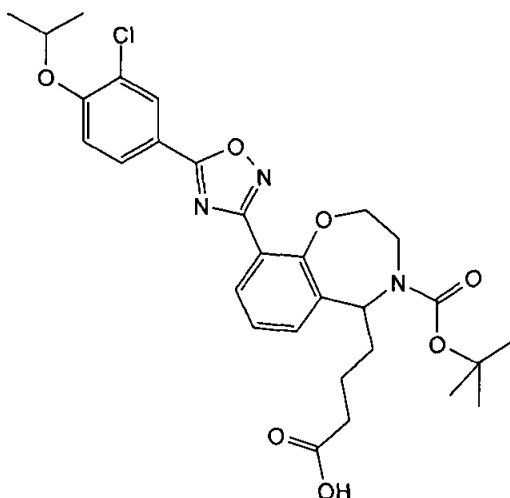
Una mezcla del 9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[4-(etiloxi)-4-oxobutil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 47) (120 mg, 0.20 mmoles), hidróxido de sodio 2M (2 ml) y etanol (2 ml), se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con ácido acético glacial. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y los orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. La trituración del residuo con una mezcla de iso-hexano/éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido (80 mg). MS (ES) $C_{30}H_{34}N_4O_7$ requerido 562 encontrado 563 $[M+H]^+$.

Preparación 50

Acido 4-(9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il)butanoico

5

10



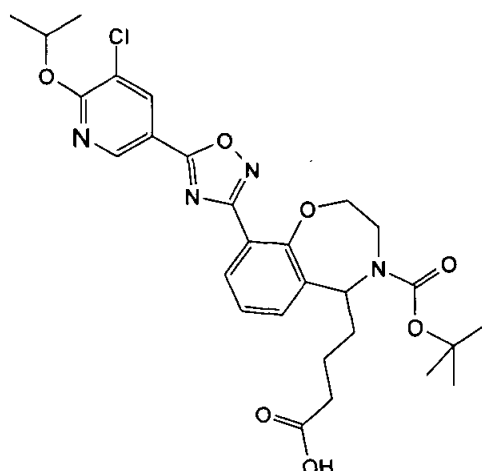
Una mezcla del 9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[4-(etiloxi)-4-oxobutil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 46) (70 mg, 0.12 mmoles), hidróxido de sodio 2M (2 ml) y etanol (2 ml), se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con ácido acético glacial. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y los orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. La trituración del residuo con una mezcla de iso-hexano/éter dietílico, proporcionó el compuesto del título como un sólido (63 mg). MS (ES) $C_{29}H_{34}^{35}ClN_3O_7$ requerido 571 encontrado 572 $[M+H]^+$.

Preparación 51

Acido 4-(9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il)butanoico

5

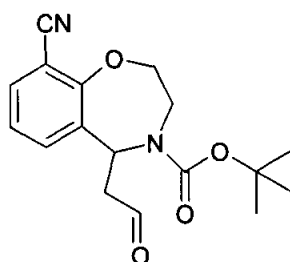
10



Una mezcla del 9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[4-(etiloxi)-4-oxobutil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 48) (145 mg, 0.24 mmoles), hidróxido de sodio 2M (2 ml) y etanol (2 ml), se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con ácido acético glacial. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y los orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. La trituración del residuo con iso-hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido (147 mg). MS (ES) $C_{28}H_{33}^{35}ClN_4O_7$ requerido 572 encontrado 573 $[M+H]^+$.

Preparación 529-ciano-5-(2-oxoetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-
carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5



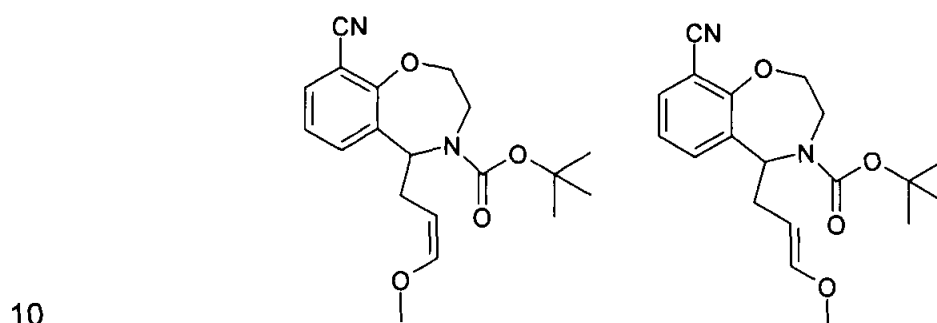
Se agregó sulfóxido de dimetilo (0.504 g, 6.45 mmoles) en diclorometano (3 ml) gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (710 mg, 5.59 mmoles) en diclorometano (40 ml) a -78°C. Después de 15 minutos, se agregó una solución de 9-ciano-5-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 42) (1.37 g, 4.30 mmoles) en diclorometano (20 ml) durante 5 minutos, y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C, a continuación se agregó trietilamina (1.31g, 12.91 mmoles) y la mezcla se agitó durante 5 minutos adicionales. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 45 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título crudo como un aceite amarillo pálido, el cual se utilizó crudo en el paso posterior.

C₁₇H₂₀N₂O₄ requerido 316 encontrado 317 [M+H]⁺.

Preparación 539-ciano-5-[(2Z)-3-(metiloxi)-2-propen-1-il]-2,3-dihidro-1,4-

benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y 9-ciano-5-[(2E)-3-
(metiloxi)-2-propen-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de

5 1,1-dimetiletilo 1:1



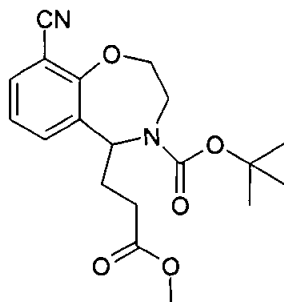
Se agregó diisopropilamida de litio (LDA) (0.5M en THF; 5.16 mmoles) gota a gota a una solución de óxido de metoximetil difenil fosfina (1.376 g, 5.59 mmoles) en THF seco (20 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, antes de enfriar a -78°C. A continuación se agregó gota a gota una solución de 9-ciano-5-(2-oxoetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 52) (1.36 g, 4.30 mmoles) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos, el baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se agregó cloruro de amonio saturado y la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar una espuma amarilla pálida. Este material se disolvió en THF (30 ml), a continuación se le agregó hidruro de sodio (60%; 430 mg, 4.30 mmoles) en

porciones, y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó metanol (3 ml) a 0°C, y la mezcla se dividió entre cloruro de amonio y éter dietílico. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 5-25% en ciclohexano, para proporcionar una mezcla 1:1 de los compuestos del título como un aceite incoloro (624 mg). MS (ES) C₁₉H₂₄N₂O₄ requerido 344 encontrado 345 [M+H]⁺.

Preparación 54

10 9-ciano-5-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

15



Una mezcla del 9-ciano-5-[(2*Z*)-3-(metiloxi)-2-propen-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y 9-ciano-5-[(2*E*)-3-(metiloxi)-2-propen-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo 1:1 (Preparación 53) (625 mg, 1.81 mmoles) en diclorometano (10 ml), se agregó rápidamente a una suspensión de clorocromato de piridinio (PCC; 782 mg, 3.63 mmoles) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante la noche, a

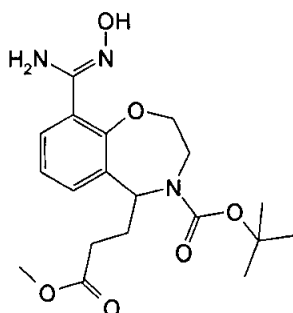
continuación se le agregó PCC adicional (782 mg, 3.63 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas adicionales, a continuación se le agregó más PCC (782 mg, 3.63 mmoles), y la mezcla se agitó durante 24 horas adicionales. La mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó pasándola a través de diclorometano. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 5-25% en ciclohexano, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (364 mg). MS (ES) $C_{19}H_{24}N_2O_5$ requerido 360 encontrado 361 $[M+H]^+$.

