Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 158632 0000 0000	2016-06-16 15:55:09	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 635
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	60911	$ 64000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	REGULADORES DE Nrf2

2	**Datos del Solicitante**			
	Nombre:	GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
	Dirección:	980 Great West Road Brentford Middlesex TW89GS	**Domicilio/País de constitución:**	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA - INGLATERRA - BRENTFORD, MIDDLESEX
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE **Número:** 516861773160-			

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**

1.	GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED	NN	516861773160
2.	ASTEX THERAPEUTICS LIMITED	NN	516861773161

4	Datos del Inventor		
Nombre:	Jeffrey Charles BOEHM	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	709 Swedeland Road King Of Prussia Pennsylvania 19406	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - PENNSYLVANIA - KING OF PRUSSIA

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE ☒ No Aplica

Número: -

5	Inventor(es)	
	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	BOEHM Jeffrey Charles	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2.	DAVIES Thomas Glanmor	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
3.	WOOLFORD Alison Jo-anne	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
4.	GRIFFITHS-JONES Charlotte Mary	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
5.	WILLEMS Hendrika Maria Gerarda	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
6.	NORTON David	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
7.	SAXTY Gordon	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
8.	HEIGHTMAN Thomas Daniel	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
9.	LI Tindy	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

10.	KERNS Jeffrey K.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
11.	DAVIS Roderick S.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
12.	YAN Hongxing	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6	Datos Inventor(es)

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	PENNSYLVANIA	KING OF PRUSSIA	709 Swedeland Road King Of Prussia Pennsylvania 19406
2.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	CAMBRIDGESHIRE	436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA
3.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	CAMBRIDGESHIRE	436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA
4.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	CAMBRIDGESHIRE	436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA
5.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	CAMBRIDGESHIRE	10 Sadlers Close Coton Cambridge Cambridgeshire CB23 7PF
6.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	CAMBRIDGESHIRE	436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA

7.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	CAMBRIDGESHIRE	436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA
8.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	CAMBRIDGESHIRE	436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA
9.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	PENNSYLVANIA	KING OF PRUSSIA	709 Swedeland Road King Of Prussia Pennsylvania 19406
10.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	PENNSYLVANIA	KING OF PRUSSIA	709 Swedeland Road King Of Prussia Pennsylvania 19406
11.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	PENNSYLVANIA	KING OF PRUSSIA	709 Swedeland Road King Of Prussia Pennsylvania 19406
12.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	PENNSYLVANIA	KING OF PRUSSIA	709 Swedeland Road King Of Prussia Pennsylvania 19406

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	patents@olartemoure.com	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 79782747-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/IB2014/067027	**Fecha Solicitud:**	17/12/2014
Número Publicacion:	WO 2015/092713	**Fecha Publicacion:**	25/06/2015

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/917,466	18/12/2013
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/980,091	16/04/2014

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:	20	**Pago Reivindicaciones:**	No	

11 Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.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.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2014/067027	17.12.2014	18.12.2013

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D417/10

Applicant
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY...

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 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and 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 notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(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.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Telephone No. +49 89 2399-0

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2014/067027

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, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☐ 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 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:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-20
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	9-13, 20
	No:	Claims	1-8, 14-19
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-20
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Reference is made to the following documents:

D1 WO 2013/067036 A1 (UNIV. RUTGERS [US]) 10 May 2013

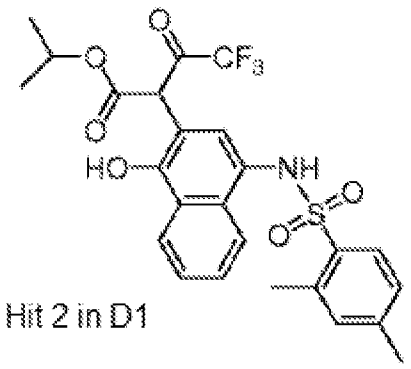
D2 WO 2013/122028 A1 (TAKEDA PHARM. [JP]) 22 August 2013

Item V

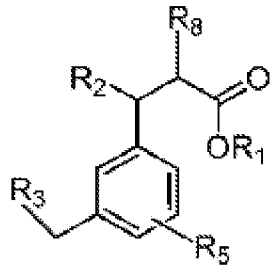
1 Medical Treatment

Claims 15-19 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2 Novelty (Article 33(2) PCT)



Hit 2 in D1



(Ia)

D1 discloses NRF2 modulators (e.g. Hit 2 see page 12-13, Fig. 3A and here above) wich differ from those of present formula IA (see claim 20 and here above) at least in that the CH_2 moieties (a) between R^3 and the phenyl ring and (b) between the CHR^2 and CO_2R^1 groups are missing.

D2 discloses GPR40 agonists (example 8E) of formula Ia wherein R^1 is OEt, R^2 is cyclopropyl, R^3 is $N(R^6)SO_2R^4$, R^4 is 2-nitrophenyl, R^5 is H, R^6 is 2'-fluoro-5'-methoxy-2-neopentyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl and R^8 is H) from which those presently claimed differ in that R^6 can only be H, C_{1-3}alkyl or C_{2-3}alkyl-OH.

Novelty can therefore be acknowledged.

3 Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D1 is considered to represent the most relevant state of the art and discloses NRF2 modulators wich differ from those of formula IA in that 2 spacers CH_2 are missing.

No unambiguous comparative data between the compounds of D1 and those presently claimed has been given in the present application. The structural difference can therefore not be linked to any additional effect or property. The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing alternative NRF2 modulators.

In view of the biological activity data of present page 49-55 said problem is considered solved for the specific compounds disclosed therein. However, the breadth of the claims should be such that it represents a reasonable generalisation of the disclosed examples and be especially such that every compound falling within the scope of the claims actually provides a solution to the problem underlying the invention.

On the assumption that the compounds 1 to 270 of the present application solve this problem, it clearly appears that they all are of formula Ia (i.a. A is never tetrazoyl. R^{12} is H, etc.). If those characteristics are essential to the specific activity profile on which the acknowledgement of an inventive step is based, the claims should be restricted accordingly. Thus, the applicant should justify the breadth of the claims and in particular insure that it covers only compounds which actually exhibit the claimed physiological activity. At the present stage the scope of claims 9-13 and 20 are considered reasonable.

In the field of drug design, any structural modification of a pharmacologically active compound is, in the absence of an established correlation between structural features and activity, expected a priori to disturb the pharmacological activity profile of the initial structure. The change performed here (namelly adding CH_2 spacers) between the compounds of D1 and those presently claimed is a priori expected to have a big unforeseeable impact on the biological behavior. Therefore the present specific compounds can be considered as non-obvious. Consequently an inventive step can be acknowldged for claims which breadth is a reasonable generalisation thereof. At the present stage, an inventive step can be acknowlwdged for claims 9-13 and 20 only.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
PU65615		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2014/067027	17 December 2014 (17-12-2014)	18 December 2013 (18-12-2013)
Applicant		
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY...		

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 3 sheets.

[X] 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:
      [X] 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 43.6*bis*(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,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, 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. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/067027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/10
ADD.

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

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/067036 A1 (UNIV RUTGERS [US]; BROAD INST INC [US]) 10 May 2013 (2013-05-10) pages 12-13; figure 3A	1-8, 14-19
A	WO 2013/122028 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 22 August 2013 (2013-08-22) example 8E	1-20

☐ 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 February 2015	04/03/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bareyt, Sébastian

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/067027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013067036 A1	10-05-2013	US 2014256767 A1	11-09-2014
		WO 2013067036 A1	10-05-2013
WO 2013122028 A1	22-08-2013	EP 2816023 A1	24-12-2014
		US 2015018422 A1	15-01-2015
		WO 2013122028 A1	22-08-2013

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2014/067027

Jeffrey Charles BOEHM
709 Swedeland Road King Of Prussia
Pennsylvania 19406
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Thomas Glanmor DAVIES
436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge
Cambridgeshire CB4 0QA
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico

Alison Jo-anne WOOLFORD
436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge
Cambridgeshire CB4 0QA
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico

Charlotte Mary GRIFFITHS-JONES
436 Cambridge Science Park
Milton Road Cambridge
Cambridgeshire CB4 0QA
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico

Hendrika Maria Gerarda WILLEMS
10 Sadlers Close Coton Cambridge
Cambridgeshire CB23 7PF
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico

David NORTON
436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge
Cambridgeshire CB4 0QA
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico

Gordon SAXTY
436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge
Cambridgeshire CB4 0QA
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico

Thomas Daniel HEIGHTMAN
436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge
Cambridgeshire CB4 0QA
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico

Tindy LI
709 Swedeland Road King Of Prussia
Pennsylvania 19406
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Jeffrey K. KERNS
709 Swedeland Road King Of Prussia
Pennsylvania 19406
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Roderick S. DAVIS
709 Swedeland Road King Of Prussia
Pennsylvania 19406
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Hongxing YAN
709 Swedeland Road King Of Prussia
Pennsylvania 19406
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to International Application No. PCT/IB2014/067027

GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED and ASTEX THERAPEUTICS LIMITED are entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

BOEHM, Jeffrey Charles to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 16 January 2014

DAVIES, Thomas Glanmor to Astex Therapeutics Limited dated 13 June 2014

WOOLFORD, Alison Jo-Anne to Astex Therapeutics Limited dated 13 June 2014

GRIFFITHS-JONES, Charlotte Mary to Astex Therapeutics Limited dated 13 June 2014

WILLEMS, Hendrika Maria Gerarda to Astex Therapeutics Limited dated 14 June 2014

NORTON, David to Astex Therapeutics Limited dated 13 June 2014

SAXTY, Gordon to Astex Therapeutics Limited dated 16 June 2014

HEIGHTMAN, Thomas Daniel to Astex Therapeutics Limited dated 13 June 2014

LI, Tindy to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 16 January 2014

KERNS, Jeffrey K. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 16 January 2014

DAVIS, Roderick S. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 21 January 2015

YAN, Hongxing to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 21 January 2015

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

Traducción oficial de un documento que está originalmente [illegible]

Nombramiento de Director o Secretario

No. de la empresa:	3751674
Nombre completa de la compañía:	ASTEX TECHNOLOGY LIMITED
Código de barras:	*F288AF10*
Fecha de nombramiento:	18 de mayo de 1999
Fecha de nacimiento:	6 de agosto de 62

Nombramiento de Director:

Nombre:	HARREN
Apellido:	JHOTI
Dirección residencial usual:	Westdene, Baldock RD
Ciudad de la empresa:	Bintingford
Código postal:	569 903
Condado/Región:	Herts
País:	Reino Unido
Nacionalidad:	Británico
Ocupación comercial:	Gerente de Investigaciones

Firma de autorización:	(Firmado)
Fecha:	22 de mayo de 1999

Un director, secretario, etc., debe firmar el formulario siguiente: (Firmado)

Fecha: 22 de mayo de 1999

Cameron McKenna. Mitre House, 160 Aldersgate Street, London, EC1A 4dd

Tel: 0171 367 3000

Número DX 135316 Intercambio DX Barbican 2



Cuando haya llenado y firmado el formulario, por favor envíelo al Registrador de Compañías a: Companies House, Crown Way, Cardiff, CF4 3UZ DX 33050 Cardiff para las compañías registradas en Inglaterra y Gales o
Companies House, 37 Castle Terrace, Edinburgh, EH1 2EB para compañías registradas en Escocia. DX 235 Edimburgo.

No. de la Compañía: 3751674

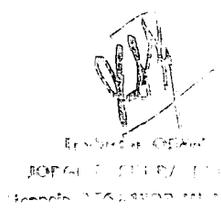
CERTIFICADO DE CONSTITUCIÓN POR CAMBIO DE NOMBRE
Compañía No. 3751674

El Registrador de Compañía para Inglaterra y Gales certifica por medio del presente documento que ASTEX TECHNOLOGY LIMITED,
Habiendo cambiado por resolución especial su nombre, ahora se constituye bajo el nombre de ASTEX THERAPEUTICS LIMITED.

Dado en Companies House, Cardiff, este día 27 de junio de 2005.

Primer sello: "Registrador de Compañías para Inglaterra y Gales. Sello Oficial del Registrador de Compañías"
Segundo sello: "Companies House'

Apostille adjunta:



APOSTILLA:
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País:	Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2. Ha sido firmado por:	Peter C. Fletcher
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello/estampilla de:	Dicho Notario Público

Certificado

5. En:	Londres
6. El:	17 de febrero de 2009
7. Por:	Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth
8. Bajo el No.:	I064687
9. Sello / estampilla:	Oficina del Exterior y de la Commonwealth – Londres.
10. Firma:	D. Lynch – Secretario de Estado

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuina. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

"FIN DE LA TRADUCCIÓN"

Certificacion:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del ingles al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Clarke Raisbeck - Cert. Notarial"

Fecha: 2 de marzo de 2009.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Direccion: Carrera 15 # 99 - 13 Of. 411, Bogota, D.C.

Telefonos. (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: lexpress1@yahoo.com

Traduccion # 12 - 677

.fERAISBECK
.E RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Nataba Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

Astex Therapeutics Ltd.

domiciled in

436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0QA, United Kingdom

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** 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, recourses, 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 y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** 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, recursos, 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:

Harren Jhoti, Chief Executive Officer

Date/Fecha: 13 Feb 2007

City,Country/Ciudad,País: CAMBRIDGE, UK

NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
13th FEBRUARY 2009
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Harren Jhoti

of legal age and domiciled in
436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0QA, United Kingdom
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Chief Executive Officer of Astex Therapeutics Ltd

3. That Astex Therapeutics Ltd,
having its principal place of business located in
436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0QA, United Kingdom
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):
Form 288a 'Appointment of Director or secretary' which appoints Harren Jhoti as Director of Astex Technology Limited (Company Number 3751674) on 18 May 1999, which Company changed its name to Astex Therapeutics Limited on 27 June 2005 as evidenced by the Certificate of Incorporation on Change of Name

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

Notary Public
for
Cambridge UK

rm Internat
e complete in type
n bold black capitals.
Comp

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 **Peter C Fletcher**
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

Certified/Attesté

5 at London/à Londres 6. the/le **17 February 2009**

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 **I064687**

9 Stamp:
timbre:

10. Signature: **D Lynch**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

'Laserform'
rm International Ltd.

288a

e complete in typescript,
n bold black capitals.

Appointment of director or secretary

(NOT for resignation (use Form 288b) or change of particulars (use Form 288c))

Company Number 3751674

Company Name in full ASTEX TECHNOLOGY LIMITED

* F 2 8 8 A F 1 0 *

	Day	Month	Year
Date of appointment	15	5	99
†Date of Birth	06	08	62

Appointment form Appointment as director [X] as secretary [ ]

Please mark the appropriate box. If appointment is as a director and secretary mark both boxes.

NAME *Style / Title [ ] *Honours etc [ ]

Notes on completion appear on reverse.

Forename(s) HARREN

Surname JHOTI

Previous Forename(s) [ ] Previous Surname(s) [ ]

Usual residential address WESTDENE, BALDOCK RD

Post town BUNTINGFORD Postcode SG9 9DJ

County / Region HERTS Country UK

†Nationality BRITISH †Business occupation RESEARCH MANAGER

†Other directorships (additional space overleaf) [ ]

I consent to act as ** director / ~~secretary~~ of the above named company

* Voluntary details
† Directors only

Consent signature M. Jhoti **Date** 22/5/99

A director, secretary etc must sign the form below.

Signed [signature] **Date** 22/5/99

**Please delete as appropriate

(** a director / ~~secretary / administrator / administrative receiver / receiver manager / receiver~~)

Please give the name, address, telephone number and, if available, a DX number and Exchange of the person Companies House should contact if there is any query.

Cameron McKenna
Mitre House, 160 Aldersgate Street, London, , EC1A 4DD

REF KLH

Tel 0171 367 3000
DX number DX 135316 DX exchange BARBICAN 2

When you have completed and signed the form please send it to the Registrar of Companies at:

Companies House, Crown Way, Cardiff, CF4 3UZ **DX 33050 Cardiff**
for companies registered in England and Wales
or
Companies House, 37 Castle Terrace, Edinburgh, EH1 2EB
for companies registered in Scotland **DX 235 Edinburgh**

Laserform International 1/97

Company Number	3751674
†Other directorships	

NOTES

Show the full forenames, NOT INITIALS. If the director or secretary is a corporation or Scottish firm, show the name on surname line and registered or principal office on the usual residential line.

Give previous forenames or surname(s) except:

- for a married woman, the name by which she was known before marriage need not be given.
- for names not used since the age of 18 or for at least 20 years

A peer or individual known by a title may state the title instead of or in addition to the forenames and surname and need not give the name by which that person was known before he or she adopted the title or succeeded to it.

Other directorships.

Give the name of every company incorporated in Great Britain of which the person concerned is a director or has been a director at any time in the past five years.

You may exclude a company which either is, or at all times during the past five years when the person concerned was a director, was

- dormant
- a parent company which wholly owned the company making the return, or
- another wholly owned subsidiary of the same parent company.

CERTIFICATE OF INCORPORATION

ON CHANGE OF NAME

Company No. 3751674

The Registrar of Companies for England and Wales hereby certifies that

ASTEX TECHNOLOGY LIMITED

having by special resolution changed its name, is now incorporated

under the name of

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

Given at Companies House, Cardiff, the 27th June 2005

REGISTRAR OF COMPANIES FOR ENGLAND AND WALES

THE OFFICIAL SEAL OF THE REGISTRAR OF COMPANIES

Companies House

— for the record —

HC006A

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid

Medellín
María Clara Múnera

The undersigned, Los suscritos,

GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited

domiciled in domiciliados en

980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
United Kingdom

hereby appoint to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in **Patents for Inventions, Utility Models and Industrial Designs,** in the Republic of Colombia, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales,** en la República de Colombia, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:

Name/Nombre:
Title/Cargo:

Signature/Firma: Theodore R. Furman

Name/Nombre: Theodore R. Furman
Title/Cargo:
Authorized Attorney and Official on behalf of GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA)
) ss
COUNTY OF MONTGOMERY)

Before me, Deborah A. Becker, a Notary Public in and for the Commonwealth and County aforesaid, personally came Theodore R. Furman known to me to be the person whose name is subscribed to the foregoing Power of Attorney and known to me to be an Authorized Attorney and Official for GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited and acknowledged to me that he executed said instrument for the purposes and consideration therein expressed and as the act of said Corporation.

Given under my hand and official seal of office this 6th day Of February 2013.

Deborah A. Becker
NOTARY PUBLIC

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
NOTARIAL SEAL
DEBORAH A. BECKER, Notary Public
Upper Merion Twp., Montgomery County
My Commission Expires April 6, 2016

RESUMEN

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

REGULADORES DE Nrf2

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Nrf2 (factor 2 relacionado con NF-E2) es un miembro de la familia cap-n-collar (CNC) de factores de transcripción que contienen un motivo característico de cierre de leucina básico. En condiciones basales, los niveles de Nrf2 se controlan firmemente mediante el represor ligado a actina citosólico, KEAP1 (proteína 1 de asociación con ECH tipo Kelch), que se une a Nrf2 y se dirige a este para la ubiquitinzación y degradación proteosómica mediante el complejo ligasa ubiquitina E3 basado en Cul3. En condiciones de tensión oxidativa, DJ1 (PARK7) se activa y estabiliza la proteína Nrf2 evitando que Nrf2 interactúe con KEAP1. También, la modificación de cisteínas reactivas en KEAP1 puede provocar un cambio conformacional en KEAP1 que altera la unión de Nrf2 y fomenta la estabilización de Nrf2. Entonces, los niveles de Nrf2 en el citosol son bajos en condiciones normales pero el sistema está diseñado para responder inmediatamente a tensión ambiental aumentando la actividad de Nrf2.

La actividad de Nrf2 inadecuadamente baja en la superficie de tensión oxidativa en curso parece ser un mecanismo patológico subyacente a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Esto puede ser resultado de un equilibrio alterado entre reguladores de Nrf2 con falta inadecuada de reguladores positivos tales como DJ1, y sobreabundancia de reguladores negativos tales como Keap1 y Bach1. Entonces, la restitución de actividad de Nrf2 en los pulmones de pacientes con COPD debería resultar en la reparación de desequilibrio y mitigación de procesos perjudiciales tales como apoptosis de células estructurales (que incluyen células endoteliales y epiteliales alveolares) e inflamación. Los resultados de estos efectos serían citoprotección potenciada, conservación de estructura pulmonar, y reparación estructural en el pulmón con COPD, así enlenteciendo la evolución de la enfermedad. Entonces, los moduladores de Nrf2 pueden tratar COPD (Boutten,A., et ál. 2011. *Trends Mol. Med.* 17:363-371) y otras enfermedades respiratorias, que incluyen asma y fibrosis pulmonar (Cho, H. Y., and Kleeberger, S. R. 2010. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 244:43-56).

Un ejemplo de actividad de Nrf2 inadecuadamente baja se encuentra en macrófagos pulmonares de pacientes con COPD. Estas células tienen fagocitosis bacteriana afectada en comparación con células similares de pacientes de control, y este efecto se revierte por la adición de activadores Nrf2 in vitro. Entonces, además de los efectos mencionados anteriormente, la restitución de actividad de Nrf2 apropiada también podría rescatar exacerbaciones de COPD reduciendo infecciones pulmonares. Eso se ve demostrado por el activador Nrf2, sulforafano, que aumenta la expresión del Receptor de Macrófagos con estructura de Colágeno(MARCO) por macrófagos de COPD y macrófagos alveolares de ratones expuestos a humo de cigarrillo, mejorando así en estas células la fagocitosis bacteriana (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* no tipable) y depuración bacteriana *ex vivo* e *in vivo. (*Harvey, C. J., et ál. 2011. *Sci. Transl. Med.* 3:78ra32*).*

El potencial terapéutico de dirigirse a Nrf2 en el pulmón no se limita a COPD. En cambio, dirigirse a la vía de Nrf2 puede proporcionar tratamientos ara otras enfermedades respiratorias o pulmonares humanas que muestran componentes de estrés oxidativo tales como asma crónica y aguda, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales que incluyen de modo no taxativo ozono, escape de diésel y exposiciones ocupacionales, fibrosis, infección pulmonar aguda (por ejemplo, viral (Noah, T.L. et ál. 2014. PLoS ONE 9(6): e98671), bacteriana o fúngica), infección pulmonar crónica, enfermedad antitripsina α1, y fibrosis cística (CF, Chen, J. et ál. 2008. PLoS One. 2008;3(10):e3367).

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

En la clínica, un fármaco que se dirige a la vía de Nrf2 (bardoxolona metilo) muestra eficacia en pacientes diabéticos con nefropatía diabética / enfermedad renal crónica (CKD) (Aleksunes,L.M., et ál. 2010. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 335:2-12), aunque se terminaron los ensayos de fase III con este fármaco en pacientes con la etapa más grave de CKD. Además, hay pruebas para sospechar que una terapia sería eficaz en lesiones renales inducidas por sepsis, otras lesiones renales agudos (AKI) (Shelton, L.M., et ál. 2013. *Kidney International.* 84(6), 1090-1095), y enfermedad o falla renal observada durante transplante renal.

En el área cardiaca, bardoxolona metilo está actualmente siendo investigado en

pacientes con hipertensión arterial pulmonar y entonces un fármaco que si dirige a Nrf2 por otros mecanismos pueden ser útiles en esta enfermedad. También, puede ser útil en una variedad de enfermedades cardiovasculares que incluyen de modo no taxativo aterosclerosis, hipertensión, y falla cardíaca (Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volumen 2013 (2013), Artículo ID 104308, 10 páginas).

Un fármaco que activa la vía Nrf2 también podría ser útil para el tratamiento de varias enfermedades neurodegenerativas que incluyen enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Alzheimer (AD), esclerosis lateral amiotrófica (ALS) (Brain Res. 2012 Mar 29;1446:109-18. 2011,12,064. Epub 2012 Jan 12.), autismo (Singh, K., et ál. 2014. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(43):15550-15555.), y esclerosis múltiple (MS). Múltiples modelos *in vivo* han demostrado que ratones Nrf2 KO y más sensibles a insultos neurotóxicos que sus contrapartes de tipo de salvaje. Tratamiento de ratas con terc-butolhidroquinona de activador Nrf2 (tBHQ) redujo el daño cortical en ratas en un modelo de isquemia-reperfusión cerebral, y los niveles de glutationa cortical aumentaron en Nrf2 de tipo salvaje pero no en ratones KO después de la administración de tBHQ (Shih, A.Y.,et ál. 2005. *J. Neurosci.* 25: 10321-10335). Tecfidera™ (dimetil fumarato), que activa Nrf2 entre otros objetivos, está aprobado en EUA para tratar la recaída y remisión de esclerosis múltiple (MS). La activación de Nrf2 también puede ayudar a tratar casos de ataxia de Friedreich, donde se reportó la sensibilidad aumentada a tensión oxidativa y la activación de Nrf2 afectada (Paupe V., et ál, 2009. PLoS One; 4(1):e4253.

Estas pruebas preclínicas de la función protectora específica de la vía Nrf2 en modelos de enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y/o cáncer de colon (Khor,T.O., et ál 2008. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 1:187-191).

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es una causa común de pérdida de visión en personas mayores de 50. El humo de cigarrillo es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de AMD no-neovascular (seco) y tal vez también AMD neovascular (húmedo). Descubrimientos *in vitro* y en especies preclínicas apoyan la noción de que la vía Nrf2 está implicada en la respuesta antioxidante de células epiteliales retinianas y modulación de inflamación en modelos preclínicos de lesión ocular (Schimel, et ál. 2011. *Am. J. Patol.* 178:2032-2043). Distrofia córnea endotelial de Fuchs (FECD) es una enfermedad que provoca ceguera progresiva caracterizada por apoptosis de células endoteliales de córnea. Es una enfermedad de envejecimiento y tensión oxidativa aumentada con relación a bajos niveles de expresión y/o función de Nrf2 (Bitar,M.S., et ál. 2012. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 24 de agosto de 2012 vol. 53 no. 9

5806-5813). Además, un activador Nrf2 puede ser útil en uveítis u otras afecciones oculares inflamatorias.

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una enfermedad de depósito de grasa, inflamación, y daño al hígado que ocurre en pacientes que toman poco alcohol o no toman. En modelos preclínicos, el desarrollo de NASH está muy acelerado en ratones KO a los que les falta Nrf2 cuando se provocan con una dieta de falta de metionina y cholina (Chowdhry S., et ál. 2010. *Free Rad. Biol. & Med.* 48:357-371). La administración de los activadores de Nrf2 oltipraz y NK-252 en ratas en una dieta con falta de cholina y definida por L-aminoácido atenuó significativamente la evolución de anormalidades histológicas, especialmente fibrosis hepática (Shimozono R. et ál. 2012. *Molecular Pharmacology*. 84:62-70). Otras enfermedades hepáticas que pueden ser susceptibles de modulación de Nrf2 son la enfermedad hepática inducida por toxinas (por ejemplo, enfermedad hepática inducida por acetaminofeno), hepatitis viral, y cirrosis (Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volumen 2013 (2013), Artículo ID 763257, 9 páginas).

Estudios recientes también comenzaron a aclarar la función de ROS en enfermedad de la piel tales como psoriasis. Un estudio en pacientes con psoriasis mostró un aumento en malondialdehído en suero y productos finales de óxido nítrico y una reducción en la actividad de eritrocito-superóxido dismutasa, actividad de catalasa, y un estado de antioxidante total que se correlaciona en cada caso con índice de gravedad de enfermedad (Dipali P.K., et ál. Indian J Clin Biochem. 25 de octubre de 2010; (4): 388–392). También, un modulador Nrf2 puede ser útil en el tratamiento de efectos de dermatitis/tópica de radiación (Schäfer, M. et ál. 2010. *Genes & Devl,2*4:1045-1058), y la inmunosupresión debido a exposición a radiación (Kim JH et ál, J. Clin. Invest. 2014 Feb 3;124(2):730-41).

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

Datos preclínicos demostraron que compuestos con actividad de activación de Nrf2 son mejores revirtiendo daño inducido por gran altitud que compuestos sin actividad Nrf2, usando modelos animales y celulares de Acute Mountain Sickness (Lisk C. et ál, 2013, Free Radic Biol Med. Oct 2013; 63: 264–273.)

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

En un aspecto esta invención proporciona los compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de estos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

En un segundo aspecto, esta invención proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) como reguladores Nrf2.

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

En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método para tratar trastornos respiratorios y no respiratorios que incluyen COPD, asma, fibrosis, asma crónico y agudo, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, enfermedad de antitripsina α1, fibrosis quística, enfermedades autoinmunes, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, lesión renal inducida por sepsis, lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés), enfermedad renal o alteración detectada durante el transplante de riñón, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Alzheimer (AD), autismo, ataxia de Friedreich (FA), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer de color, ADM neovascular (seca) y AMD neovascular (húmeda), lesión de los ojos, distrofia córnea endotelial de Fuchs (FECD), uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad hepática inducida por toxinas (por ejemplo, enfermedad hepática inducida por acetaminofeno), hepatitis viral, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a radiación, preeclampsia y mal de altura, que comprende administrarle a un humano que lo necesita, un compuesto de fórmula (I).

En aun otro aspecto, esta invención proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) para el tratamiento de trastornos respiratorios y no respiratorios que incluyen COPD, asma, fibrosis, asma crónico y agudo, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, enfermedad de antitripsina α1, fibrosis quística, enfermedades autoinmunes, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, lesión renal inducida por sepsis, lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés), enfermedad renal o alteración detectada durante el transplante de riñón, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Alzheimer (AD), autismo, ataxia de Friedreich (FA), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer de color, ADM neovascular (seca) y AMD

neovascular (húmeda), lesión de los ojos, distrofia córnea endotelial de Fuchs (FECD), uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad hepática inducida por toxinas (por ejemplo, enfermedad hepática inducida por acetaminofeno), hepatitis viral, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a radiación, preeclampsia y mal de altura.

En aun otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos respiratorios y no respiratorios que incluyen COPD, asma, fibrosis, asma crónico y agudo, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, enfermedad de antitripsina α1, fibrosis quística, enfermedades autoinmunes, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, lesión renal inducida por sepsis, lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés), enfermedad renal o alteración detectada durante el transplante de riñón, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Alzheimer (AD), autismo, ataxia de Friedreich (FA), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer de color, ADM neovascular (seca) y AMD neovascular (húmeda), lesión de los ojos, distrofia córnea endotelial de Fuchs (FECD), uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad hepática inducida por toxinas (por ejemplo, enfermedad hepática inducida por acetaminofeno), hepatitis viral, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a radiación, preeclampsia y mal de altura.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en terapia médica.

En aun otro aspecto, esta invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para el uso en el tratamiento de trastornos respiratorios y no respiratorios que incluyen COPD, asma, fibrosis, asma crónico y agudo, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, enfermedad de antitripsina α1, fibrosis quística, enfermedades autoinmunes, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, lesión renal inducida por sepsis, lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés), enfermedad renal o alteración detectada durante el transplante de riñón, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson (PD),

enfermedad de Alzheimer (AD), autismo, ataxia de Friedreich (FA), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer de color, ADM neovascular (seca) y AMD neovascular (húmeda), lesión de los ojos, distrofia córnea endotelial de Fuchs (FECD), uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad hepática inducida por toxinas (por ejemplo, enfermedad hepática inducida por acetaminofeno), hepatitis viral, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a radiación, preeclampsia y mal de altura.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de COPD.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden usar en combinación con uno o más agentes que pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, por ejemplo; inmunoterapia de antígeno, anti-histaminas, corticosteroides (por ejemplo, fluticasona propionato, fluticasona furoato, beclometasona dipropionato, budesonida, ciclesonida, mometasona furoato, triamcinolona, flunisolida), NSAID, moduladores de leucotrieno (por ejemplo, montelukast, zafirlukast, pranlukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa, inhibidores de IKK2, inhibidores de p38, inhibidores de Syk, inhibidores de proteasa tales como inhibidores de elastasa, antagonistas de integrina (por ejemplo, antagonistas de beta-2 integrina), agonistas de adenosina A2a, inhibidores de liberación de mediador tales como cromoglicato de sodio, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de DP1, antagonistas de DP2, inhibidores de PI3K delta, inhibidores de ITK, inhibidores de LP (lisofosfatídicos) o inhibidores de FLAP (proteína de activación de 5-lipoxigenasa), (por ejemplo, 3-(3-(terc-butiltio)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)bencil)-5-((5-metilpridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato) de sodio, broncodilatadoores (por ejemplo, antagonistas muscarínicos, agonistas de beta-2), metotrexato, y agentes similares; terapia de anticuerpos monoclonales tales como agentes anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 y agentes similares; terapias del receptor de citocina por ejemplo, etanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas de antígeno (por ejemplo, interferón u otras citocinas / quimiocinas, moduladores del receptor de quimiocina tales como antagonistas de CCR3, CCR4 o CXCR2, otros agonistas o antagonistas de citocina/quimiocina, agonistas de TLR y agentes similares).

Los compuestos también se pueden usar en combinación con agentes para ayudar al transplante que incluyeCiclosporinas, Tacrolimus, Micofenolato mofetil,

Prednisona, Azatioprina, Sirolimus, Daclizumab, Basiliximab, o OKT3.

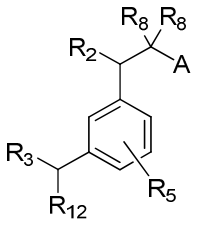
También se pueden usar en combinación con agentes para Diabetes: metformina (biguanidas), meglitinidas, sulfonilureas, inhibidores de DPP-4, Tiazolidindionas, inhibidores de Alfa-glucosidasa, miméticos de amilina, miméticos de Incretina, insulina.