10

Preparación 55

9-[(hidroxiamino)(imino)metil]-5-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

15



Una mezcla del 9-ciano-5-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 54) (360 mg, 1.00 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (174 mg, 2.50 mmoles) y bicarbonato de sodio (210 mg, 2.50 mmoles) en metanol (10 ml), se calentó bajo reflujo durante 24 horas. Se agregó una porción adicional de clorhidrato de hidroxilamina (70 mg, 1.00 mmoles) y bicarbonato de sodio (84 mg, 1.00

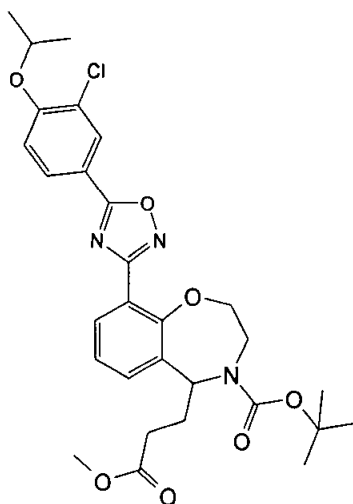
mmoles), y se continuo a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite®. El solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (393 mg), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (ES) $C_{19}H_{27}N_3O_6$ requerido 393 encontrado 394

5 $[M+H]^+$.

Preparación 56

9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

15



Una solución del 9-[(hidroxiamino)(imino)metil]-5-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 55) (197 mg, 0.50 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), se agregó lentamente a una solución agitada de cloruro de 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoilo (Preparación 41) (117 mg, 0.50 mmoles) y trietilamina (61

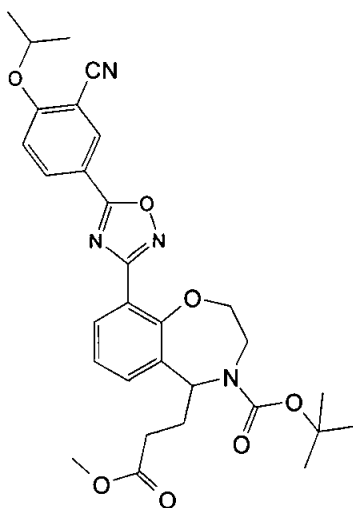
mg, 84 μ l, 0.60 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se calentó bajo reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 20% en iso-hexano, proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (29 mg). MS (ES) $C_{29}H_{34}^{35}ClN_3O_7$ requerido 571 encontrado 572 $[M+H]^+$.

Preparación 57

10 9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

15

20

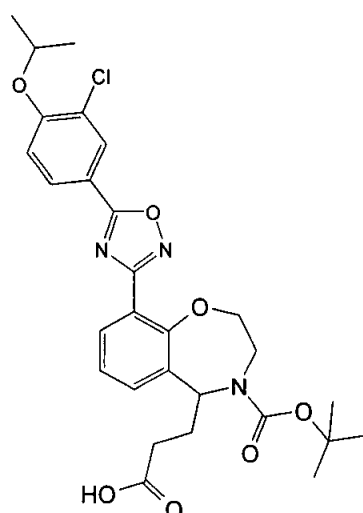


Una solución del 9-[(hidroxiamino)(imino)metil]-5-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 55) (197 mg, 0.50 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), se agregó

lentamente a una solución agitada de cloruro de 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoilo (Preparada utilizando el método descrito para la preparación 37) (112 mg, 0.5 mmoles) y trietilamina (61 mg, 84 μ l, 0.6 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se calentó bajo reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 20% en iso-hexano, proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (41 mg). MS (ES) $C_{30}H_{34}N_4O_7$ requerido 562 encontrado 563 $[M+H]^+$.

Preparación 58

Acido 3-(9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il)propanoico



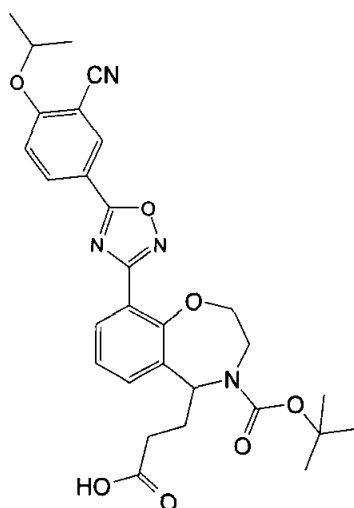
Una mezcla del 9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 56) (29 mg, 0.05 mmoles), hidróxido de sodio 2M (2 ml) y etanol (2 ml), se agitó a 60°C durante 2 horas.

- 5 La mezcla de reacción se enfrió y el etanol se evaporó. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó con ácido acético glacial. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una goma marrón (24 mg), que se utilizó sin purificación adicional. MS (ES)
- 10 $C_{28}H_{32}^{35}ClN_3O_7$ requerido 557 encontrado 558 $[M+H]^+$.

Preparación 59

Acido 3-(9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il)propanoico

20



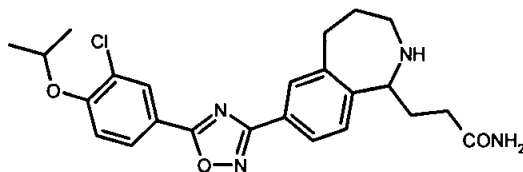
Una mezcla del 9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 57) (41 mg, 0.07 mmoles), hidróxido de sodio 2M (2 ml) y etanol (2 ml), se agitó a 60°C durante 2 horas.

- 5 La mezcla de reacción se enfrió y el etanol se evaporó. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó con ácido acético glacial. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una goma amarilla (36 mg), la cual se utilizó sin purificación adicional. MS (ES)
- 10 $C_{29}H_{32}N_4O_7$ requerido 548 encontrado 549 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 1

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

15



- Una solución del 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0.050 g, 0.088 mmoles) en amoníaco 7M en metanol (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. La mezcla se evaporó, se disolvió nuevamente en DCM (1 ml) y ácido trifluoroacético (1.000
- 20

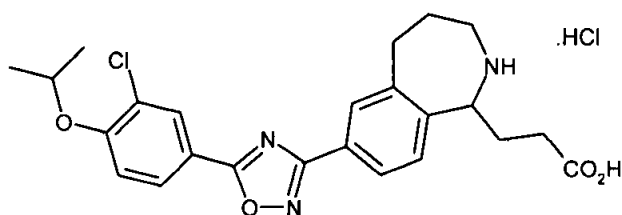
ml, 13 mmoles), a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó, y a continuación se purificó mediante MDAP. La fracción que contiene el producto se evaporó a ~10 ml, se basificó con hidróxido de sodio acuoso 2M y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las
 5 fases orgánicas se secaron (sulfato de magnesio), se evaporaron y el residuo se trituró con éter para dejar un sólido blanco (18 mg). m/z (ES+) 455 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$) δ 1.45 (6H, d), 1.65 (1H, m), 1.82 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.47-2.55 (2H, m), 3.07-3.13 (3H, m), 3.36 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.72 (1H, m), 5.3 (1H, s amplio), 6.1 (1H, s amplio), 7.06 (1H, d), 7.32
 10 (1H, d), 7.92-7.94 (2H, m), 8.06 (1H, dd), 8.24 (1H, d).

EJEMPLO 2

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

15



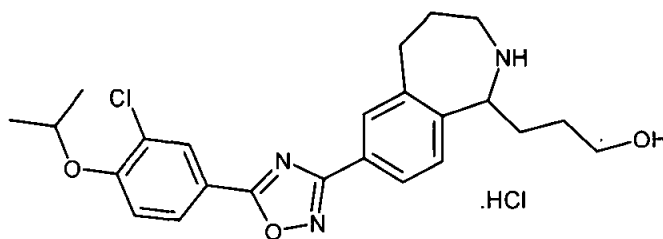
El ácido 3-(7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-
 20 3-il)-2-[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-il)propanoico (0.086 g, 0.155 mmoles) se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético (1.0 ml, 13.0 mmoles) y DCM (1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se evaporó hasta sequedad. La

purificación mediante MDAP proporcionó un residuo que se disolvió nuevamente en DCM (5 ml) antes de agregarle HCl 1M en éter (1 ml). La mezcla se evaporó, a continuación se suspendió en éter y el filtrado proporcionó un sólido blanco (21 mg). m/z (ES+) 456 $[M+H]^+$.

5 ^1H RMN (d_4 -MeOD) δ 1.42 (6H, d), 2.06 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.55 (1H, m), 3.24 (2H, m), 3.46 (1H, m), 3.49 (1H, m), 4.74 (1H, m), 4.84 (1H, m), 7.32 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.07-8.13 (3H, m), 8.21 (1H, d).

EJEMPLO 3

10 Clorhidrato de 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-il]-1-propanol



Se agregó hidruro de litio y aluminio 1M en THF (0.149 ml, 0.149 mmoles) a una solución de 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-il]propanoato de metilo (0.07 g, 0.149 mmoles) en THF (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó hidróxido de sodio acuoso 2M (10 ml), a continuación, la mezcla se extrajo en acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se evaporó y se purificó mediante MDAP. Las fracciones deseadas se combinaron, se evaporaron, se

20

hicieron azeotrópicas con etanol (20 ml), y el residuo se disolvió nuevamente en DCM (4 ml). Se agregó una solución de HCl 1M en éter (1 ml), a continuación, la mezcla se evaporó y se trituró con éter para proporcionar un sólido blanco (31 mg). m/z (ES+) 442 $[M+H]^+$.

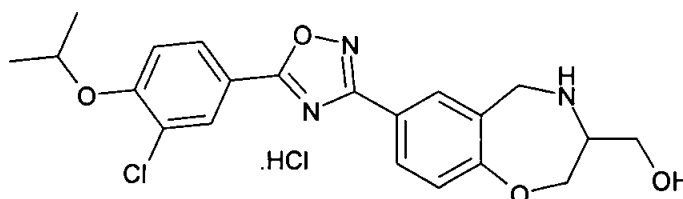
5 ^1H RMN (d_4 -MeOD) δ 1.42 (6H, d), 1.55-1.75 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.39 (1H, m), 3.24 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.57 (2H, m), 4.68 (1H, m), 4.85 (1H, m), 7.32 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.07-8.13 (3H, m), 8.21 (1H, d).

10

EJEMPLO 4

Clorhidrato de [7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-il]metanol

15



20

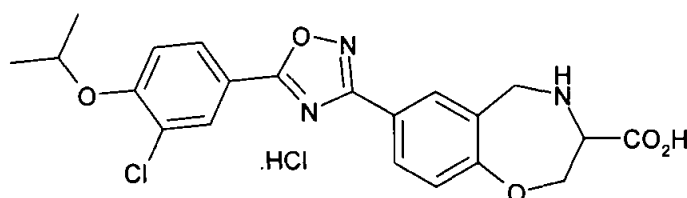
El 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0.024 g, 0.047 mmoles) se disolvió en HCl 4M en dioxano (1.0 ml, 4.0 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró con éter para proporcionar un sólido blanco (20 mg). m/z (ES+) 416 $[M+H]^+$.

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 1.36 (6H, d), 3.70-3.75 (3H, m), 4.07 (1H, m), 4.46-4.57 (3H, m), 4.89 (1H, m), 5.52 (1H, m), 7.28 (1H, d), 7.46 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 8.11 (1H, dd), 8.19 (2H, m), 9.66 (2H, s amplio).

5

EJEMPLO 5**Clorhidrato del ácido 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-carboxílico**

10



15

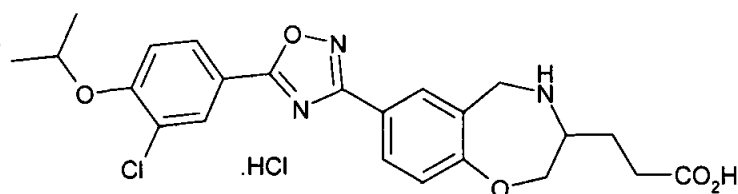
A una solución del ácido 7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-carboxílico (0.069 g, 0.13 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml), se le agregó HCl 4M en dioxano (4.0 ml, 16.0 mmoles), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se trituroó con éter para proporcionar un sólido blanco (39 mg). m/z (ES+) 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

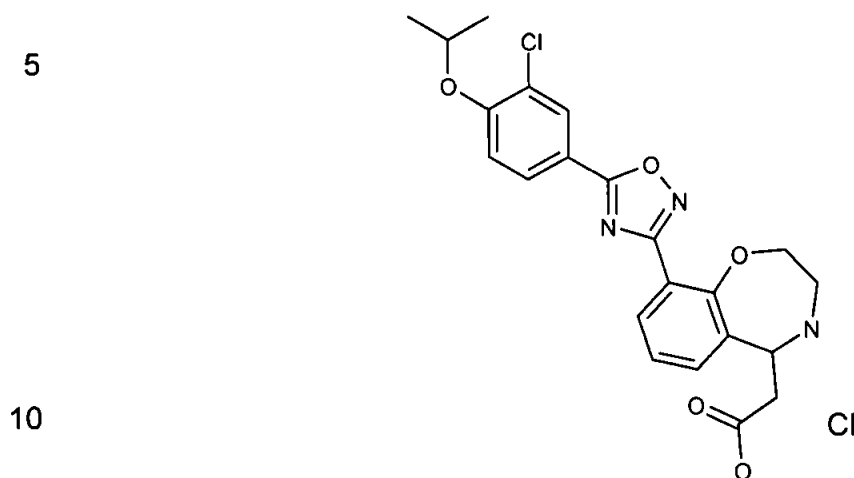
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 1.37 (6H, d), 4.39-4.56 (4H, m), 4.65 (1H, m), 4.89 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 8.11 (1H, dd), 8.14 (1H, d), 8.18 (1H, d).

EJEMPLO 6**Clorhidrato del ácido 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-il]propanoico**

5



- El ácido 3-(7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-il)propanoico (0.101 g, 0.181 mmoles) se disolvió en HCl 4M en dioxano (3.0 ml, 12.0 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo durante el cual se formó un sólido. Este se filtró, a continuación se lavó con dioxano y éter para proporcionar un sólido blanco (55 mg). m/z (ES+) 458 $[M+H]^+$.
- ^1H RMN (d_4 -MeOD) δ 1.42 (6H, d), 2.00 (2H, m), 2.61 (2H, m), 3.86 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.59 (1H, m) 4.84 (1H, m), 7.30 (2H, m), 8.11 (1H, dd), 8.15 (1H, dd), 8.20 (2H, m).

EJEMPLO 7**Clorhidrato del ácido [9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]acético**

Se agregó cloruro ácido 4.0M en dioxano (2 ml) a una solución del ácido (9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il)acético, sal de sodio (Preparación 36) (90 mg, 0.17 mmoles) en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó éter dietílico (10 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (70 mg).