Los compuestos se pueden usar en combinación con antihipertensivos tales como diuréticos, inhibidores de ACE, ARBS, bloqueadores de canal de calcio, y bloqueadores beta.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen además en la siguiente descripción detallada de las modalidades preferidas de esta.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



(I)

en donde:

A es $-C(O)OR_1$ o tetrazolilo;

R_1 es hidrógeno, $-CH_2C(O)N(R_7)_2$, $-CH_2$-(4-metil-1,3-dioxol-2-ona), $-C_{2-3}$ alquil-OH, alquilo C_{1-3}, alquilo C_{2-5}-$N(R_7)_2$, $-(CH_2)_n$-morfolinilo, $-(CH_2)_n$-furilo, $-CH_2$-O-C(O)-alquilo C_{1-5}, $(CH_2)_n$imidazolilo, $-(CH_2)_n$-pirrolidinilo, $-(CH_2)_n$-piperidilol, o 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo; en donde el morfolinilo y piperidilo pueden estar sustituidos por uno o dos alquilo C_{1-3}; y el pirrolidinilo, imidazolilo, y furilo pueden estar sustituidos por uno o dos grupos que seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, halo, y -O-alquilo C_{1-3};

R_2 es:

$-(CH_2)_n$-fenilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de -CN, -F, -Cl, $-C(O)N(R_7)_2$, -C(O)OH, $-C(O)CH_3$, -O-alquilo C_{1-3},

-S-alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3}, -alquilo C_{1-3} $-N(R_7)_2$, $-CF_3$, y $-OCF_3$;

benzotriazolilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo C_{1-3}, y -alquilo C_{2-3}- NH-C(O)-O-alquilo C_{1-4}, o pueden estar sustituidos por R_{13} y opcionalmente por uno o dos grupos adicionales que se seleccionan independientemente de -O-alquilo

C_{1-3}, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, y alquilo C_{1-3};

$-(CH_2)_n$-triazolilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} y $-CH_2$-fenilo;

$-C_{3-6}$ cicloalquil-triazolilo,que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} y $-CH_2$-fenilo;

$-(CH_2)_n$-imidazolilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} y $-CH_2$-fenilo;

$-(CH_2)_n$-pirazolilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} y $-CH_2$-fenilo;

dihidroindenilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -F, $-OCH_3$, y =O;

isoindolinilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -F, $-OCH_3$, y =O;

$-(CH_2)_n$-piridilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -F, $-OCH_3$, y =O;

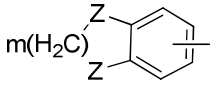
triazolopiridilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, -F, y alquilo C_{1-3};

tetrazolopiridilo, que puede estar sustituido por -O-alquilo C_{1-3}, -F o alquilo C_{1-3};

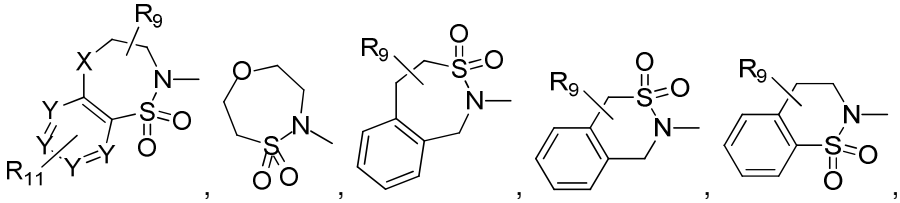
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, y alquilo C_{1-3};

alquilo C_{1-6}, -(Ch2)n-ciloalquilo$_2)_n$-ciloalquilo C_{3-6}, -alquilo C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}, o -alquiloC_{1-3}-$C(O)N(R_{14})_2$;

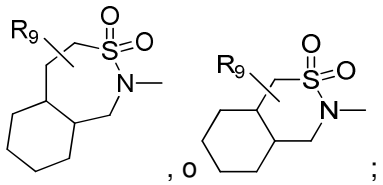
R_3 es R_4-SO_2-$N(R_6)$-;

R_4 es fenilo, cicloalquilo C_{5-6}, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piperidilo, tetrahidro-2H-piranilo, alquilo C_{1-3}, o 

; cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -NH-$C(O)$-CH_3, -O-alquilo C_{1-3}, -$C(O)$-CH_3, =O, y OH;

o R_3 es 

,



X es CH_2, NR_9 u O;

cada Y es independientemente N o CH; siempre que no más de un Y sea N;

cada Z es independientemente O, CH_2, o NR_{10};

R_5 es hidrógeno, -F, -Cl, alquilo C_{1-3}, o $-CF_3$;

R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-3}, o -alquilo C_{2-3}-OH;

cada R_7 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3};

cada R_8 es independientemente hidrógeno, $-NH_2$, o alquilo C_{1-3}, siempre que al menos un R_8 sea hidrógeno o alquilo C_{1-3};

cada R_9 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3};

o R_9 y R_{13} tomados juntos representan $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_5-$;

R_{10} es $-C(O)-CH_3$;

R_{11} es hidrógeno, halo, $-CF_3$, -CN, $-C(O)N(R_7)_2$, -alquilo C_{1-3} $-N(R_7)_2$, o -alquilo C_{1-3}-NH-C(O)-O-alquilo C_{1-4};

R_{12} es hidrógeno;

o R_5 y R_{12} tomados juntos representan $-CH_2CH_2-$;

cada R_{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} o $-CH_2$-fenilo;

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

m es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado monovalente con la cantidad especificada de átomos de miembros de carbono. Por ejemplo, alquilo C_{1-4} se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de miembros de carbono. Los grupos alquilo pueden ser rectos o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramas. Alquilo incluye de modo no taxativo metilo, etilo, propilo (*n*-propilo e isopropilo), y butilo (*n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, y *t*-butilo).

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado monovalente con la cantidad especificada de átomos de miembros de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C_{3-6} se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de miembros de carbono. Los grupos cicloalquilo insaturados tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono dentro del anillo. Los grupos cicloalquilo no son aromáticos.

Cicloalquilo incluye de modo no taxativo ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo.

Como se usa en la presente, los términos “halógeno” y “halo” incluyen flúor, cloro, bromo y yodo, y fluoro, cloro, bromo y yodo, respectivamente.

“Sustituido” con referencia a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo de miembro dentro del grupo se remplaza por un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes definidos. Se entenderá que el término "sustituido” incluye la condición implícita de que dicha sustitución concuerda con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, (es decir, uno que no se haya sometido espontáneamente a transformación tal como por redisposición, ciclación, o eliminación y que es suficientemente sólido como para sobrevivir aislamiento de una mezcla de reacción). Cuando se establece que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según corresponda) átomos de miembros dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un átomo de miembro simple dentro del grupo puede estar sustituido por más de un sustituyente siempre que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen en la presente para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

El término “independientemente” se refiere a que cuando más de un sustituyente se selecciona de una cantidad de posibles sustituyentes, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Es decir, cada sustituyente se selecciona separadamente del grupo total de sustituyentes posibles mencionados.

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

Centros quirales también pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en la Fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en la presente, no se especifica la estructura que pretende comprender cualquier estereoisómero y todas las mezclas de estos.

Entonces, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales se pueden usar como mezclas racémicos, mezclas enriquecidas enantioméricamente, o como estereoisómeros individuales enantioméricamennte puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen uno o más centros asimétricos se pueden resolver por métodos conocidos para los expertos nen la técnica. Por ejemplo, dicha resolución se puede realizar (1) mediante la formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo mediante oxidación o reducción enzimática; o (3) mediante cromatografía de gas líquida o líquida en un ambiente quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en la presencia de un solvente quiral. El experto en la técnica apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, es necesario otro paso para liberar la forma deseada. De manera alternativa, estereoisómeros específicos se pueden sintetizar por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamete activos, sustratos, catalizadores o solventes, o convirtiendo un enantiómero en otro por transformación asimétrica.

Como se usa en la presente, “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, según el criterio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, u otros problemas o complicaciones, con una relación beneficio/riesgo razonable acorde.

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

En determinadas modalidades, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido y por lo tanto, son capaces de formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con una base adecuada. Ejemplos de dichas bases incluyen a) hidróxidos, carbonatos, y bicarbonato de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, y zinc; y b) aminas primarias, secundarias y terciarias que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas, e hidroxi alquilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina,

trietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, y ciclohexilamina.

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

Como se usa en la presente, el término “un compuesto de Fórmula (I)” o “el compuesto de Fórmula (I)” se refiere a uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). El compuesto de Fórmula (I) puede existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como mezcla de estas. El experto en la técnica apreciará que los solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden formar a partir de compuestos cristalinos donde moléculas de solventes se incorporan en la estructura cristalina durante cristalización. Solvatos pueden implicar solventes no acuosos tales como, de modo no taxativo, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, o acetato de etilo, o pueden implicar agua como el solvente que se incorpora en la estructura cristalina. Los solvatos donde agua es el solvente incorporado en la estructura cristalina se denominan típicamente “hidratos”. Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como también composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos dichos solventes.

El experto en la técnica apreciará además que determinados compuestos de la invención puede existir en forma cristalina, que incluye los varios solvatos de estos, pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de ocurrir en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como “polimorfos”. La invención incluye todos dichos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en envasado, disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Entonces, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como propiedades de forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, y disolución. Los polimorfos típicamente muestran diferentes puntos de fusión, espectros IR, y patrones de difracción en polvo de rayos X, que se puede usar

para identificación. El experto en la técnica apreciará que diferentes polimorfos se pueden producir, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o reactivos usados al hacer el compuesto. Por ejemplo, cambios en temperatura, presión o solvente, pueden resultar en polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo bajo determinadas condiciones.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los que se indican en la fórmula (I) y posteriores, salvo por el hecho de que se reemplazan uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente a la masa atómica o el número de masa que se encuentra normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos de ejemplo que pueden ser incorporados a los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de estos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro e yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I.

Compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^{3}H, ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución de tejido de fármaco y/o sustrato. Se prefieren particularmente los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C por su facilidad de preparación y detección. Son particularmente útiles los isótopos ^{11}C y ^{18}F en PET (tomografía por emisión de positrones), e isótopos ^{125}I son útiles particularmente en SPECT (tomografía computarizada por emisión monofotónica), todos útiles en imaginología de cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida in vivo o disminución de los requisitos de dosificación, y, por lo tanto, en algunas circunstancias se pueden preferir. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) y posteriores de esta invención generalmente se pueden preparar realizando procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación de la presente mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado isotópicamente.

Modalidades representativas

En una modalidad:

A es $-C(O)OR_1$ o tetrazolilo;

R_1 es hidrógeno, $-CH_2C(O)N(R_7)_2$, $-CH_2$-(4-metil-1,3-dioxol-2-ona), $-C_{2-3}$ alquil-OH, alquilo C_{1-3}, alquilo C_{2-5}-$N(R_7)_2$, $-(CH_2)_n$-morfolinilo, $-(CH_2)_n$-furilo, $-CH_2$-O-C(O)-alquilo C_{1-5}, $(CH_2)_n$imidazolilo, $-(CH_2)_n$-pirrolidinilo, $-(CH_2)_n$-piperidilol, o 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo; en donde el morfolinilo y piperidilo pueden estar sustituidos por uno o dos alquilo C_{1-3}; y el pirrolidinilo, imidazolilo, y furilo pueden estar sustituidos por uno o dos grupos que seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, halo, y -O-alquilo C_{1-3};

R_2 es:

$-(CH_2)_n$-fenilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de -CN, -F, -Cl, $-C(O)N(R_7)_2$, -C(O)OH, $-C(O)CH_3$, -O-alquilo C_{1-3},

-S-alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3}, -alquilo C_{1-3} $-N(R_7)_2$, $-CF_3$, y $-OCF_3$;

benzotriazolilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo C_{1-3}, y -alquilo C_{2-3}- NH-C(O)-O-alquilo C_{1-4}, o pueden estar sustituidos por R_{13} y opcionalmente por uno o dos grupos adicionales que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, y alquilo C_{1-3};

$-(CH_2)_n$-triazolilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} y $-CH_2$-fenilo;

$-C_{3-6}$ cicloalquil-triazolilo,que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} y $-CH_2$-fenilo;

$-(CH_2)_n$-imidazolilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} y $-CH_2$-fenilo;

$-(CH_2)_n$-pirazolilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} y $-CH_2$-fenilo;

dihidroindenilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -F, $-OCH_3$, y =O;

isoindolinilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -F, $-OCH_3$, y =O;

$-(CH_2)_n$-piridilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -F, $-OCH_3$, y =O;

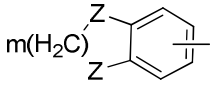
triazolopiridilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, -F, y alquilo C_{1-3};

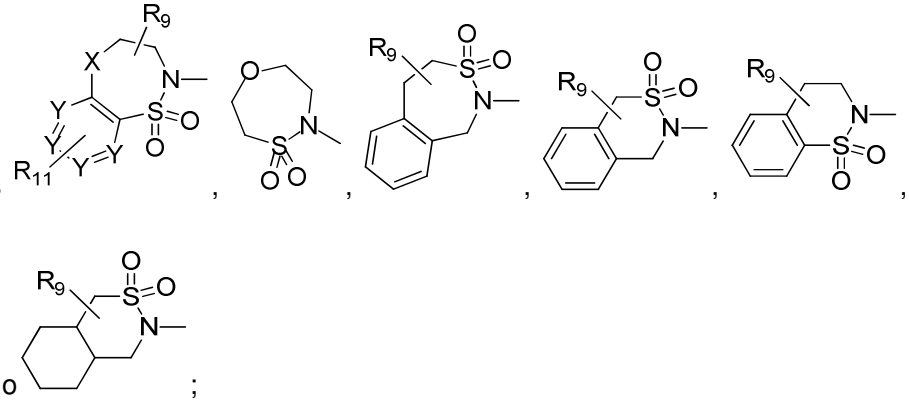
tetrazolopiridilo, que puede estar sustituido por -O-alquilo C_{1-3}, -F o alquilo C_{1-3};

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, y alquilo C_{1-3};

alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_n$-ciloalquilo C_{3-6}, -alquilo C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}, o -alquiloC_{1-3}-$C(O)N(R_{14})_2$;

R_3 es R_4-SO_2-$N(R_6)$-;

R_4 es fenilo, cicloalquilo C_{5-6}, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piperidilo, tetrahidro-2H-piranilo, alquilo C_{1-3}, o  ; cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -NH-C(O)-CH_3, -O-alquilo C_{1-3}, -C(O)-CH_3, =O, y OH;

o R_3 es  ;

X es CH_2, NR_9 u O;

cada Y es independientemente N o CH; siempre que no más de un Y sea N;

cada Z es independientemente O, CH_2, o NR_{10};

R_5 es hidrógeno, -F, -Cl, alquilo C_{1-3}, o $-CF_3$;

R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-3}, o -alquilo C_{2-3}-OH;

cada R_7 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3};

cada R_8 es independientemente hidrógeno, $-NH_2$, o alquilo C_{1-3}, siempre que al menos un R_8 sea hidrógeno o alquilo C_{1-3};

cada R_9 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3};

o R_9 y R_{13} tomados juntos representan $-CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2$- o $-(CH_2)_5$-;

R_{10} es -C(O)-CH_3;

R_{11} es hidrógeno, halo, $-CF_3$, -CN, $-C(O)N(R_7)_2$, -alquilo C_{1-3} $-N(R_7)_2$, o -alquilo C_{1-3}-NH-C(O)-O-alquilo C_{1-4};

R_{12} es hidrógeno;

o R_5 y R_{12} tomados juntos representan $-CH_2CH_2-$;

cada R_{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} o $-CH_2$-fenilo;

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

m es 1 o 2;

En otra modalidad, A es $-C(O)OR_1$.

En otra modalidad, R_1 es hidrógeno, -alquilo C_{1-5}-$N(R_7)_2$, $-(CH_2)_n$-morfolinilo, $-(CH_2)_n$-imidazolilo, $-(CH_2)_n$-pirolidinilo, o $-(CH_2)_n$-piperidilo. En una modalidad específica, R_1 es hidrógeno.

En otra modalidad, R_2 es:

fenilo sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de -CN, -F, -Cl, alquilo C_{1-3}, y -O-alquilo C_{1-3};

benzotriazolilo sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, y alquilo C_{1-3}; o

$-(CH_2)_2$-triazolilo sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} o $-CH_2$-fenilo;

En otra modalidad, R_2 es:

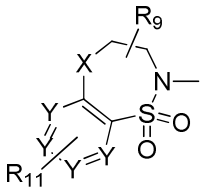
fenilo sustituido por -CN, -F, -Cl, alquilo C_{1-3}, o -O- alquilo C_{1-3};

benzotriazolilosustituido por -O-alquilo C_{1-3}, o alquilo C_{1-3}; o

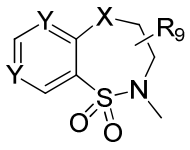
$-(CH_2)_2$-triazolilo sustituido por alquilo C_{1-3} o $-CH_2$-fenilo;

En otra modalidad, R_2 es benzotriazolilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, y alquilo C_{1-3}. En otra modalidad, R_2 es benzotriazolilo sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3}. En otra modalidad R_2 es benzotriazolilo sustituido por uno o dos grupos que son cada uno independientemente metilo, etilo o metoxi. En otra modalidad R_2 es benzotriazolilo sustituido por uno o dos grupos que son cada uno independientemente alquilo C_{1-3}. En otra modalidad R_2 es benzotriazolilo sustituido por uno o dos grupos que son cada uno independientemente metilo o etilo.

En otra modalidad X es CH_2, $N(CH_3)$, o O. En otra modalidad X es CH_2 o O. En una modalidad específica X es CH_2. En otra modalidad específica X es $N(CH_3)$. En otra modalidad específica X es O.

En otras modalidad R_3 es 

, en donde X es CH_2, $N(CH_3)$, o O y cada Y es independientemente N o CH, siempre que no más de un Y sea N. En otra

modalidad R_3 es  , en donde X es CH_2 o O y cada Y es independientemente N o CH, siempre que un Y sea CH.

En una modalidad específica, R_5 es hidrógeno, -F, -Cl, metilo, etilo o $-CF_3$. En otra modalidad, R_5 es hidrógeno, -Cl, alquilo C_{1-3}, o $-CF_3$. En una modalidad específica, R_5 es -Cl, metilo, o $-CF_3$. En otra modalidad, R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3}. En una modalidad específica, R_5 es metilo. En otra modalidad específica, R_5 es $-CF_3$. En otra modalidad específica, R_5 es -Cl.

En otra modalidad, R_6 es alquilo C_{1-3}. En una modalidad específica, R_6 es metilo, etilo, o *n*-propilo. En otra modalidad, R_6 es alquilo -alquilo C_{2-3}-OH. En una modalidad específica, R_6 es 2-hidroxietilo.

En otra modalidad cada R_7 es independientemente alquilo C_{1-3}.