δ H (400 MHz, d_6 DMSO) 1.37 (6H, d), 3.1-3.7 (4H, m) (incluye los picos del agua), 4.16-4.27 (1H, m), 4.34-4.45 (1H, m), 4.89 (1H, m), 4.97-5.03 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.11 (1H,

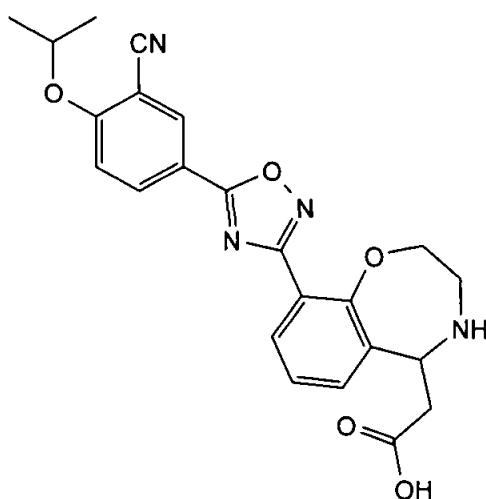
d), 8.18 (1H, s), 10.00 (2H, s amplio), 12.80 (1H, s amplio). MS (ES)

$C_{22}H_{22}^{35}ClN_3O_5$ requerido 443; encontrado 444 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 8

5 **Acido [9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]acético**

10



15

Se agregó cloruro ácido 4.0M en dioxano (2 ml, 8 mmoles) a una solución agitada del ácido (9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-

benzoxazepin-5-il)acético (Preparación 38) (150 mg, 0.28 mmoles) en dioxano seco (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se

20

agregó éter dietílico (10 ml) para proporcionar un sólido incoloro. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico, a continuación se purificó mediante MDAP para proporcionar el producto como un sólido incoloro (78 mg).

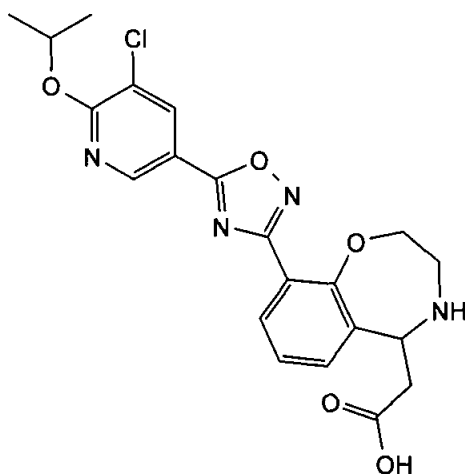
δ H (400 MHz, d_6 DMSO) 1.39 (6H, d), 2.66-2.74 (1H, m), 2.77-2.86 (1H, m), 2.98-3.04 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.40-4.47 (1H, m), 4.98 (1H, m), 7.26 (1H, dd), 7.44 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.51 (1H, m). MS (ES) $C_{23}H_{22}N_4O_5$ requerido 434; encontrado 435 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 9

Acido [9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]acético

10

15



Se agregó cloruro ácido 4.0M en dioxano (2 ml, 8 mmoles) a una solución agitada del ácido (9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il)acético (Preparación 40) (250 mg, 0.46 mmoles) en dioxano seco (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó éter dietílico (10 ml) para proporcionar un sólido incoloro que se filtró y se lavó

con éter dietílico. El sólido se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (169 mg).

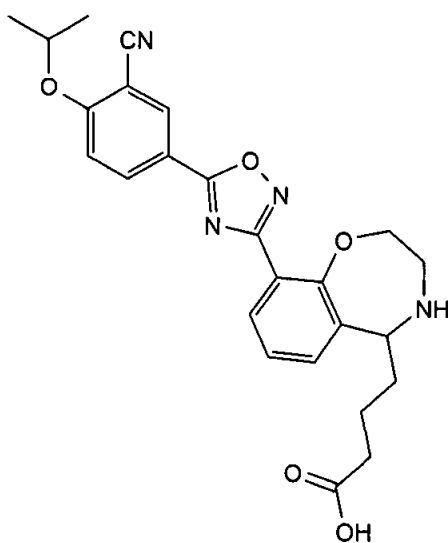
δ H (400 MHz, d_6 DMSO) 1.39 (6H, d), 2.66-2.73 (1H, m), 2.77-2.85 (1H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.40-4.06 (1H, m), 5.45 (1H, m), 7.26 (1H, dd), 7.44 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.54 (1H, d), 8.93 (1H, d). MS (ES) $C_{21}H_{21}^{35}ClN_4O_5$ requerido 444; encontrado 445 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 10

10 Sal de clorhidrato del ácido 4-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]butanoico

15

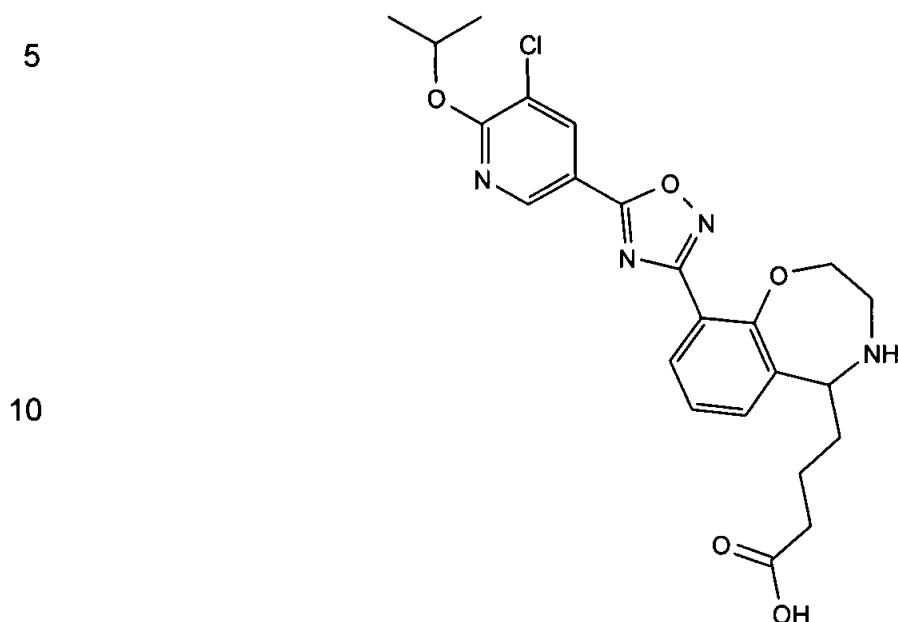
20



Se agregó HCl 4M en dioxano (1 ml) a una solución agitada del ácido 4-(9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il)butanoico

(Preparación 49) (80 mg, 0.14 mmoles) en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó HCl 4M en dioxano (1 ml) adicional, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó y se le agregó éter dietílico seco (2 ml) al residuo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El líquido sobrenadante se decantó y se le agregó éter dietílico seco (2 ml) al residuo. Después de agitar durante 30 minutos, el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (37 mg).

δ H (400 MHz, d_6 DMSO) 1.20-1.30 (1H, m), 1.39 (6H, d), 1.50-1.60 (1H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.30 (2H, t), 3.35-3.45 (1H, m) 3.60-3.75 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 7.35 (1H, dd), 7.55 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.45 (1H, m), 8.50 (1H, m), 9.50-9.80 (2H, m amplio), 12.1 (1H, s amplio). MS (ES) $C_{25}H_{26}N_4O_5$ requerido 462 encontrado 463 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 11**Clorhidrato del ácido 4-[9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]butanoico**

Se agregó HCl 4M en dioxano (1 ml) a una solución agitada del

15 ácido 4-(9-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-
{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-
il)butanoico (Preparación 51) (100 mg, 0.17 mmoles) en dioxano (2 ml). La
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se
agregó HCl 4M en dioxano (1 ml) adicional, y la mezcla se agitó a temperatura

20 ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó y se le agregó éter dietílico
seco (2 ml) al residuo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El líquido
sobrenadante se decantó y se le agregó éter dietílico seco (2 ml) al residuo.

Después de agitar durante 30 minutos, el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (21 mg).

δ H (400 MHz, d_6 DMSO) 1.20-1.30 (1H, m), 1.40 (6H, d), 1.50-1.60 (1H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.30 (2H, t), 3.35-3.45 (1H, m) 3.60-3.72 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 5.40-5.50 (1H, m), 7.40 (1H, dd), 7.68-7.72 (1H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.55 (1H, d), 8.94 (1H, d), 9.40-9.80 (2H, m amplio), 12.1 (1H, s amplio). MS (ES) $C_{23}H_{25}^{35}ClN_4O_5$ requerido 472 encontrado 473 $[M+H]^+$.

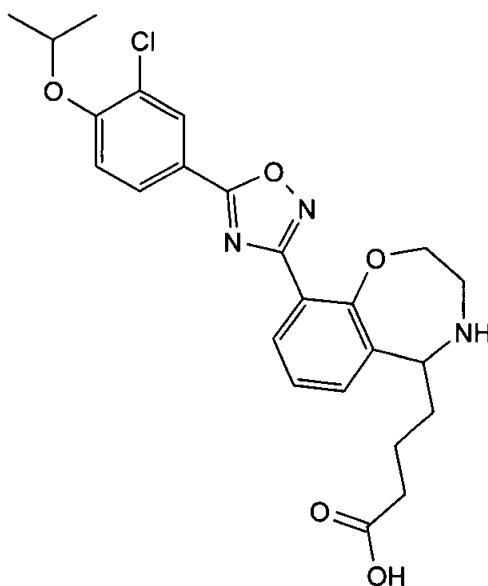
10

EJEMPLO 12

Clorhidrato del ácido 4-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]butanoico

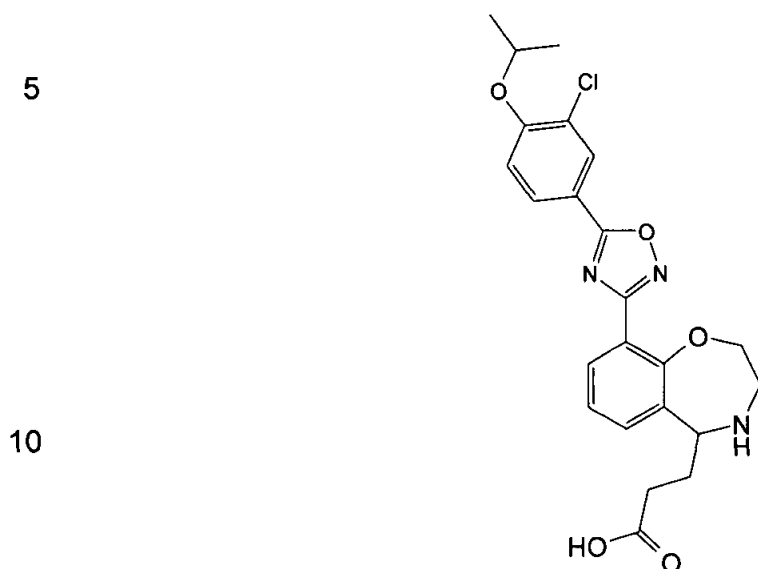
15

20



Se agregó HCl 4M en dioxano (1 ml) a una solución agitada del ácido 4-(9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il)butanoico (Preparación 50) (60 mg, 0.10 mmoles) en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó HCl 4M en dioxano (1 ml) adicional, y se agitó a temperatura ambiente continuando durante 1 hora. El solvente se evaporó y se le agregó éter dietílico seco (2 ml) al residuo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El líquido sobrenadante se decantó y se le agregó éter dietílico seco (2 ml) al residuo. Después de agitar durante 30 minutos, el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (9 mg).

δ H (400 MHz, d_4 MeOH) 1.42 (6H, d), 1.43-1.55 (1H,m), 1.65-1.75 (1H, m), 2.10-2.20 (1H ,m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.40 (2H, t), 3.50-3.60 (1H, m) 3.80-3.92 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.55-4.64 (1H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m) (parcialmente oscurecido por H₂O), 7.32 (1H, d), 7.38-7.44 (1H, dd), 7.62-7.68 (1H, m), 8.07-8.14 (2H, m), 8.20 (1H, s). MS (ES) C₂₄H₂₆³⁵ClN₄O₅ requerido 471 encontrado 472 [M+H]⁺.

EJEMPLO 13**Acido 3-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]propanoico, sal del ácido fórmico**

Se agregó HCl 4M en dioxano (1 ml) a una solución del ácido 3-(9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]propanoico (Preparación 58) (25 mg, 0.04 mmoles) en dioxano seco (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico, para proporcionar una goma, que se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título como un cristal incoloro (8 mg).

δ H (400 MHz, d_4 MeOH) 1.42 (6H, d), 2.30-2.52 (4H, m), 3.52-3.59 (1H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 4.42-4.50 (1H, m), 4.69-4.75 (1H, m), 4.80-4.87 (1H, m), 7.31 (1H, d), 7.38-7.43 (1H, dd), 7.58

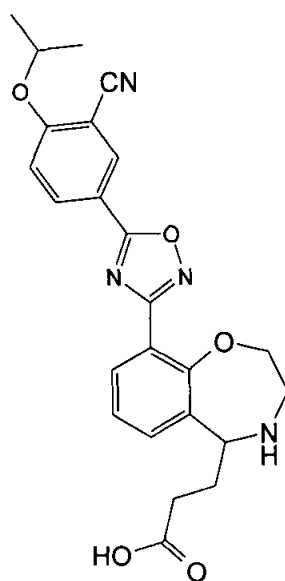
(1H, d), 8.05-8.13 (2H, m), 8.19-8.21 (2H, m). MS (ES) $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_7$ requerido 457 encontrado 458 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 14

5 **Acido 3-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]propanoico, sal del ácido fórmico**

10

15



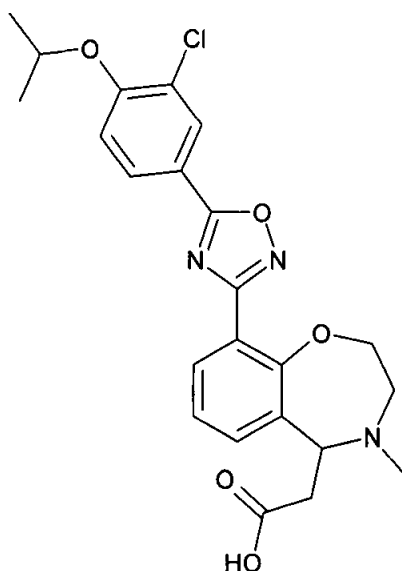
20

Se agregó HCl 4M en dioxano (1 ml) a una solución del ácido 3-(9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]propanoico (Preparación 59) (40 mg, 0.07 mmoles) en dioxano seco (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se trituro bajo éter dietílico, seguido por la purificación mediante MDAP, para proporcionar el compuesto del título como un cristal incoloro (13 mg).