En otra modalidad cada R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}. En una modalidad específica cada R_8 es hidrógeno. En otra modalidad específica cada R_8 es metilo. En otra modalidad un R_8 es hidrógeno y el otro R_8 es hidrógeno, $-NH_2$, o alquilo C_{1-3}. En una modalidad específica un R_8 es hidrógeno y el otro R_8 es hidrógeno, NH_2, o metilo. En otra modalidad específica un R_8 es hidrógeno y el otro R_8 es NH_2. En otra modalidad específica un R_8 es hidrógeno y el otro R_8 es metilo.

En otra modalidad R_9 es alquilo C_{1-3}. En otra modalidad R_9 es metilo o etilo. En una modalidad específica R_9 es etilo.

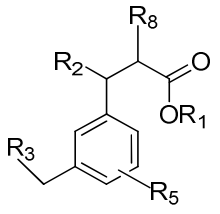
En otra modalidad R_9 y R_{13} tomados juntos representan $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_5-$.

En otra modalidad R_{12} es hidrógeno.

En otra modalidad R_5 y R_{12} tomados juntos representan $-CH_2CH_2-$.

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

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ia):



(Ia)

en donde:

R_1 es hidrógeno, $-CH_2C(O)N(R_7)_2$, $-CH_2$-(4-metil-1,3-dioxol-2-ona), $-C_{1-3}$ alquil-OH, alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-5}-$N(R_7)_2$, $-(CH_2)_n$-morfolinilo, $-(CH_2)_n$-furilo, $-CH_2$-O-C(O)-alquilo C_{1-5}, $(CH_2)_n$imidazolilo, $-(CH_2)_n$-pirrolidinilo, $-(CH_2)_n$-piperidilol, o 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo; en donde el morfolinilo y piperidilo pueden estar sustituidos por uno o dos alquilo C_{1-3}; y el pirrolidinilo, imidazolilo, y furilo pueden estar sustituidos por uno o dos grupos que seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, halo, y -O-alquilo C_{1-3};

R_2 es:

fenilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se selecciona independientemente de -CN, -F, $-C(O)NH_2$, $-C(O)CH_3$, -O- alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3}, $-CF_3$, y $-OCF_3$;

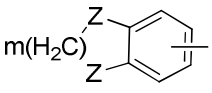
benzotriazolilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C $_{1-3}$, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, y alquilo C_{1-3};

$-(CH_2)_n$-triazolilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} y $-CH_2$-fenilo;

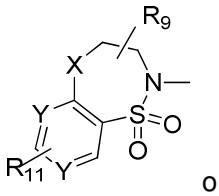
piridilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -F, $-OCH_3$, y =O;

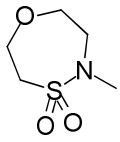
o triazolopiridilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, -F, y alquilo C_{1-3};

R_3 es R_4-SO_2-$N(R_6)$-;

R_4 es fenilo, cicloalquilo C_{5-6}, , tienilo, imidazolilo, piridilo, piperidilo, tetrahidro-2H-piranilo, alquilo C_{1-3}, o 

; cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -NH-C(O)-CH_3, -O-alquilo C_{1-3}, $-C(O)-CH_3$, =O, y OH;

o R_3 es 

o 

;

X es CH_2, NR_6 u O;

cada Y es independientemente N o CH; siempre que Y sea CH;

cada Z es independientemente O, CH_2, o NR_{10};

R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, -Cl, -F, o $-CF_3$;

R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-3};

cada R_7 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3};

R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-3};

R_9 es hidrógeno o alquilo C_{1-3};

R_{10} es -C(O)-CH_3;

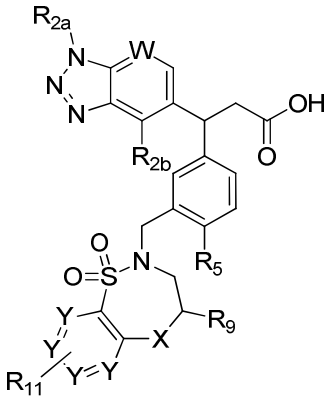
R_{11} es hidrógeno o -F;

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

m es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ib):



(Ib)

en donde:

W es N o CR_{2c};

X es CH_2, NR_9 u O;

cada Y es independientemente N o CH; siempre que no más de un Y sea N;

R_{2a} es metilo o etilo;

R_{2b} es hidrógeno, -F, metilo, o -CF_3;

R_{2c} es hidrógeno o metoxi;

R_5 es hidrógeno, -F, -Cl, metilo, etilo o -CF_3;

cada R_9 es independientemente hidrógeno, metilo o etilo; y

R_{11} es hidrógeno, halo, -CF_3, -CN, -C(O)NH_2, -alquilo C_{1-3}-NH_2, -alquilo C_{1-3}-N(alquilo C_{1-3})$_2$, o -alquilo C_{1-3}-NH-C(O)-O-alquilo C_{1-4};

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Se entenderá que la presente invención cubre todas las combinaciones de las modalidades y grupos particulares descritos en la presente.

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

Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

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

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

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

Ácido 3-(3-((N-(2-hidroxietil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

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

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

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

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

Ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

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

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

Ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

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

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

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

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

Ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

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

Ácido (3S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-

metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

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

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

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

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

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

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

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

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

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

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

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

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

Ácido 3-(4-cloro-3-((N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

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

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

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

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

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

Ácido 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazolo[1,5-a]piridin-7-il)propanoico;

Ácido 3-(3-((4,4-dióxido-1,4,5-oxatiazepan-5-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

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

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

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

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

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

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico;

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

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

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

dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo;

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

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

Ácido 3-(3-metoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-metoxi-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

Ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

Ácido 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico;

Ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico;

Ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-((((ciclopentiloxi)carbonil)(metil)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilciclopentanosulfonamido)metil)fenil)propanoico;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-hidroxietilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)etilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-morfolinoetilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(dimetilamino)propilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo;

Pivalato de ((3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoil)oxi)metilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-

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

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(dietilamino)propilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 4-(dimetilamino)butilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(pirrolidin-1-il)propilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-(dimetilamino)propan-2-ilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-morfolinopropilo;

1,1-dióxido de 2-(5-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-hidroxipropil)-2-metilbencil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de metilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de metilpirrolidin-3-ilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-metilpiperidin-3-ilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de ((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de pirrolidin-3-ilmetilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-metilpiperidin-3-ilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-metilpiperidin-3-ilo;

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

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico;

Ácido 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

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

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoico;

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metilmetanosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;

3-{4-cloro-3-[(N-propilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoato de metilo;

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-propilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-etilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(4-cloro-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido) metil]fenil}propanoico;

Ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico;

Ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico;

1,1-dióxido de (4R)-2-(5-(1-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-2-metilbencil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina;

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoico;

Ácido 3-(3-((7-(3-(Dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico;

Ácido 3-(2-((Dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico;

Ácido 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoico;

Ácido 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico;

Ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoico;

Ácido 3-(5-(3-(Dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-8-carbamoil-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(5-((Dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(5-(2-(Dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dióxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dióxido-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxidooctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoico;

Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoico;

Ácido 3-(2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

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

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 5-(1-Isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-

dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoico

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-9-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((7-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((7-metoxi-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-7-(trifluorometil)-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-fluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-((1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-((8-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)pentanoico;

Ácido 3-(3-((7-(3-Aminopropil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)propanoico;

Ácido 3-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-fenilpropanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(o-tolil)propanoico;

Ácido 3-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-Fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-clorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-carbamoil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-acetilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 4-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico;

Ácido 5-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico;

Ácido 3-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;

Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

Ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(2,2-Dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-(8-Bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-(8-Bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 2-{34-Metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^{6}-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético;

Ácido 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^{6}-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-il}acético;

Ácido 2-{4,32-Dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^{6}-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il}acético;

Ácido 2-{34-Metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^{6}-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acético;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metifenil)-2,2-dimetilpropanoico;

Ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico; y

Ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;

o sales farmacéuticamente aceptables de este.

Los compuestos de la presente invención también incluyen:

3-Aminopropil 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato, sal de ácido trifluoroacético; y

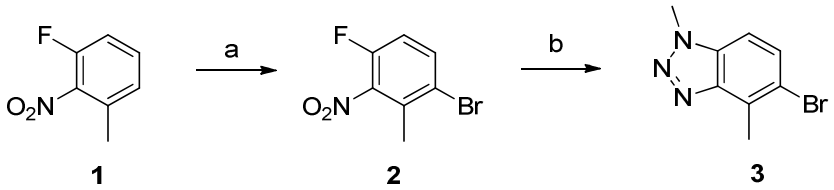
2-Amino-3-metilbutil 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato, sal de ácido trifluoroacético.

Preparación de compuestos

El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente descrito en la presente no es compatible con los métodos sintéticos descritos en la presente, el sustituyente puede estar protegido con un grupo protector adecuado que es estable para las condiciones de reacción. El grupo protector se puede retirar en un punto adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un intermedio deseado o compuesto diana. Grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados son conocidos para los expertos en la técnica; ejemplos de estos se pueden encontrar en T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, un sustituyente se puede seleccionar específicamente para reaccionar en las condiciones de reacción usadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil como un compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto diana.

La síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) y los derivados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se puede lograr como se describe a continuación en los Esquemas 1 - 15. En la descripción a continuación, los grupos son como se defina anteriormente para los compuestos de fórmula (I) salvo que se indique lo contrario. Las abreviaturas son como se defina en la sección Ejemplos. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o se fabrican a partir de materiales de partida comercialmente disponibles usando métodos conocidos para los expertos en la técnica.

Esquema 1

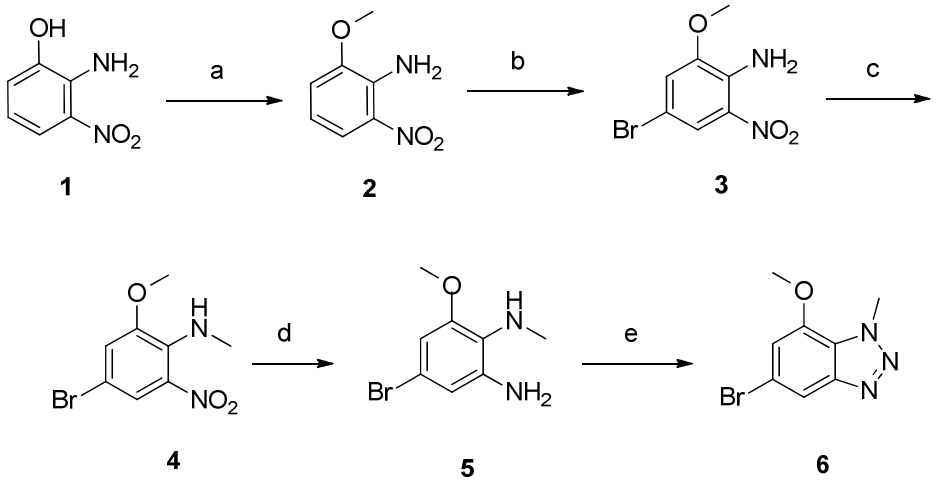


1 **2** **3**

Condiciones: a) NBS, TFA, H_2SO_4; b) i) $MeNH_2$, THF; ii) Zn, HOAc; iii) $NaNO_2$, H_2SO_4

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

Esquema 2



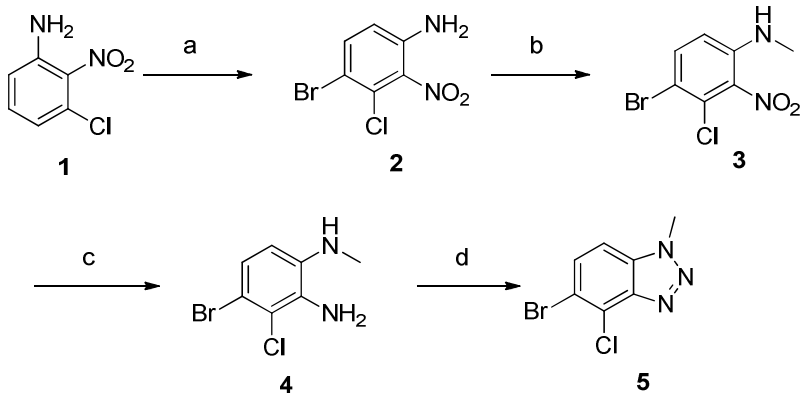
1 **2** **3**

4 **5** **6**

Condiciones: a) K_2CO_3, MeI, DMF; b) Br_2, ácido acético; c) NaH, MeI, DMF; d) Zinc, ácido acético; e) $NaNO_2$, H_2SO_4

El Esquema 2 muestra un esquema general para la preparación de 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Comenzando con 2-amino-3-nitrofenol comercialmente disponible, la metilación del fenol usando K_2CO_3 y MeI (paso a) proporciona el intermedio **2** que se puede bromar con NBS (paso c). La metilación de la anilina (paso d) seguida de reducción del grupo nitro (paso d) y diazotización y ciclación (paso e) proporciona el triazol requerido **5**. La terminación del análogo completamente elaborado se puede lograr de forma análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

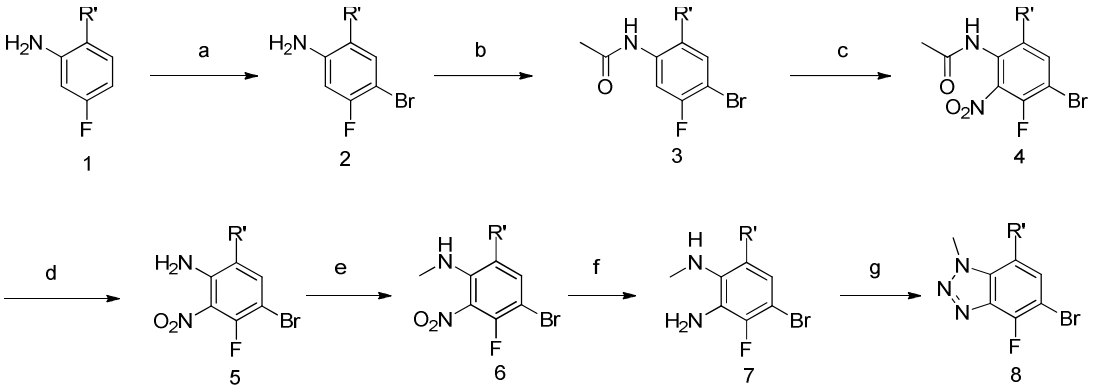
Esquema 3



Condiciones: a) NBS, ácido acético; b) NaH, MeI, DMF; c) Zinc, ácido acético; d) $NaNO_2$, H_2SO_4

El Esquema 3 muestra un esquema general para la preparación de 5-bromo-4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Comenzando con 3-cloro-2-nitroanilina comercialmente disponible, la bromación con NBS proporciona el intermedio **2**. La metilación de la anilina (paso b) seguida de reducción del grupo nitro (paso c) y diazotización y ciclación (paso d) proporciona el triazol requerido **5**. La terminación del análogo completamente elaborado se puede lograr de forma análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

Esquema 4

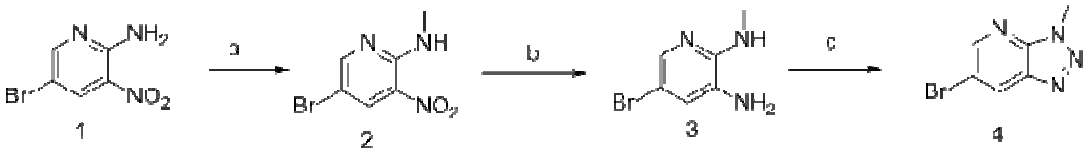


Condiciones: a) NBS, DMF; b) anhídrido acético; c) HNO_3, H_2SO_4; d) HCl; e) NaH, MeI, DMF; f) Zinc, ácido acético; g) $NaNO_2$, H_2SO_4;

El Esquema 4 representa un esquema general para la preparación de análogos que contienen 4-fluoro-1-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol o 4-fluoro-1,7-dimetil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol donde R' es hidrógeno o metilo. Comenzando con 3-fluoroanilina o 5-fluoro-2-metilanilina comercialmente disponible, la bromación se puede lograr mediante

tratamiento con NBS. La protección de la anilina como la acetamida, la nitración y remoción del grupo acetilo proporciona el intermedio **5**. La conversión del triazol requerido **8** se logra mediante metilación, reducción del grupo nitro seguido de diazotización y ciclación. La terminación del análogo completamente elaborado se puede lograr de forma análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

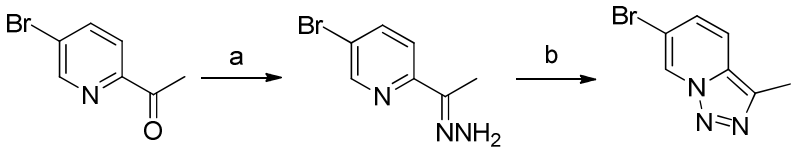
Esquema 5



Condiciones: a) NaH, MeI, DMF; b) $TiCl_2$, EtOH; c) $NaNO_2$, H_2SO_4;

El Esquema 5 representa un esquema general para la preparación de 3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina. 5-bromo-3-nitropiridin-2-amina, que está comercialmente disponible, se metila por desprotonación con hidruro de sodio seguido de la reacción con yoduro de metilo para proporcionar el intermedio **2**. El grupo nitro se puede reducir usando $TiCll_2$ y formación de triazol que se logra mediante diazotización y ciclación para proporcionar el intermedio **4**. La terminación del análogo completamente elaborado se puede lograr de forma análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