δ H (400 MHz, d_4 MeOH) 1.45 (6H, d), 2.30-2.42 (3H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.80-3.88 (1H, m), 4.16-4.25 (1H, m), 4.47-4.55 (1H, m), 4.71-4.78 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m (parte oscurecida por el solvente)), 7.38-7.46 (2H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 8.07-8.11 (1H, m), 8.15-8.20 (1H, s amplio), 8.39-8.44 (1H, m), 8.46 (1H, s). MS (ES) $C_{24}H_{24}N_4O_5$ requerido 448 encontrado 449 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 15

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



Una mezcla del [9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]acetato de etilo (Preparación 61) (75 mg, 0.15 mmoles), etanol (0.5 ml) e hidróxido de sodio 2M (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se

evaporó y el residuo se diluyó con agua (5 ml) y se lavó con éter dietílico (2 ml). La fase acuosa se neutralizó con ácido acético glacial y se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y se trató con
5 cloruro ácido 1M en éter dietílico (1 ml). El solvente se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico, para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (40 mg).

δ H (400 MHz, d_6 DMSO) 1.37 (6H, d), 2.78 (3H, s amplio), 2.91-4.09 (4H, m) (incluye el pico del agua), 4.29 (1H, t), 4.49 (1H, d), 4.89
10 (1H, spt), 4.98 (1H, s amplio), 7.39 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.18 (1H, s), 11.94 (1H, s amplio), 12.38 (1H, s amplio). MS (ES) $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_5$ requerido 457; encontrado 458 $[M+H]^+$.

Preparación de la membrana para el ensayo GTP γ S de S1P1

15 Para las preparaciones de la membrana, todos los pasos se realizaron a 4°C. Las células de hepatoma de rata que expresan de manera estable al receptor S1P1 humano o las células de Leucemia Basofílica de Rata (RBL) que expresan de manera estable al receptor S1P3 humano, se cultivaron a 80% de confluencia antes de recolectarse en 10 ml de Solución
20 Salina Amortiguada con Fósforo (PBS), y se centrifugaron a 1200 rpm durante 5 minutos. Después de la eliminación del sobrenadante, la pelotilla se resuspendió y las células se homogeneizaron con un combinador Waring de vidrio durante 2 ráfagas de 15 segundos en 200 mililitros de amortiguador

(HEPES 50 mM, leupeptina 1 mM, 25 µg/ml de bacitracina, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, pepstatina A 2 µM). El combinador se sumergió en hielo durante 5 minutos después de la primera ráfaga y 10-40 minutos después de la ráfaga final para permitir que la espuma se disipe. El material se centrifugó a
5 continuación a 500 g durante 20 minutos y el sobrenadante se centrifugó durante 36 minutos a 48,000 g. La pelletilla se resuspendió en el mismo amortiguador que en lo anterior, pero sin PMSF y pepstatina A. El material se impulsó a continuación a través de una aguja de 0.6 mm, llevada al volumen requerido (usualmente x4 del volumen de la pelletilla celular original), se
10 tomaron alícuotas y se almacenó congelado a -80°C.

Preparación de la membrana alterna para el ensayo GTP γ S

S1P1

Todos los pasos se realizaron a 4°C. Las células se
15 homogeneizaron con un combinador Waring de vidrio durante 2 ráfagas de 15 segundos en 200 mililitros de amortiguador (HEPES 50 mM, leupeptina 1 mM, 25 µg/ml de bacitracina, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, pepstatina A 2 µM). El combinador se sumergió en hielo durante 5 minutos después de la primera ráfaga y 10-40 minutos después de la ráfaga final para permitir que la espuma
20 se disipe. El material se centrifugó a continuación a 500 g durante 20 minutos y el sobrenadante se centrifugó durante 36 minutos a 48,000 g. La pelletilla se resuspendió en el mismo amortiguador que en lo anterior, pero sin PMSF y pepstatina A. El material se impulsó a continuación a través de una aguja de

0.6 mm, llevada al volumen requerido (usualmente x4 del volumen de la pelotilla celular original), se tomaron alícuotas y se almacenó congelado a -80°C.

5 Ensayo GTP γ S S1P1

Las membranas de hepatoma de rata de S1P1 humano (1.5 μ g/pozo), se adhirieron a perlas para un ensayo de proximidad con centelleo (SPA), recubiertas con aglutinina de germen de trigo (WGA) (0.125 mg/pozo) en amortiguador de ensayo (HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM y el pH se ajustó a 7.4 utilizando KOH 5M, GDP 10 μ M FAC (concentración final del ensayo) y saponina 90 μ g/ml FAC también se agregó).

Después de 30 minutos de preacoplamiento en hielo, la suspensión de las perlas y la membrana se distribuyó en una placa de 384 pozos de polipropileno LV Greiner blanca (5 μ l/pozo), que contienen 0.1 μ l del compuesto. A continuación, se agregaron 5 μ l/pozo de [³⁵S]-GTP γ S (0.5 nM concentración final del radioligando) en amortiguador del ensayo, a las placas del agonista. El cóctel del ensayo final (10.1 μ l) se centrifugó a continuación a 1000 rpm durante 5 minutos, a continuación se leyó inmediatamente en un lector Viewlux.

20 Todos los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO a una concentración de 10 mM y se prepararon en DMSO al 100% utilizando un paso de dilución 1 en 4 para proporcionar curvas de dosis-respuesta de 11 puntos. Las diluciones se transfirieron a las placas de ensayo, asegurando

que la concentración de DMSO sea constante a través de la placa para todos los ensayos.

Todos los datos se normalizaron a la media de 16 pozos de control alto y 16 pozos de control bajo en cada placa. A continuación se aplicó un ajuste de la curva de cuatro parámetros.

Método alternativo para el ensayo GTP γ S S1P1

Las membrana RH7777 que expresan a S₁P₁ (1.5 μ g/pozo), se homogeneizaron pasando a través de una aguja 23G. Estas se adhirieron a perlas SPA recubiertas con WGA (0.125 mg/pozo) en amortiguador de ensayo (HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM y el pH se ajustó a 7.4 utilizando KOH 5M). También se agregaron GDP 10 μ M FAC y saponina 90 μ g/ml FAC.

Después de 30 minutos de preacoplamiento en hielo, la suspensión de las perlas y la membrana se distribuyó en placas de 384 pozos de polipropileno LV Greiner blancas (5 μ l/pozo), que contienen 0.1 μ l del compuesto. A continuación, se agregaron a las placas 5 μ l/pozo de [³⁵S]-GTP γ S (0.5 nM para S₁P₁ o 0.3 nM para S₁P₃ concentración final del radioligando) en amortiguador del ensayo. El cóctel del ensayo final (10.1 μ l) se selló a continuación, se centrifugó, a continuación se leyó inmediatamente en un instrumento Viewlux.

Los compuestos ejemplificados de la invención tuvieron una $pEC_{50} > 5$. Los ejemplos 4 a 7 y 9 a 14 tuvieron una pEC_{50} de >7 . Los Ejemplos 6 y 12 a 14 tuvieron una $pEC_{50} >8$.

5 S1P3

Las membranas de S1P3 de las células de leucemia basofílica de rata (RBL-2H3) (1.5 μ g/pozo) se adhirieron a perlas SPA recubiertas con WGA (0.125 mg/pozo) en amortiguador de ensayo (HEPES 20 mM, $MgCl_2$ 3mM, NaCl 100 mM y el pH se ajustó a 7.4 utilizando KOH 5M), también se
10 agregaron GDP 10 μ M FAC y saponina 90 μ g/ml FAC).

Después de 30 minutos de preacoplamiento en hielo, la suspensión de las perlas y la membrana se distribuyó en una placa de 384 pozos de polipropileno LV Greiner blanca (5 μ l/pozo), que contiene 0.1 μ l del compuesto. A continuación, se agregaron 5 μ l/pozo de [^{35} S]-GTP γ S (0.5 nM
15 de concentración final del radioligando) en amortiguador del ensayo, a las placas del agonista. El cóctel del ensayo final (10.1 μ l) se centrifugó a 1000 rpm durante 5 minutos, a continuación se leyó inmediatamente en un lector Viewlux.