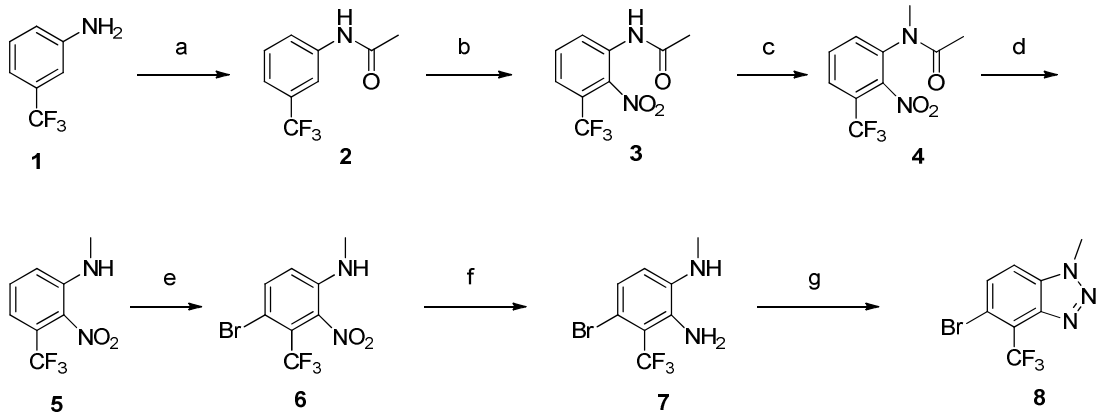
Esquema 6



Condiciones: a) hidrato de hidrazina, MeOH; b) MnO_2, $CHCl_3$;

El Esquema 6 representa un esquema general para la preparación del material de partida 6-bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina. El tratamiento de 1-(5-bromopiridin-2-il)etanona **1** con hidrato de hidrazina en MeOH proporciona el intermedio **2**. El Intermedio **2** se puede oxidar con MnO_2 para proporcionar el intermedio de bromuro **3**. La terminación del análogo completamente elaborado se puede lograr de forma análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

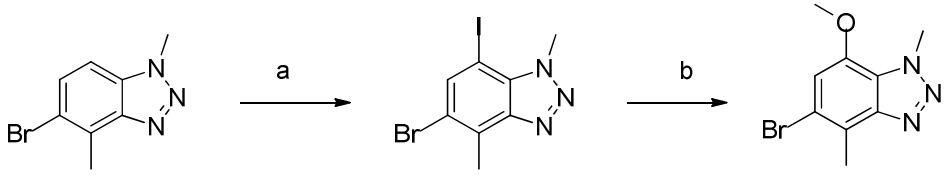
Esquema 7



Condiciones: a) anhídrido acético; b) HNO_3; c) NaH, MeI, DMF; d) NaOH, EtOH; e) NBS, DMF; f) Zinc, ácido acético; g) $NaNO_2$, H_2SO_4;

El Esquema 7 representa un esquema general para la preparación del material de partida 5-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Comenzando con 3-(trifluorometil)anilina que está comercialmente disponible, la acetilación de nitrógeno anilina proporciona acetamida **2**. Las tres secuencias de pasos que implican nitración, metilación de la acetamida y desprotección, proporcionan el intermedio **5**. Este intermedio se puede bromar usando NBS para proporcionar **6**. La reducción del nitro en la anilina seguido de diazotización y ciclación proporciona el triazol requerido. La terminación del análogo completamente elaborado se puede lograr de forma análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

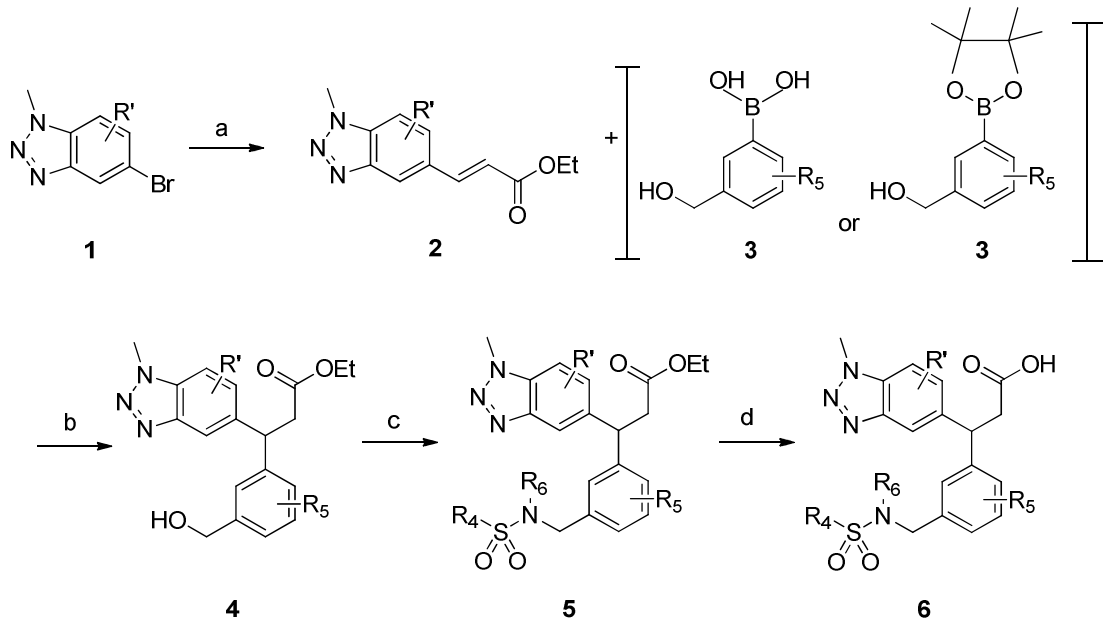
Esquema 8



Condiciones: a) $NaIO_4/H_2SO_4$, I_2, Ac_2O/AcOH; b) CuI, Cs_2CO_3, MeOH;

El Esquema 8 muestra un esquema general para la preparación de 5-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Este proceso de dos pasos comienza con yodación en C7 de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. El remplazo mediado por cobre del yoduro con MeOH proporciona el material deseado. La terminación del análogo completamente elaborado se puede lograr de forma análoga a la que se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9



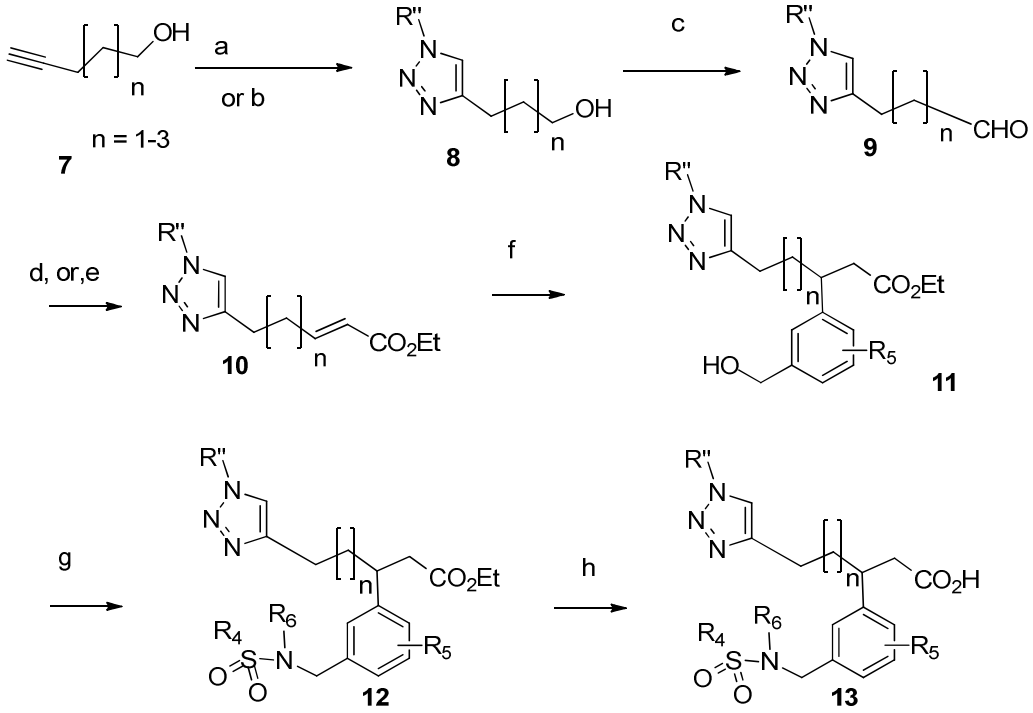
Condiciones: a) Acrilato de etilo, $Pd(OAc)_2$, DIPEA, DMF; b) $[RhCl(cod)]_2$, TEA, H_2O, 1,4-dioxano; c) $R_7SO_2NHR_6$, Bu_3P, 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina, THF; d) LiOH, MeOH, THF.

El Esquema 9 representa un esquema general para la preparación de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). En el Esquema 9, R_4, R_5, y R_6 son como se definen para la Fórmula (I); R' es O-alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3}. El triazol representado como material de partida está comercialmente disponible o se puede sintetizar a partir de materiales fácilmente disponibles. Las condiciones de reacción son como se describen anteriormente en el esquema; sin embargo, el experto en la técnica apreciará que son posibles determinadas modalidades en las condiciones de reacción y/o reactivos usados.

El tratamiento de triazol**1** con acrilato de etilo en presencia de acetato de paladio (II) y diisopropiletil amina en presencia de un solvente adecuado produce el producto de acoplamiento cruzado Heck deseado **2**. El experto en la técnica apreciará que el compuesto **2** también se puede obtener mediante una reacción de olefinación Horner Wadsworth Emmons o Wittig comenzando con el aldehído apropiado del compuesto **1**. La transformación adicional de la olefina **2** se puede lograr a través de adición mediada por rodio del ácido borónico o éster borónico apropiado **3** en presencia de trietilamina. La terminación de la síntesis análoga se logra mediante reacción Mitsunobu con la sulfonamida requerida seguida de hidrólisis del éster para producir **6.** El experto en la técnica apreciará que las sulfonamidas como **5**, se pueden sintetizar mediante conversión del alcohol bencílico de **4** en un grupo saliente tal como, de modo no taxativo, mesilato, tosilato, cloruro, bromuro, o yoduro seguido de la reacción con la amina NHR_6 requerida y

la posterior reacción con un reactivo de sulfonación tal como un cloruro de sulfonilo.

Esquema 10

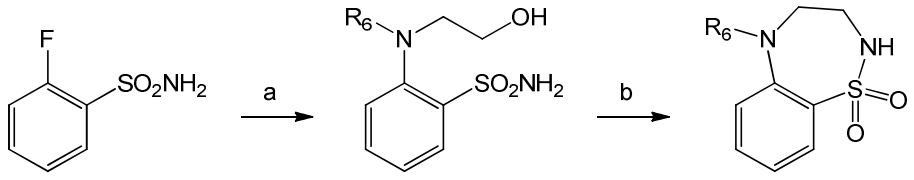


Condiciones: a) R"-I, NaN_3, CuI; b) R"-N3, $CuSO_4$, ascorbato de sodio; c) cloruro de oxalilo, DMSO, trietilamina, -78 °C; d) $EtO_2CCH_2PO(OEt)_2$, NaH, DCM, 23 °C, 1 h; e) $CO_2EtCH{=}PPh_3$, DCM, reflujo, 16 h; f) $(Rh[COD]Cl)_2$, 3-ácidos (Hidroximetil)-fenil borónicos; trietilamina, 1,4-dioxano, agua; g) 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina, *tri*-n-butilfosfina, $R_4SO_2NHR_6$, THF; h) LiOH, H_2O, MeOH, THF.

El Esquema 10 representa un esquema general para la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula I. En el esquema 10, R" es alquilo C_{1-3} o -CH_2-fenilo; R_4, R_5, y R_6 son como se defina anteriormente para la Fórmula (I). Los alcoholes de alquilo acetilénico **7** representados están comercialmente disponibles. Las condiciones de reacción son como se describen anteriormente en el esquema; sin embargo, el experto en la técnica apreciará que son posibles determinadas modalidades en las condiciones de reacción y/o reactivos usados. Las triazinas **8** se preparan por condiciones estándar usando organo-azidas comercialmente disponibles, Cu(II), y un agente de reducción adecuado tal como ascorbato de sodio para generar el catalizador Cu(I) o de manera alternativa formación *in situ* de una azida de alquilo por reacción de un haluro de alquilo con azida de sodio seguida de reacción en presencia de una fuente

comercialmente disponible de Cu(I) tal como CuI. Los aldehídos tales como **9** se obtienen mejor a partir de los alcoholes por una oxidación Swern. Otros métodos conocidos para oxidación de alcoholes de alquilo a aldehídos, tales como oxidación de clorocromato de piridinio o uso del reactivo Dess Martin también se pueden aplicar. El experto en la técnica apreciará que el compuesto **10** se puede obtener por reacción Horner Wadsworth Emmons o una reacción de olefinación Wittig comenzando con el aldehído apropiado **9** y el iluro de fosfonio estabilizado como se muestra en el esquema. Ambos procedimientos proporcionan generalmente la *trans* olefina que se cree irrelevante para la reacción posterior. La transformación adicional de la olefina **10** se puede lograr a través de acoplamiento cruzado mediado por rodio del ácido borónico o éster borónico apropiado en presencia de metilfenil alcohol **11**. La terminación de la síntesis análoga se logra mediante reacción Mitsunobu con la sulfonamida requerida seguida de hidrólisis del éster para producir **12.** El experto en la técnica apreciará que las sulfonamidas en el esquema se pueden sintetizar mediante conversión del alcohol bencílico de **11** en un grupo saliente tal como, de modo no taxativo, mesilato, tosilato, cloruro, bromuro, o yoduro seguido de la reacción con la amina NHR_6 requerida y la posterior reacción con un reactivo de sulfonación tal como un cloruro de sulfonilo. La hidrólisis de LiOH acuosa estándar del éster en presencia de cosolventes adecuados para asegurar la solubilidad adecuada de reactivos proporciona los ácidos carboxílicos diana finales.

Esquema 11



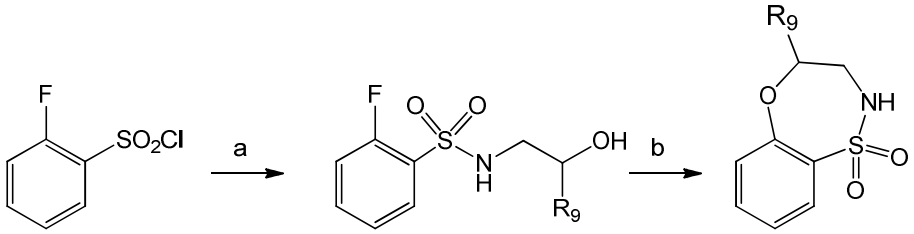
1 **2** **3**

R_6 = Me, Et

Condiciones: a) $R_1NHCH_2CH_2NH_2$; b) DIAD, PS-PPh_3, THF

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

Esquema 12



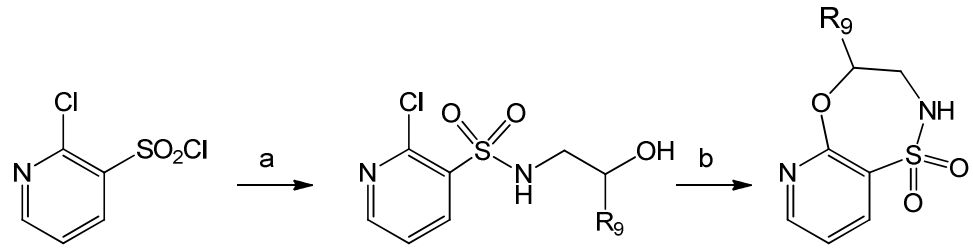
4 **5** **6**

R_9 = H, Me, Et

Condiciones: a) $H_2NCH_2CH(R^2)OH$, K_2CO_3, THF/H_2O; b) t-BuOK, DMSO

El Esquema 12 representa un esquema general para la preparación de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido, y 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido usado en la invención. En este, 2-fluorobencenosulfonilcloruro representado como material de partida se encuentra comercialmente disponible. La reacción con el aminoalcohol apropiado seguida del desplazamiento del flúor proporciona el intermedio requerido **6**.

Esquema 13



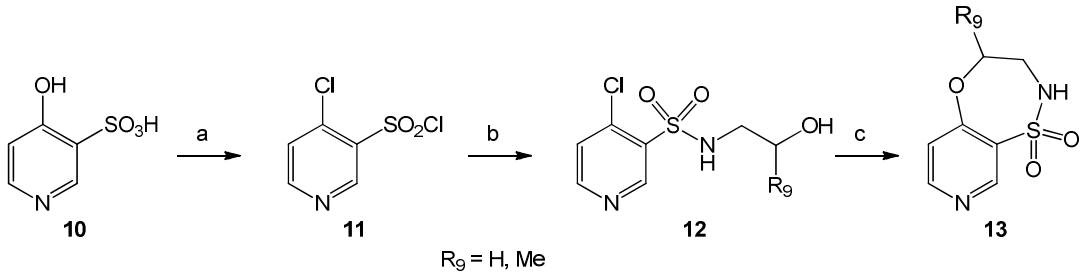
7 **8** **9**

R_9 = H, Me, Et

Condiciones: a) $H_2NCH_2CH(R_3)OH$, K_2CO_3, THF/H_2O; b) t-BuOK, DMSO

El Esquema 13 representa un esquema general para la preparación de 3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido, 4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido, y 4-etil-3,4-dihidro-2H-[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido usado en la invención. En este, cloruro de 2-fluoro-piridina-3-sulfonilo representado como material de partida se encuentra comercialmente disponible. La reacción con el aminoalcohol apropiado seguida del desplazamiento del flúor proporciona el intermedio requerido **9**.

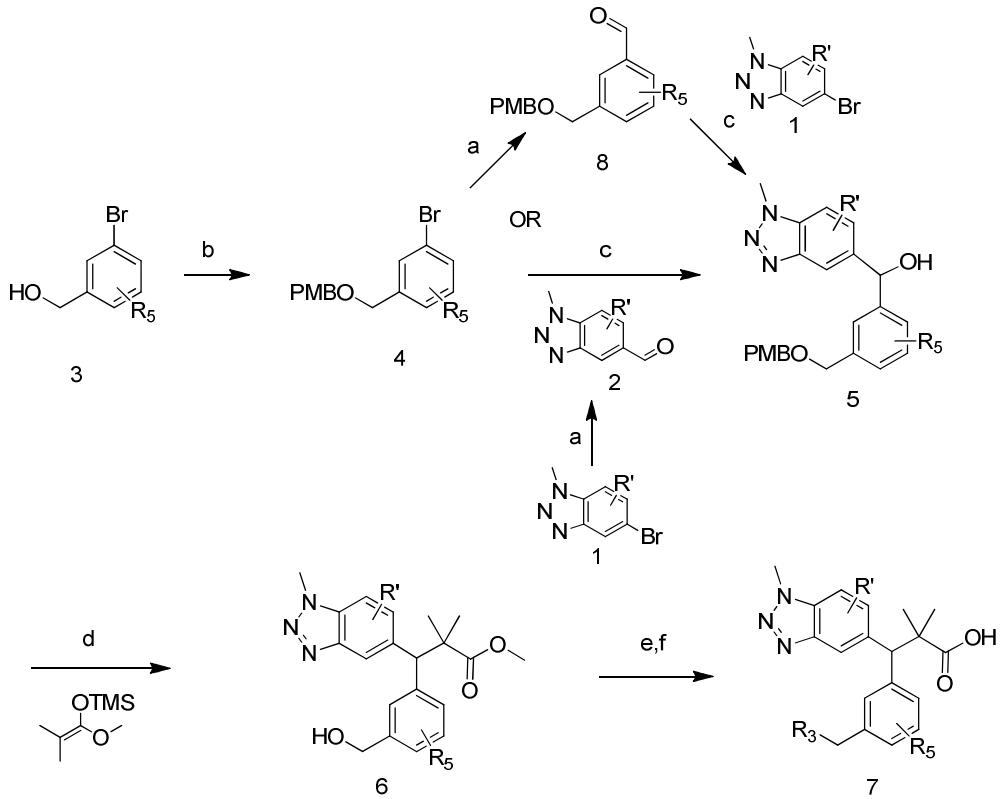
Esquema 14



Condiciones: a) $POCl_3$, PCl_5; b) $H_2NCH_2CH(R_4)OH$, K_2CO_3, THF/H_2O; c) t-BuOK, DMSO

El Esquema 14 representa un esquema general para la preparación de 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido, 4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido, y 4-etil-3,4-dihidro-2H-[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido usado en la invención. En este, ácido de 4-hidroxipiridina-3-sulfónico representado como material de partida se encuentra comercialmente disponible. La reacción con el aminoalcohol apropiado seguida del desplazamiento del flúor proporciona el intermedio requerido **13**.

Esquema 15



Condiciones: a) n-BuLi, DMF, THF b) NaH, PMBCl, DMF c) t-BuLi, THF d). $TiCl_4$, DCM e) R_3H, Bu_3P, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, THF; f) LiOH, MeOH, THF.

El Esquema 15 representa un esquema general para la preparación de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). En el Esquema 15, R_3 y R_5, son como se definen para la Fórmula (I); R' es O-alquilo C $_{1-3}$ o alquilo C_{1-3}. Triazol **1** está comercialmente disponible o se puede sintetizar a partir de materiales fácilmente disponibles. Las condiciones de reacción son como se describen anteriormente en el esquema; sin embargo, el experto en la técnica apreciará que son posibles determinadas modalidades en las condiciones de reacción y/o reactivos usados.

Tratamiento de triazol **1** con n-butil litio y DMF en presencia de un solvente adecuado produce el producto de aldehído deseado **2**. El compañero de acoplamiento para aldehído **2** se obtiene primero protegiendo el alcohol bencílico **3** como su para-metoxibenciléter Se apreciará que son posibles grupos protectores alternativos. El acoplamiento del aldehído **2** y bromuro **4** se puede lograr mediante tratamiento del bromuro primero con t-butil litio seguido de la adición del aldehído. El intermedio alcohol **6**, surge del tratamiento de alcohol **5** con la sililcetena apropiada en presencia de un ácido Lewis. La terminación de la síntesis se puede lograr mediante reacción Mitsunobu con la sulfonamida requerida seguida de hidrólisis del éster para producir **7.** El experto en la técnica apreciará que las sulfonamidas como **7**, se pueden sintetizar mediante conversión del alcohol bencílico de **6** en un grupo saliente tal como, de modo no taxativo, mesilato, tosilato, cloruro, bromuro, o yoduro seguido de la reacción con la amina NHR_6 requerida y la posterior reacción con un reactivo de sulfonación tal como un cloruro de sulfonilo.

También el experto en la técnica apreciará que el intermedio **5** se puede preparar acoplando bromuro **1** con aldehído **8**.

Actividad biológica

Como se menciona anteriormente, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son reguladores Nrf2,y son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades humanas que exhiben componentes de tensión oxidativa tales como enfermedades respiratorias, nefropatía diabética/enfermedad renal crónica, enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple y enfermedad intestinal inflamatoria), enfermedades oculares (por ejemplo, AMD) Fuchs, y uveítis), enfermedades cardiovasculares, lesión renal aguda, efectos tópicos de radiación, y transplante de riñón.

La actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se puede determinar usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como un antagonista de Nrf2, así como tejido y modelo in vivo.

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

las pruebas a continuación.

Ensayo BEAS-2B NQO1 MTT

NAD(P)H:quinona oxidorreductasa 1 (NQO1), también denominada DT diaforasa, es una enzima que contiene FAD homodimérico que cataliza reducciones de quinonas dos electrones dependientes de NAD(P)H obligatorios y protege contra efectos tóxicos y neoplásicos de radicales libres y especies de oxígeno reactivo que surge de reducciones de un electrón. La transcripción de NQO1 está finamente regulada por Nrf2, y entonces la actividad de NQO1 es un buen marcador de activación de Nrf2. El día uno, se descongelan células BEAS-2B congeladas (ATCC) en un baño de agua, se cuentan y resuspenden en una concentración de 250,000 células/mL. Se colocan cincuenta microlitros de células en placas de fondo transparente negras de 384 pocillos. Las placas se incuban a 37 °C, 5% de CO_2 durante la noche. El día dos, las placas se configuran y se agrega 50nL de compuesto o controles a las células. Las placas luego se incuban a 37 °C, 5% de CO_2 durante 48 h. El día cuatro, se aspira el medio desde la placa y se hacen lisados celulares brutos agregando 13 µL de amortiguador de lisis 1X Cell Signaling Technologies con 1 Complete, Mini, EDTA-free Protease Inhibitor Tablet (Roche) para cada 10 mL de amortiguador de lisis. Después de la lisis las placas se incuban durante 20 min a temperatura ambiente. Se remueven dos microlitros para su uso en el ensayo Cell Titer Glo (Promega) y se prepara cocktail MTT (Prochaska et. ál. 1998) para medir actividad de NQO1. Se agregan cincuenta microlitros de cocktail MTT a cada pocillo, la placa se centrifuga, y analiza en un lector de placas Envision (Perkin Elmer) usando etiqueta Absorbance 570nm durante 30 min. La formación del producto se mide cinéticamente y la pEC_{50} de la inducción de actividad específica de NQO1 se calcula graficando el cambio en absorbancia (Delta OD/min) contra el registro de concentración de compuesto seguido por ajuste de 3 parámetros.

Todos los ejemplos descritos en la presente poseían actividad enzimática específica de NQO1 en células BEAS-2B con EC_{50}s entre >10 µM - <10 nM salvo que se observe lo contrario (véase tabla a continuación). EC_{50}s <10 nM (++++), EC_{50}s 10 - 100 nM (+++), EC_{50}s 100 nM - 1 µM (++), EC_{50}s 1 - 10 µM (+), EC_{50}s >10 µM (X), o no se determinaron (ND).

Ej. #		Ej. #		Ej. #		Ej. #		Ej. #	EC_{50}
1	++	55	++	110	ND	165	+	216	++++
2	++	56	++	111	++	166	++++	217	+++
3	++	57	+	112	++	167	+	218	+++

4	+	58	-	113	++	*168	+	219	++
5	+++	59	-	114	+	169	+	220	+++
6	+	60	ND	115	+	170	++	221	+++
7	-	61	++++	116	+	171	+	222	++++
8	++	62	+	117	+	172	+	223	+++
9	-	63	+	118	+++	173	++	224	+
10	+++	64	++	119	++++	174	++	225	++
11	++++	65	+	120	++	175	++++	226	+
12	++	66	+	121	+	176	++	227	++++
13	++++	67	++	122	+	177	++	228	++
14	++	68	+++	123	+++	178	++	229	+++
15	+++	69	+	124	+	179	++	230	+++
16	+++	70	-	125	+++	180	++	231	+++
17	+	71	-	126	++	181	+++	232	++
18	+++	72	+++	127	++	182	++++	233	++
19	++++	73	+++	128	++	183	+++	234	+
20	++++	74	++	129	++	184	++++	235	+
21	++++	75	++	130	+++	185	++	236	++
22	++++	76	++	131	+	186	++	237	++
23	++++	77	++	132	++	187	+	238	++
24	++++	78	+	133	++++	188	++	239	+++
25	+++	79	+++	134	+	isómero 189 M1	++	240	++
26	+++	80	-	135	+	isómero 189 N1	+++	241	+
27	+++	81	+	136	-	isómero 190 M1	+++++	242	++
28	++	82	-	137	ND	isómero 190 N1	++++	243	+
29	++	83	+	138	ND	isómero 191 M1	++++	244	+
30	++	84	+	139	-	isómero 191 N1	++++	245	++
31	++	85	-	140	ND	192	+++++	246	++
32	+++	86	-	141	-	193	+++++	247	++
33	++	87	++++	142	-	194	+++	248	++
34a	+++	88	+++	143	ND	195	+	249	+++
34b	+++	89	++	144	+	196	++	250	+++
35	++++	90	+	145	++	197	+	251	+
36	++++	91	++	146	++	198	++	252	+++
37	+++	92	++	147	++	199	+++	253	+++
38	++++	93	++	148	++	200	++	254	+
39	+++	94	-	149	+++	201	+++	255	+++

40	++++	95	++	*150	++	202	++++	256	++
41	++++	96	++	151	+++	203	+++	257	++++
42	++++	97	+	152	+++	204	+++	258	+
43	++++	98	+	153	++	205	+++	259	+
44	++++	99	++	154	+++	206	+++	260	++
45	++++	100	+	155	+++	207	++	261	++
46	++	101	++	156	++++	isómero 208 M1	++	262	++
47	-	102	+	157	+	isómero 208 N1	++	263	+
48	+	103	+	158	++	209	+++	264	+
49	ND	104	+	159	+	210	++++	265	+++
50	+	105	+	160	++	211	+++	266	++
51	-	106	+	161	+	212	+++	267	+
52	+	107	++	162	++	213	++++	268	++++
53	+	108	+	*163	+	214	+++	269	++++
54	-	109	+	164	++	215	++++	270	++++

* en algunas determinaciones los EC_{50} fueron >10 μM

Ensayo Nrf2 Keap1 FP

Un modelo para la interacción de Nrf2-Keap1 es a través de dos sitios de unión en el dominio Neh2 en Nrf2. Los dos sitios se denominan motivo de unión de DLG (dominio de cierre, afinidad μM) y el motivo de unión de ETGE (dominio bisagra, afinidad nM). La proteína Keap1 consiste en una región de extremo N (NTR), un complejo amplio, tramtrack, y dominio brick a' brac (BTB), una región de intervención (IVR), un dominio de repetición de glicina doble (DGR o Kelch), y una región de extremo C. Los motivos de DLG y ETGE del dominio Neh2 de Nrf2 se une al dominio Kelch de Keap1 en diferentes afinidades. En el ensayo de polarización de fluorescencia Keap1 Kelch (FP), se usa un péptido 16mer etiquetado TAMRA (AFFAQLQLDEETGEFL) que contiene el motivo ETGE o Nrf2 y el dominio Kelch (321-609) de Keap1. El ensayo determina si un compuesto interfiere con la unión entre Keap1 (361-609) y el péptido etiquetado TAMRA. La unión de péptido Nrf2 etiquetado TAMRA con Keap1 (321-609) da como resultado una señal FP alta. Si el compuesto interfiere con la unión entre el péptido y la proteína, hará que la señal del ensayo se reduzca. Entonces, la señal del es inversamente proporcional a la inhibición de unión.

Ensayo FP #1:

100nL de 100X curvas de respuesta a dosis de compuesto (diluciones de 3 veces en serie) en DMSO se sellan usando un sistema de manejo de líquido Echo (Labcyte) en

placas de ensayo negras de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner, #784076), con DMSO en columnas 6 y 18. La concentración superior de compuesto se ubica en las columnas 1 y 13. Se diluye Keap1 (321-609) hasta 40nM (2X) en amortiguador de ensayo 1X (50 mM Tris, pH 8,0, 100mM NaCl, 5mM $MgCl_2$, 1mM DTT, 2mM CHAPS, y 0,005% BSA) y se agrega 5ul usando un Multidrop Combi (Thermo Electron Corporation) equipado con un dispensador de puntera metálica a todos los pocillos de la placa de compuesto, salvo por la columna 18. La columna 18 recibe solo 5ul de amortiguador de ensayo. Inmediatamente, 5 µL de 16 nM (2X) de péptido etiquetado Tamra (AFFAQLQLDEETGEFL, 21st Century Biochemicals) se agrega a todos los pocillos de la placa. Las placas se hilan a 500 rpm durante 1 min, se incuban durante 1 h a temperatura ambiente, y se leen en un Analyst GT (Molecular Devices) equipado con filtros de excitación (530/25nm) y emisión (580/10nm) diseñados para sondas Tamra. También se usa un espejo dicroico de 561nm en el Analyst. Las concentraciones finales del ensayo de Keap1 (321-609) y péptido etiquetado Tamra son 20 nM y 8 nM, respectivamente. Las mediciones de fluorescencia, representadas mP, se usan en la transformación de los datos. La actividad del compuesto se calcula en función de porcentaje de inhibición, se normaliza contra controles en el ensayo (Control 1 contiene el péptido Tamra y Keap1 (321-609) juntos (0% respuesta) y control 2 contiene el péptido Tamra solo (100% respuesta)). El análisis de datos se maneja usando el paquete de software Abase XE (Surrey, Reino Unido). Los valores de % de inhibición se calculan usando la ecuación:

100-(100*((respuesta de compuesto-control promedio 2)/(control promedio 1-control promedio2))).

Para calcular pIC_{50}s, Abase XE usa una ecuación de cuatro parámetros.

Todos los ejemplos descritos en la presente poseían actividad en el ensayo Keap1/Nrf2 FP según se enumera (véase tabla a continuación) salvo que se observe lo contrario. IC_{50}s <10 nM (+++++), IC_{50}s 10 - 100 nM (++++), IC_{50}s 100 nM - 1 µM (+++), IC_{50}s 1 - 10 µM (++), IC_{50}s 10 - 100 µM (+), IC_{50}s >100 µM (X), o no se determinaron (ND).