Todos los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO a una
20 concentración de 10 mM y se prepararon en DMSO al 100% utilizando un paso de dilución de 1 en 4 para proporcionar curvas de dosis-respuesta de 11 puntos. Las diluciones se transfirieron a las placas de ensayo, asegurando

que la concentración de DMSO es constante a través de la placa para todos los ensayos.

Todos los datos se normalizaron a la media de 16 pozos de control alto y 16 pozos de control bajo en cada placa. A continuación se aplicó un ajuste de la curva de cuatro parámetros.

Método alternativo para el ensayo GTP γ S S1P3

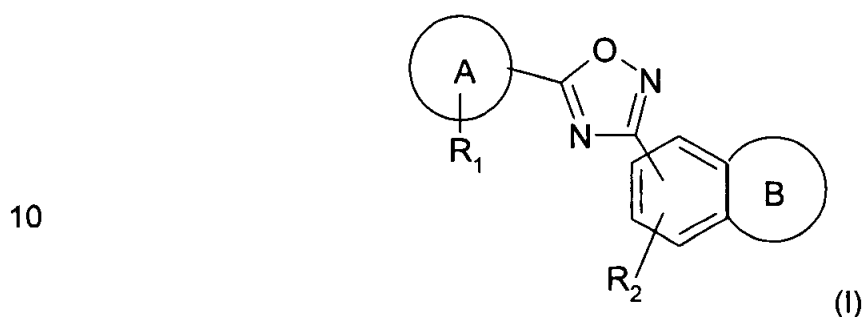
Las membranas RBL que expresan a S₁P₃ (1.5 μ g/pozo), se homogeneizaron pasando a través de una aguja 23G. Estas se adhirieron a continuación a perlas SPA recubiertas con WGA (0.125 mg/pozo) en amortiguador de ensayo (HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM y el pH se ajustó a 7.4 utilizando KOH 5M). También se agregaron GDP 10 μ M FAC y saponina 90 μ g/ml FAC.

Después de 30 minutos de preacoplamiento en hielo, la suspensión de la perla y la membrana se distribuyó en placas de 384 pozos de polipropileno LV Greiner blancas (5 μ l/pozo), que contienen 0.1 μ l del compuesto. A continuación, se agregaron a las placas 5 μ l/pozo de [³⁵S]-GTP γ S (0.5 nM para S₁P₁ o 0.3 nM para S₁P₃ concentración final del radioligando) en amortiguador del ensayo. El cóctel del ensayo final (10.1 μ l) se selló a continuación, se centrifugó, se leyó inmediatamente en un instrumento Viewlux.

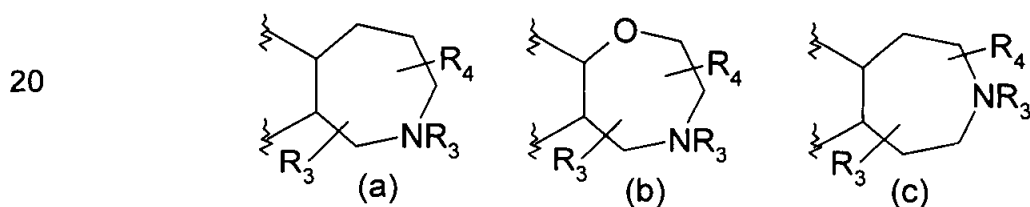
Los compuestos ejemplificados tuvieron una $pEC_{50} < 7$, muchos tuvieron una $pEC_{50} < 6$. Los Ejemplos 1 a 3, 7 a 10 y 12 a 13 tuvieron una $pEC_{50} < 5$.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

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



- A es fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros; R_1 es hasta dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, alcoxi de $C_{(1-3)}$, fluoroalquilo de $C_{(1-3)}$, ciano, fenilo sustituido opcionalmente, fluoroalcoxi de $C_{(1-3)}$, alquilo de $C_{(1-6)}$ y cicloalquilo de $C_{(3-6)}$; R_2 es hidrógeno, halógeno o alquilo de $C_{(1-4)}$; B es un anillo saturado de 7 miembros seleccionado de lo siguiente:



R_3 es hidrógeno o alquilo de $C_{(1-3)}$ sustituido opcionalmente con oxígeno; R_4 es $(CH_2)_{1-3}CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H o $(CH_2)_{1-3}CO_2H$.

2.- Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: A es fenilo o piridilo; R_1 es hasta dos
5 sustituyentes seleccionados de manera independiente de cloro, ciano e isopropoxi; R_2 es hidrógeno; B es (a) o (b); R_3 es hidrógeno; R_4 es $(CH_2)_2CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H o $(CH_2)_{1-3}CO_2H$.

3.- Un compuesto seleccionado de: 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-
metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-
10 il]propanamida, ácido 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-
3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-il]propanoico, 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-
metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-il]-
1-propanol, [7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-
tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-il]metanol, ácido 7-(5-{3-cloro-4-[(1-
15 metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-
carboxílico, ácido 3-[7-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-
2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-3-il]propanoico, ácido [9-(5-{3-cloro-4-[(1-
metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-
il]acético, ácido [9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-
20 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]acético, ácido [9-(5-{5-cloro-6-[(1-
metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-
benzoxazepin-5-il]acético, ácido 4-[9-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-
oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]butanoico, ácido 4-[9-

(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]butanoico, ácido 4-[9-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-il]butanoico y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 4.- El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento de condiciones o trastornos mediados por los receptores S1P1.

5.- El uso como se reclama en la reivindicación 4, en donde la condición o trastorno es esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes,
10 trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, lupus eritematoso, soriasis, lesión por isquemia-reperfusión, tumores sólidos y metástasis del tumor, enfermedades asociadas con la angiogénesis, enfermedades vasculares, condiciones dolorosas, enfermedades virales agudas, condiciones
15 inflamatorias del intestino, diabetes dependiente de la insulina y no dependiente de la insulina.

6.- El uso como se reclama en la reivindicación 4, en donde la condición es lupus eritematoso.

7.- El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones
20 1 a 3, para la fabricación de un medicamento para usarse en el tratamiento de condiciones o trastornos mediados por los receptores S1P1.

8.- El uso como se reclama en la reivindicación 7, en donde la condición o trastorno es esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes,

trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, lupus eritematoso, soriasis, lesión por isquemia-reperfusión, tumores sólidos y metástasis del tumor, enfermedades asociadas con la angiogénesis, enfermedades
5 vasculares, condiciones dolorosas, enfermedades virales agudas, condiciones inflamatorias del intestino, diabetes dependiente de la insulina y no dependiente de la insulina.

9.- El uso como se reclama en la reivindicación 7, en donde la condición es lupus eritematoso.

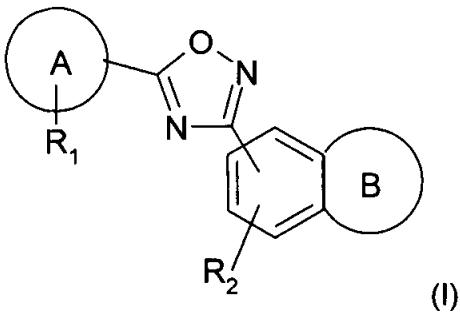
10 10.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

11.- Un método para el tratamiento de condiciones o trastornos en mamíferos incluyendo humanos, que pueden medirse vía los receptores S1P1, que comprende administrar al paciente que lo padece, una cantidad
15 terapéuticamente segura y efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12.- El método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque la condición es lupus eritematoso.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con derivados novedosos de oxadiazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, los compuestos de fórmula (I)



y sus sales farmacéuticamente aceptables son de uso en el tratamiento de condiciones o trastornos que son mediados vía el receptor S1P1; en particular los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, lupus eritematoso, soriasis, lesión por isquemia-reperfusión, tumores sólidos y metástasis del tumor, enfermedades asociadas con la angiogénesis, enfermedades vasculares, condiciones dolorosas, enfermedades virales agudas, condiciones inflamatorias del intestino, diabetes dependiente de la insulina y no dependiente de la insulina.