Ej. #		Ej. #	IC_{50}	Ej. #	IC_{50}	Ej. #	IC_{50}	Ej. #	IC_{50}
1	++++	54	+++	108	+++	169	+++	218	++++
2	++++	55	++++	109	++	170	+++	219	+++
3	++++	56	++++	110	ND	171	++++	220	++++
4	+++	57	++++	111	++	172	+++	221	++++
5	++++	58	+++	112	+++	173	++++	222	++++
6	++++	59	++++	113	++	174	+++	223	++++
7	++	60	ND	114	++	175	++++	224	++++

8	++++	61	++++	115	++++	176	++++	225	+++
9	++	62	+++	116	++++	177	++++	226	++++
10	++++	63	++++	117	++++	178	++++	227	++++
11	+++++	64	++++	118	++++	179	++++	228	++++
12	++++	65	++++	119	++++	180	++++	229	++++
13	+++++	66	+++	120	++++	181	++++	230	++++
14	++++	67	++++	121	+++	182	++++	231	++++
15	++++	68	++++	122	+++	183	++++	232	++++
16	+++++	69	++++	123	++++	184	++++	233	+++
17	++++	70	++++	124	++++	185	+++	234	+++
18	+++++	71	++++	125	++++	186	++++	235	+++
19	++++	72	++++	126	+++	187	+++	236	+++
20	+++++	73	++++	127	++++	188	++++	237	+++
21	++++	74	+++	128	++++	isómero 189 M1	++++	238	++++
22	+++++	75	++++	129	++++	isómero 189 N1	++++	239	++++
23	+++++	76	+++	130	++++	isómero 190 M1	++++	240	++++
24	+++++	77	++++	131	++++	isómero 190 N1	++++	241	++++
25	++++	78	++++	132	++++	isómero 191 M1	++++	242	++++
26	+++++	79	++++	133	++++	isómero 191 N1	+++++	243	+++
27	++++	80	++	134	++++	192	+++++	244	++++
28	++++	81	++++	135	++++	193	++++	245	++++
29	++++	82	++	136	++++	194	++++	246	++++
30	++++	83	++++	145	++++	195	+++	247	++++
31	++++	84	++++	146	++++	196	+++	248	++++
32	++++	85	++++	147	++++	197	++++	249	++++
33	++++	86	+++	148	++++	198	++++	250	++++
34a	++++	87	++++	149	++++	199	++++	251	+
34b	++++	88	++++	150	++++	200	++++	252	++++
35	++++	89	++++	151	++++	201	++++	253	++++
36	++++	90	+++	152	++++	202	++++	254	++++
37	++++	91	+	153	++++	203	++++	255	++++
38	++++	92	++++	154	++++	204	++++	256	++++
39	++++	93	++	155	++++	205	++++	257	++++
40	++++	94	-	156	++++	206	++++	258	+++
41	++++	95	+++	157	+++	207	++++	259	+++
42	++++	96	++	158	++++	isómero 208 M1	++++	260	+++
43	++++	97	++	159	++++	isómero	++++	261	+++

						208 N1			
44	++++	98	++	160	++++	209	++++	262	+++
45	++++	99	+	161	+++	210	++++	263	++
46	+++	100	++	162	+++	211	++++	264	++
47	+++	101	+++	163	++	212	++++	265	++++
48	+++	102	++	164	++++	213	++++	266	+++
49	ND	103	++	165	+++	214	++++	267	++
50	+++	104	+	166	++++	215	++++	268	++++
51	++	105	++	167	+++	216	++++	269	++++
52	+++	106	++	168	++++	217	++++	270	+++
53	+++	107	+++						

Ensayo FP #2

Se preparan curvas de dilución semi-log de 10 puntos en DMSO en placas de polipropileno de 96 pocillos hasta 100X de concentración final de ensayo. Las curvas de compuesto luego se diluyen 10 veces en amortiguador de ensayo (50 mM Tris, pH 8,0, 100mM NaCl, 5mM $MgCl_2$, 1mM DTT, 2mM CHAPS, y 0,005% BSA). A una placa de ensayo de poliestireno negra de 384 pocillos Costar (Corning, #3573), se agrega 5 µL de 10X de curvas de respuesta a dosis de compuesto, y las columnas 1, 12, 13, y 24 solo reciben DMSO. La concentración superior de compuesto se ubica en las columnas 2 y 14. Se diluye Keap1 (321-609) hasta 17,5 nM (2,5X) en amortiguador de ensayo y se agrega 20 µL a todos los pocillos salvo columnas 12 y 24 (filas A-H), que en cambio obtienen 20 µL de amortiguador de ensayo. Inmediatamente, se agrega 25 µL de 4 nM (2X) de péptido etiquetado Tam_ara (AFFAQLQLDEETGEFL, 21st Century Biochemicals) en amortiguador de ensayo a todos los pocillos salvo columnas 12 y 24 (filas I-P), que en cambio obtienen 25 µL de amortiguador de ensayo. La placa de ensayo se sella con película de aluminio, se agita a 600 rpm durante 1 h a temperatura ambiente y luego se lee en un Pherastar (BMG), equipado con un módulo óptico TAMRA FP (filtros de 540/20nm excitación y 590/20nm emisión). Las mediciones de fluorescencia, representadas mP, se usan en la transformación de los datos. Las concentraciones finales del ensayo de Keap1 (321-609) y péptido etiquetado Tamra son 7 nM y 2 nM, respectivamente. Para cada placa, el aumento de Pherastar se ajusta después de configurar los min en 35 mP. La lectura de antecedentes promedio se saca automáticamente de cada muestra. La actividad del compuesto se calcula en función de porcentaje de inhibición, se normaliza contra controles en el ensayo (Control 1 contiene el péptido Tamra y Keap1 (321-609) juntos (0% respuesta) y control 2 contiene el péptido Tamra solo (100% respuesta)). Control 3, que contiene solo Keap1 (321-609) en

columnas 12 y 24 (filas I-P) se usa para antecedentes. El análisis de datos se maneja en Prism primero transformando los valores de % de inhibición usando x=logx y luego usando la curva de respuesta a la dosis sigmoidea de ecuación de regresión no lineal (pendiente variable) para determinar los valores de pIC_{50}. El % de inhibición = 100*(1-((respuesta del compuesto-mín promedio)/(máx promedio-mín promedio))).

Todos los ejemplos descritos en la presente poseían actividad en el ensayo Keap1/Nrf2 FP según se enumera salvo que se observe lo contrario (véase tabla a continuación). IC_{50}s <10nM (+++++), IC_{50}s 10-100nM (++++), IC_{50}s 100 nM - 1 μM (+++), IC_{50}s 1 - 10 μM (++). & IC_{50}s 10 - 100 μM (+), IC_{50}s >100 μM (X), o no se determinaron (ND).

Ej. #	IC_{50}
137	++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	ND

Métodos de uso

Los compuestos de la invención son reguladores de Nrf2, y son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos respiratorios y no respiratorios que incluyen COPD, asma, fibrosis, asma crónico y agudo, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, enfermedad de antitripsina α1, fibrosis quística, enfermedades autoinmunes, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, lesión renal inducida por sepsis, lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés), enfermedad renal o alteración detectada durante el transplante de riñón, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Alzheimer (AD), autismo, ataxia de Friedreich (FA), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer de color, ADM neovascular (seca) y AMD neovascular (húmeda), lesión de los ojos, distrofia córnea endotelial de Fuchs (FECD), uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad hepática inducida por toxinas (por ejemplo, enfermedad hepática inducida por acetaminofeno), hepatitis viral, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a radiación, preeclampsia y mal de

altura.

Por consiguiente, en otro aspecto la invención se refiere a métodos para tratar dichas afecciones.

Los métodos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

Como se usa en la presente, “tratar” en cuanto a una afección se refiere a: (1) mejorar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que lleva a o es responsable por la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección, o (4) enlentecer la evolución de la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

El experto en la técnica apreciará que “prevención” no es un término absoluto. En medicina, se entiende que “prevención” se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la posibilidad o gravedad de una afección o manifestación biológica de esta, o retrasar el comienzo de dicha afección o manifestación biológica de esta.

Como se usa en la presente, “cantidad segura y eficaz” con referencia a un compuesto de la invención u otro agente farmacéuticamente activo se refiere a una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios serios (con una relación riesgo/beneficio razonable) dentro del alcance de la opinión médica bien fundada. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, se considera potencia, eficacia, y semivida del compuesto); la vía de administración elegida; la afección que se trata; la gravedad de la afección que se trata; la edad, tamaño, peso, y condición física del paciente que se trata; el historial médico del paciente que se tratará; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero sin embargo puede ser determinada de forma rutinaria por el experto en la técnica.

Como se usa en la presente, “paciente” se refiere a un humano u otro animal.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía de administración adecuada, que incluye administración sistémica y administración tópica. Dicha administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La

administración parenteral se refiere a vías de administración diferentes que enterales, transdérmicas, o por inhalación, y típicamente es por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular e inyección subcutánea. Inhalación se refiere a administración a los pulmones del paciente ya sea inhalada por la boca o a través de pasajes nasales. La administración tópica incluye aplicación a la piel así como administración intraocular, ótica, intravaginal e intranasal.

El compuesto de la invención se puede administrar una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación donde se administra una cantidad de dosis con intervalos variados de tiempo durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, se pueden administrar dosis una, dos, tres o cuatro veces por día. Las dosis se pueden administrar hasta que se logre el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tañes como absorción, distribución y semivida, que pueden ser determinadas por el experto en la técnica. Además, regímenes de dosificación adecuados, incluida la duración en la que se administran dichos regímenes, para un compuesto de la invención depende la afección que se trata, la gravedad de la afección que se trata, la edad y condición física del paciente que se trata, el historial médico del paciente que se trata, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del experto en la técnica. Se entenderá además que los expertos en la técnica que los regímenes de dosificación adecuados pueden necesitar ajuste dada una respuesta del paciente individual al régimen de dosificación o en el tiempo si el paciente individual necesita cambiar.

Las dosificaciones diarias típicas pueden variar según la vía particular de administración elegida. Las dosificaciones típicas para administración oral varían de 1 mg a 1,000 mg por persona por día. Las dosificaciones preferidas son 1 - 500 mg una vez al día, se prefiere más 1 - 100 mg por persona por día. Las dosificaciones IV varían de 0,1 - 1,000 mg/día, se prefiere 0,1 - 500 mg/día, y se prefiere más 0,1 - 100 mg/día. Las dosificaciones diarias inhaladas varían de 10 µg - 10 mg/día, se prefiere 10 µg - 2 mg/día, y se prefiere más 50 µg - 500 µg/día.

Además, los compuestos de la invención se pueden administrar como profármacos. Como se usa en la presente, un “profármaco” de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un paciente, finalmente libera el compuesto de la invención in vivo. La administración de un

compuesto de la invención como un profármaco puede permitirle al experto en la técnica hacer uno o más de lo siguiente: (a) modificar el comienzo del compuesto in vivo; (b) modificar la duración de acción del compuesto in vivo; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto in vivo; (d) modificar la solubilidad del compuesto in vivo; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden química o enzimáticamente in vivo. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, éteres, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son conocidas por los expertos en la técnica.

Composiciones

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y empaquetar en forma aparente donde una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención se puede extraer y luego se administra al paciente tal como con polvos o jarabes. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y empaquetar en forma de dosificación unitaria donde cada unidad físicamente específica contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se prepara en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen de 1 mg a 1000 mg.

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

Como se usa en la presente, “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se entremezclan de modo que se evitan las interacciones que sustancialmente reducirían la eficacia del compuesto

de la invención cuando se administra a un paciente e interacciones que resultarían en composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe tener pureza suficientemente alta para que sea farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el o los excipientes farmacéuticamente aceptables se formulan típicamente en una forma de dosificación adaptada para administración al paciente por la vía deseada de administración. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) administración oral tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, pastillas, polvos, jarabes, elíxires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y obleas; (2) administración parenteral tal como soluciones estériles, suspensiones, y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación tal como polvos secos, aerosoles, suspensiones, y soluciones; y (6) administración tópica tal como cremas, ungüentos, lociones, soluciones, pastas, aerosoles, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados varían dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden elegir por una función particular que puede servir en la composición. Por ejemplo, determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar la producción de formas de dosificación estables. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar el transporte del compuesto o los compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de potenciar el cumplimiento del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, antiadherentes, agentes granulantes, agentes de revestimiento, agentes humectantes, solventes, co-solventes, agentes de suspensión, emulsionantes, endulzantes, agentes saborizantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivos y, agentes amortiguadores. El experto en la técnica apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir

como funciones alternativas dependiendo de cuánto esté presente del excipiente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y la experiencia para permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existe una cantidad de recursos que están disponibles para el experto en la técnica que describe excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

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

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad segura o eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o relleno. Diluyentes y rellenos adecuados incluyen lactosa, sucrosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de trigo, almidón de papa, y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida puede comprender además un aglutinante. Aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de trigo, almidón de papa, y almidón pregelatinizada), gelatina, acacia, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida puede comprender además un desintegrante. Desintegrantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa ácido algínico, y carboximetil celulosa de sodio. La forma de dosificación sólida puede comprender además un lubricante. Lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y talco.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación adaptada para administración a un paciente que incluye parenteralmente subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos

que vuelven isotónica a la formulación con la sangre del destinatario previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo, ampollas selladas y recipientes, y se pueden almacenar en condiciones de liofilización que únicamente requieren la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

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

Las composiciones de polvo seco para administración a los pulmones por inhalación comprende típicamente un compuesto de la invención como un polvo finamente dividido junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como polvos finamente divididos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados particularmente para su uso en polvos secos son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen lactosa, almidón, manitol y mono, di o polisacáridos.

El polvo seco se puede administrar al paciente mediante un inhalador de polvo seco (RDPI) con un depósito adecuado para almacenar múltiples (dosis sin medir) medicamentos en forma de polvo seco. RDPI típicamente incluye un medio para medir cada dosis de medicamento desde el depósito a una posición de administración. Por ejemplo, el medio de medición puede comprender una taza de medición que se puede mover de una primera posición donde la taza se puede llenar con medicamento desde el depósito a una segunda posición donde la dosis de medicamento medida se torna disponible para el paciente para inhalación.

De manera alternativa, el polvo seco se puede presentar en cápsulas (por ejemplo, gelatina o plástico), cartuchos, o blísters para su uso en un inhalador de polvo seco de múltiples dosis (MDPI). Los MDPI son inhaladores donde el medicamento está comprendido dentro de un paquete de múltiples dosis que contiene (o de otro modo transporta) múltiples dosis definidas (o partes de estas) de medicamento. Cuando el polvo seco está presente como un blíster, comprende múltiples blísters para contener el medicamento en forma de polvo seco. Los blísters se disponen típicamente en forma regular para facilitar la liberación del medicamento desde allí. Por ejemplo, los blísters se pueden disponer de forma generalmente circular en un blíster en forma de disco, o los

blísters pueden ser alargados, por ejemplo, comprenden una tira o cinta. Cada cápsula, cartucho, o blíster puede por ejemplo contener entre 20 µg-10 mg del compuesto de la invención.

Los aerosoles se pueden formar suspendiendo o disolviendo un compuesto de la invención en un propulsor licuado. Los propulsores adecuados incluyen halocarbonos, hidrocarburos y otros gases licuados. Los propulsores representativos incluyen: triclorofluorometano (propulsor 11), diclorofluorometano (propulsor 12), diclorotetrafluoroetano (propulsor 114), tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1-difluoroetano (HFA-152a), difluorometan (HFA-32), pentafluoroetano (HFA-12), heptafluoropropano (HFA- 227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano, y pentano. Aerosoles que comprenden un compuesto de la invención típicamente se administran a un paciente mediante un inhalador de dosis medida (MDI). Dichos dispositivos son conocidos para los expertos en la técnica.

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

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

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden agregar a la suspensión o solución. El compuesto de la invención se puede estabilizar por la adición de un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico; un ácido orgánico, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, y ácido tartárico, etc.,un agente formador de complejos tal como EDTA o ácido cítrico y sales de este; o un antioxidante tal como antioxidante tal como vitamina E o

ácido ascórbico. Estos se pueden usar solos o juntos para estabilizar el compuesto de la invención. Se pueden agregar conservantes tales como cloruro de benzalconio o ácido benzoico y sales de estos. Se pueden agregar tensioactivos particularmente para mejorar la estabilidad física de suspensiones. Estos incluyen lecitina, dioctilsulfosuccinato de disodio, ácido oleico y ésteres de sorbitán.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden usar en combinación con uno o más agentes que pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, por ejemplo; inmunoterapia de antígeno, anti-histaminas, corticosteroides, NSAID, moduladores de leucotrieno, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa, inhibidores de IKK2, inhibidores de p38, inhibidores de Syk, inhibidores de proteasa tales como inhibidores de elastasa, antagonistas de integrina (por ejemplo, antagonistas de beta-2 integrina), agonistas de adenosina A2a, inhibidores de liberación de mediador tales como cromoglicato de sodio, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de DP1, antagonistas de DP2, inhibidores de PI3K delta, inhibidores de ITK, inhibidores de LP (lisofosfatídicos) o inhibidores de FLAP (proteína de activación de 5-lipoxigenasa), broncodilatadores (por ejemplo, antagonistas muscarínicos, agonistas de beta-2), metotrexato, y agentes similares; terapia de anticuerpos monoclonales tales como agentes anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 y agentes similares; terapias del receptor de citocina por ejemplo, etanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas de antígeno (por ejemplo, interferón u otras citocinas / quimiocinas, moduladores del receptor de quimiocina tales como antagonistas de CCR3, CCR4 o CXCR2, otros agonistas o antagonistas de citocina/quimiocina, agonistas de TLR y agentes similares).

Los compuestos también se pueden usar en combinación con agentes para ayudar al transplante que incluyeCiclosporinas, Tacrolimus, Micofenolato mofetil, Prednisona, Azatioprina, Sirolimus, Daclizumab, Basiliximab, o OKT3.

También se pueden usar en combinación con agentes para Diabetes: metformina (biguanidas), meglitinidas, sulfonilureas, inhibidores de DPP-4, Tiazolidindionas, inhibidores de Alfa-glucosidasa, miméticos de amilina, miméticos de Incretina, insulina.

Los compuestos se pueden usar en combinación con antihipertensivos tales como diuréticos, inhibidores de ACE, ARBS, bloqueadores de canal de calcio, y bloqueadores beta.

Una modalidad de la invención comprende combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos diferentes. Para un experto en la técnica será evidente, cuando

sea apropiado, el/los ingrediente/s terapéutico/s se puede/n usar en la forma de sales, por ejemplo como sales de metal alcalino o amina o como sales de adición de ácido, o profármacos o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo hidratos para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como solubilidad, del ingrediente terapéutico. Es claro también que, cuando sea apropiado, se pueden usar los ingredientes terapéuticos en forma ópticamente pura.

Las combinaciones denominadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para su uso en la forma de una formulación farmacéutica y entonces formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se defina anteriormente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos individuos de dichas combinaciones se pueden administrar de forma secuencia o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una modalidad, los compuestos individuales se administran simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos se apreciarán fácilmente por parte de los expertos en la técnica.

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

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino proporcionar dirección al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Aunque se describen modalidades particulares de la presente invención, el experto en la técnica comprenderá que es posible realizar diversos cambios y modificaciones sin alejarse del espíritu y el alcance de las invenciones.

Todas las temperaturas se dan en grados Celsius, todos los solventes tienen pureza altamente disponible y todas las reacciones bajo condiciones anhidras en una atmósfera de argón (Ar) o nitrógeno (N_2) cuando sea necesario.