28B

P10/706F

PATENT COOPERATION TREATY

212

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

GLAXOSMITHKLINE

Attn. Griffith, Johanna Elise

Corporate Intellectual Property CN92511

980 Great West Road

Brentford Middlesex TW8 9GS

GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 06/05/2009 + 3 months	
Applicant's or agent's file reference JEG/PB62783	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP2008/067972	International filing date (day/month/year) 19/12/2008
Applicant GLAXO GROUP LIMITED	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	John De Bruijn

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

#2213

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference JEG/PB62783	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2008/067972	International filing date (day/month/year) 19/12/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/12/2007
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6b/s(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

1, 2, 4-OXADIAZOLE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

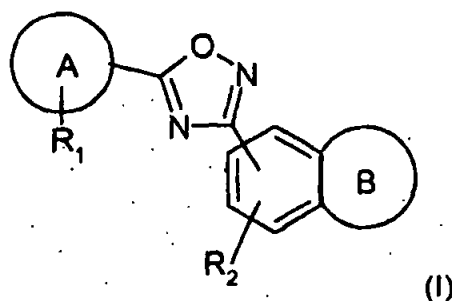
International application No.

PCT/EP2008/067972

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to novel oxadiazole derivatives

of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof thereof:



Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use in the treatment of conditions or disorders which are mediated via the S1P1 receptor. In particular the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use in the treatment of multiple sclerosis, autoimmune diseases, chronic inflammatory disorders, asthma, inflammatory neuropathies, arthritis, transplantation, Crohn's disease, ulcerative colitis, lupus erythematosus, psoriasis, ischemia-reperfusion injury, solid tumours, and tumour metastasis, diseases associated with angiogenesis, vascular diseases, pain conditions, acute viral diseases, inflammatory bowel conditions, insulin and non-insulin dependant diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/067972

215

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/04 C07D413/14 A61K31/553 A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/116866 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; HARADA HIRONORI [JP]; HATTORI KAZUYUKI [JP];) 18 October 2007 (2007-10-18) cited in the application abstract page 62 - page 75 -& EP 2 003 132 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 17 December 2008 (2008-12-17) page 46; example 13 claims 1,9-17	1-12
A	WO 2005/058848 A (MERCK & CO INC [US]; COLANDREA VINCENT J [US]; DOHERTY GEORGE A [US];) 30 June 2005 (2005-06-30) cited in the application page 158; example 130 claims 7,11-23,28 ----- -/--	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2009

Date of mailing of the international search report

06/05/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, Irmgard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/067972

216

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/047195 A (MERCK & CO INC [US]; HALE JEFFREY JOHN [US]; YAN LIN [US]) 4 May 2006 (2006-05-04) cited in the application page 56; example 6 claims 1,10-22 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/067972

217

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007116866 A	18-10-2007	AU 2007236707 A1	18-10-2007
		CA 2648303 A1	18-10-2007
		EP 2003132 A1	17-12-2008
		KR 20090007740 A	20-01-2009
		US 2009076070 A1	19-03-2009
EP 2003132 A	17-12-2008	AU 2007236707 A1	18-10-2007
		CA 2648303 A1	18-10-2007
		WO 2007116866 A1	18-10-2007
		KR 20090007740 A	20-01-2009
		US 2009076070 A1	19-03-2009
WO 2005058848 A	30-06-2005	AU 2004299456 A1	30-06-2005
		CA 2547198 A1	30-06-2005
		CN 1894225 A	10-01-2007
		EP 1697333 A1	06-09-2006
		JP 2007515432 T	14-06-2007
		US 2008249093 A1	09-10-2008
WO 2006047195 A	04-05-2006	AU 2005299851 A1	04-05-2006
		CA 2583681 A1	04-05-2006
		CN 101043887 A	26-09-2007
		EP 1804793 A2	11-07-2007
		JP 2008517915 T	29-05-2008
		US 2009042954 A1	12-02-2009

PATENT COOPERATION TREATY

218

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2008/067972

International filing date (day/month/year)
19.12.2008

Priority date (day/month/year)
21.12.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D413/04 C07D413/14 A61K31/553 A61P37/00

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Seitner, Irmgard

Telephone No. +31 70 340-2389



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

214
International application No.
PCT/EP2008/067972

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

3220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2008/067972

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/067972

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/04 C07D413/14 A61K31/553 A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/116866 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; HARADA HIRONORI [JP]; HATTORI KAZUYUKI [JP];) 18 October 2007 (2007-10-18) cited in the application abstract page 62 - page 75 -& EP 2 003 132 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 17 December 2008 (2008-12-17) page 46; example 13 claims 1,9-17	1-12
A	WO 2005/058848 A (MERCK & CO INC [US]; COLANDREA VINCENT J [US]; DOHERTY GEORGE A [US];) 30 June 2005 (2005-06-30) cited in the application page 158; example 130 claims 7,11-23,28	1-12
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2009

Date of mailing of the international search report

06/05/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, Irmgard

225

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/067972

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/047195 A (MERCK & CO INC [US]; HALE JEFFREY JOHN [US]; YAN LIN [US]) 4 May 2006 (2006-05-04) cited in the application page 56; example 6 claims 1,10-22 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/067972

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007116866	A	18-10-2007	AU 2007236707 A1	18-10-2007
			CA 2648303 A1	18-10-2007
			EP 2003132 A1	17-12-2008
			KR 20090007740 A	20-01-2009
			US 2009076070 A1	19-03-2009
EP 2003132	A	17-12-2008	AU 2007236707 A1	18-10-2007
			CA 2648303 A1	18-10-2007
			WO 2007116866 A1	18-10-2007
			KR 20090007740 A	20-01-2009
			US 2009076070 A1	19-03-2009
WO 2005058848	A	30-06-2005	AU 2004299456 A1	30-06-2005
			CA 2547198 A1	30-06-2005
			CN 1894225 A	10-01-2007
			EP 1697333 A1	06-09-2006
			JP 2007515432 T	14-06-2007
			US 2008249093 A1	09-10-2008
WO 2006047195	A	04-05-2006	AU 2005299851 A1	04-05-2006
			CA 2583681 A1	04-05-2006
			CN 101043887 A	26-09-2007
			EP 1804793 A2	11-07-2007
			JP 2008517915 T	29-05-2008
			US 2009042954 A1	12-02-2009

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE I

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
DARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Ampoderado(a) y/o Representante de
BLAXO GROUP LIMITED

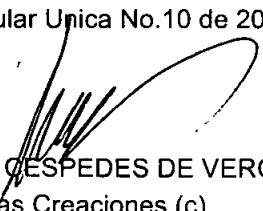
REFERENCIA	Radicación No.	10 074469
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/067972
	Fecha inicio fase nacional	09/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	09453

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

I. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán igualizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

30 JUL 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

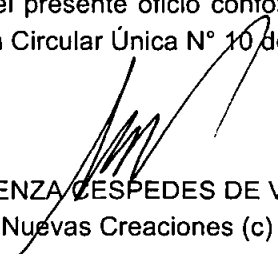
Doctor(a)
BLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 074469
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/067972
	Fecha inicio fase nacional	09/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	009457

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 JUL 2010
adpa11