Se usaron placas de capa fina Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254 para cromatografía de capa fina. Se realizó cromatografía ultrarrápida y de gravedad en gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (230-400 mesh). El sistema CombiFlash® usado para purificación en esta aplicación se adquirió en Isco, Inc. Se realizó purificación CombiFlash® usando columnas de gel de sílice preempaquetadas, un detector con longitud de onda UV a 254 nm y una variedad de solventes o combinaciones de

solventes.

Se realizó HPLC preparativa usando Gilson Preparative System con detección UV de longitud de onda variable o un sistema Agilent Mass Directed AutoPrep (MDAP) con detección UV de longitud de onda variable y masa. Se usó una variedad de columnas de fase inversa, por ejemplo, se usó Luna 5m C18(2) 100A, SunFire C18, XBridge C18, Atlantics T3 en la purificación con la elección de soporte de columna que depende de las condiciones usadas en la purificación. Los compuestos se eluyen usando un gradiente de CH_3CN y agua. Las condiciones neutras usaron un gradiente de agua y CH_3CN sin modificador adicional, las condiciones ácidas usaron un modificador ácido, normalmente 0,1% TFA (agregado al CH_3CN y agua) y las condiciones básicas usaron un modificador básico, normalmente 0,1% NH_4OH (agregado al agua). Se realizó HPLC analítica usando un sistema Agilent, Shimadzu/Sciex LCMS con detección UV de longitud de onda variable usando cromatografía de fase inversa con un gradiente de CH_3CN y agua con un modificador TFA de 0,02 o 0,1% TFA (agregado a cada solvente). LC-MS se determinó usando instrumento PE Sciex Single Quadrupole 150EX LC-MS, o Waters ZQ Single Quadrupole LC-MS. El compuesto se analiza usando una columna de fase inversa, por ejemplo Thermo Hypersil Gold C18, se eluye usando un gradiente de CH_3CN y agua con un bajo porcentaje de un modificador ácido tal como 0,02% TFA.

Se realizó Preparative Chiral SFC usando Thar/Waters Preparative SFC System con sistema de detección UV de longitud de onda simple. Se usó una variedad de columnas SFC quirales, por ejemplo, Chiralpak IA, IC, AY, AD, en la purificación. Los compuestos se eluyen usando CO_2 fluido supercrítico y co-solventes, tales como MeOH, EtOH, IPA, y combinaciones de estos solventes en diferentes relaciones en función de la selectividad de compuesto. También se pueden usar modificadores (0,1% of TFA, NH_4OH, DEA) según sea necesario.

Se realizó Analytical Chiral SFC usando Thar/Waters SFC System con detección UV de longitud de onda variable. Se usó una variedad de columnas SFC quirales, por ejemplo, Chiralpak IA, IB, IC, ID, AY, AD, AS, CCL4 en la purificación. Los compuestos se eluyen usando CO_2 fluido supercrítico y co-solventes, tales como MeOH, EtOH, IPA, y combinaciones de estos solventes en diferentes relaciones en función de la selectividad de compuesto. También se pueden usar modificadores (0,1% de TFA, NH_4OH, DEA) según sea necesario.

Celite® es un auxiliar de filtro compuesto por sílice diatomáceo lavado con ácido y es una marca registrada de Manville Corp., Denver, Colorado. Isolute® es un absorbente a base de gel de sílice funcionalizado, y es una marca registrada de Biotage AB Corp.,

Suecia.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron a 400 MHz usando un espectrómetro Bruker AVANCE 400 o Brucker DPX400. $CDCl_3$ es deuteriocloroformo, $DMSOD_6$ es hexadeuteriodimetisulfóxido, y MeOD es tetradeuteriometanol, CD_2Cl_2 es deuteriodiclorometano. Los cambios químicos se registran en partes por millón (δ) campo abajo desde el tetrametilsilano estándar interno (TMS) o se calibran a la señal de protón residual en el solvente NMR (por ejemplo, $CHCl_3$ en $CDCl_3$). Abreviaturas para datos NMR son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de triplete, app = aparente, br = amplio. *J* indica la constante de acoplamiento de NMR medida en Hertz.

El calentamiento de mezclas de reacción con irradiaciones de microondas se realiza en un reactor de microondas Biotage Initiator® , que usa típicamente el escenario de alta absorbancia.

Los cartuchos o columnas que contienen grupos funcionales a base de polímero (ácido, base, quelantes metálicos, etc.) se pueden usar como parte de procesamiento del compuesto. Las columnas o cartuchos de “amina” se usan para neutralizar o basificar mezclas o productos de reacción ácida. Estas incluyen cartuchos SPE NH_2 Aminopropil SPE-ed disponibles en Applied Separations y cartuchos dietilamino SPE disponibles en United Chemical Technologies, Inc.

Las abreviaturas se enumeran en la tabla a continuación. Otras abreviaturas se describen en ACS Stile Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

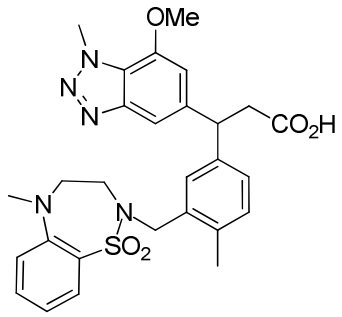
Tabla de abreviaturas

$Pd_2(dba)_3$: tris(dibencilidonacetona)dipaladio(0)	$Pd(OAc)_2$: acetato de paladio(II)
$PdCl_2(dppf)$: [1,1'-*bis*(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio(II)	$(PPh_3)_2PdCl_2$: dicloruro de *bis*(trifenilfosfino)paladio(II)
Pd/C: paladio sobre carbono	$Pd(OH)_2/C$: hidróxido de paladio sobre carbono
$[RhCl(cod)]_2$: dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I)	$Rh_2(OAc)_4$: dímero de acetato de rodio(II)
Cs_2CO_3: carbonato de cesio	NaH: hidruro de sodio
CH_3CN o MeCN: acetonitrilo	DMSO: dimetil sulfóxido
Et_3N o TEA: trietilamina	THF: tetrahidrofruano
TFA: ácido trifluoroacético	HCl: ácido clorhídrico
MeI: yodometano	H_2SO_4: ácido sulfúrico
K_2CO_3: carbonato de potasio	DMF: *N,N*-dimetilformamida
NaOH: hidróxido de sodio	$NaNO_2$: nitrito de sodio
NaOMe: metóxido de sodio	NaN_3: azida de sodio
NaOAc: acetato de sodio	EtOAc: acetato de etilo
$NaHCO_3$: bicarbonato de sodio	NaCl: cloruro de sodio
Na_2SO_4: sulfato de sodio	Et_2O: éter dietílico
$NaIO_4$: periodato de sodio	$Na(OAc)_3BH$: triacetoxiborohidruro de sodio

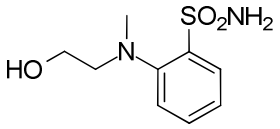
$MgSO_4$: sulfate de magnesio	NH_4Cl: cloruro de amonio
CH_2Cl_2 o DCM: diclorometano	NH_4Cl: hidróxido de amonio
MeOH: metanol	NH_4OAc: acetato de amonio
EtOH: etanol	$SnCl_2$▪2 H_2O: dihidrato de cloruro de estaño(II)
LiHMDS: hexametildisilazano de litio	LDA: diisopropilamida de litio
LiOH: hidróxido de litio	LAH: hidruro de litio y aluminio
DCE: 1,2-dicloroetano	n-BuLi: n-butillitio
PS-PPh_3: trifenilfosfino soportado por polímero	m-CPBA: ácido m-cloroperbenzoico
ADDP: (*E*)-diazeno-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona)	NBS: N-Bromosuccinimida
DIAD: diisopropil azodicarboxilato	DTBAD: di-*terc*-butil azodicarboxilato
DIPEA: diisopropiletilamina	KOt-Bu: *terc*-butóxido de potasio
AcOH: ácido acético	N_2: gas nitrógeno
mL: mililitro(s)	TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio
g: gramo(s)	mmol: milimol(es)
TA: temperatura ambiente	mg: miligramo(s)
h: hora(s)	min: minuto(s)

Ejemplo 1

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

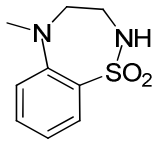


2-((2-hidroxietil)(metil)amino)bencenosulfonamida



La solución de 2-fluorobencenosulfonamida (2,102 g, 12 mmol) en 2-(metilamino)etanol (9,64 mL, 120 mmol) se calentó con irradiación por microondas a 130 °C durante 30 min, se calentó nuevamente con microondas at 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL), se ajustó el pH a ~5 con HCl (6 N luego 1 N), se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado 2-((2-hidroxietil)(metil)amino)bencenosulfonamida (2,4151 g, 10,49 mmol, 87 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 231 $(M + H)^+$, 0,55 (tiempo de retención).

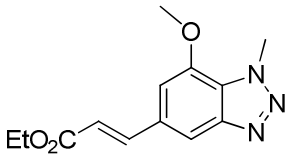
5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina 1,1-dióxido



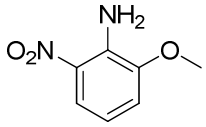
A la solución de 2-((2-hidroxietil)(metil)amino)bencenosulfonamida (461 mg, 2 mmol) en THF (100 mL) se agregó DIAD (0,778 mL, 4,00 mmol), PS-PPh_3 (1818 mg, 4,00 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina 1,1-dióxido (310,1 mg, 1,461 mmol, 73,0 % de

rendimiento). LC-MS *m/z* 213 $(M + H)^+$, 0,59 (tiempo de retención).

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

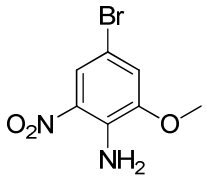


2-Metoxi-6-nitroanilina



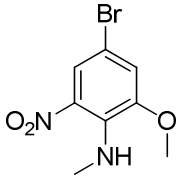
A una solución de 2-amino-3-nitrofenol (35 g, 227 mmol) en DMF (400 mL), se agregó K_2CO_3 (37,7 g, 273 mmol) y MeI (17,04 mL, 273 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Luego se vertió en agua. El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido se lavó con agua para dar 35 g (89%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 168,9 $(M+H)^+$, 1,71 (tiempo de retención).

4-Bromo-2-metoxi-6-nitroanilina



A una solución de 2-metoxi-6-nitroanilina (35 g, 208 mmol) en ácido acético (500 mL), se agregó NaOAc (27,3 g, 333 mmol) y bromo (11,80 mL, 229 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min. El precipitado resultante se filtró y lavó con agua y se secó en bomba al vacío para dar 50 g (95%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 248,9 $(M+H)^+$, 1,78 (tiempo de retención).

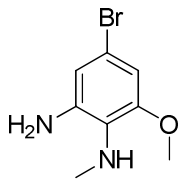
4-Bromo-2-metoxi-N-metil-6-nitroanilina



A una solución de 4-bromo-2-metoxi-6-nitroanilina (50 g, 202 mmol) en DMF (400

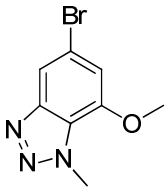
mL) a 0 °C, se agregó NaH (5,83 g, 243 mmol). Después de 30 min, se agregó MeI (13,92 mL, 223 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 30 min adicionales. Se agregó agua (1000 mL). El precipitado rojo se recogió por filtración y se lavó con agua, se secó para dar 50 g (71,8%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 263,0 $(M+H)^+$, 1,86 (tiempo de retención).

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



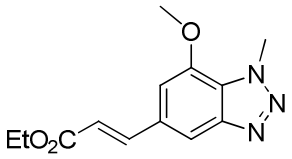
A 4-bromo-2-metoxi-N-metil-6-nitroanilina (25 g, 96 mmol) en ácido acético (300 mL), se agregó zinc (18,78 g, 287 mmol) en pequeñas partes. Luego la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el sólido se lavó copiosamente con EtOAc. Las soluciones combinadas se concentraron para dar 20 g (27,6%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 233,0 $(M+H)^+$, 1,25 (tiempo de retención).

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



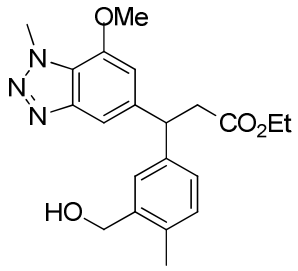
A 4-bromo-6-metoxi-N1-metilbenceno-1,2-diamina (40 g, 173 mmol) en 100 mL de 10% H_2SO_4 a 0 °C, se agregó $NaNO_2$ (16,72 g, 242 mmol) en pequeñas partes durante un período de 20 minutos. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min adicionales, se agregó 200 mL de agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El líquido madre se dejó reposar 16 h y se formó un segundo lote de precipitado que se recogió como anteriormente. Los sólidos combinados se colocaron en EtOAc para retirar las sales inorgánicas, para dar 15 g (35,8%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 244,0 $(M+H)^+$, 1,68 (tiempo de retención).

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



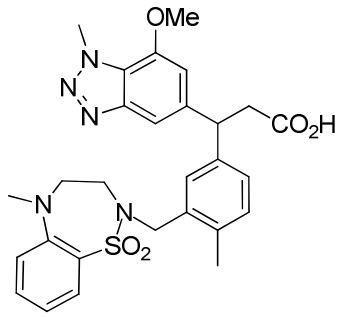
A una solución de 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (10 g, 41,3 mmol) en DMF seco (10 mL), se agregó acrilato de etilo (20,68 g, 207 mmol), DIPEA (18,04 mL, 103 mmol), y tri-o-tolilfosfina (2,51 g, 8,26 mmol), seguido de $Pd(OAc)_2$ (0,927 g, 4,13 mmol). La reacción se calentó hasta 95 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-50% EtOAc/Petrol) para proporcionar 9,2 g (83%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 262,1 $(M+H)^+$, 1,70 (tiempo de retención).

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



A la solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,390 g, 1,493 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,372 g, 2,239 mmol), Et_3N (0,312 mL, 2,239 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (0,041 g, 0,075 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (354,5 mg, 0,925 mmol, 61,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 384 $(M + H)^+$, 0,88 (tiempo de retención).

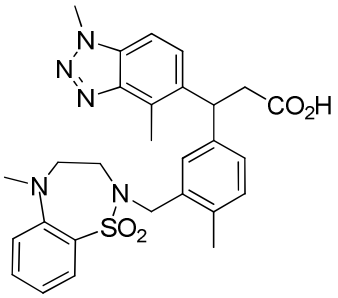
Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico



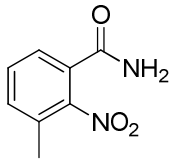
A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (77 mg, 0,2 mmol) in THF (2 mL) se agregó 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina 1,1-dióxido (63,7 mg, 0,300 mmol), PS-PPh_3 (136 mg, 0,300 mmol) y DIAD (0,058 mL, 0,300 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a TA durante 160 min antes de agregar más PS-PPh_3 (45,5 mg, 0,100 mmol) y DIAD (0,019 mL, 0,100 mmol) luego se agitó a TA durante 15 min. La mezcla de reacción luego se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermedio deseado 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (43,6 mg, 0,075 mmol, 37,7 % de rendimiento). Este intermedio se redisolvió en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (0,500 mL, 1,000 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (37,6 mg, 0,068 mmol, 34,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 550 $(M + H)^+$, 0,98 (tiempo de retención).

Ejemplo 2

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

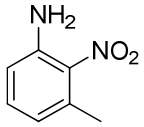


3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo 3-metil-2-nitrobenzamida



A una solución de ácido 3-metil-2-nitrobenzoico (100 g, 552 mmol) en DCM (1000 mL), se agregó cloruro de oxalilo (72,5 mL, 828 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL). El solvente se agregó a NH_4OH (1000 mL, 7704 mmol) a TA y se agitó durante 30 min. Luego la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se secó en MgSO4 y se concentró para dar 67 g (60,6%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 181,1 $(M+H)^+$, 1,40 (tiempo de retención).

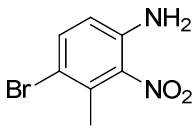
3-metil-2-nitroanilina



A una mezcla de NaOH (2,220 g, 55,5 mmol) en agua (12 mL), se agregó Br_2 (0,322 mL, 6,26 mmol) a 0 °C. Entonces se agregó 3-metil-2-nitrobenzamida (1g, 5,55 mmol) en una parte, y la mezcla se calentó lentamente en un baño de agua. El material pronto oscurece su color, y a 50-55° C (temperatura interna) empiezan a separarse gotas de aceite. La temperatura se eleva gradualmente hasta 70° y se mantiene en este punto durante 1 h. Una solución de 0,7 g. de NaOH en 4 cc. de agua se agregó lentamente y la temperatura se eleva hasta 80 °C durante una hora adicional. Se enfrió la reacción a TA y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). La capa orgánica combinada se secó y se concentró para dar 0,7 g (90%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 153,1 $(M+H)^+$, 1,65 (tiempo de

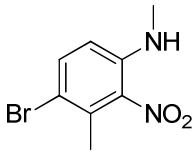
retención).

4-bromo-3-metil-2-nitroanilina



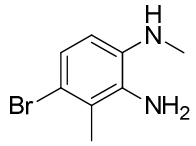
Una mezcla de NBS (51,5 g, 289 mmol), 3-metil-2-nitroanilina (44g, 289 mmol) y AcOH (450 mL) se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se vertió en agua (100 mL). El sólido se recogió para dar 55 g (78%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 230,9 $(M+H)^+$, 1,78 (tiempo de retención).

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



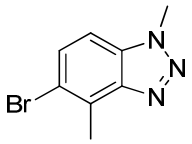
A una solución de 4-bromo-3-metil-2-nitroanilina (20g, 87 mmol) en DMF (200 mL), se agregó NaH (3,81 g, 95 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. Luego se agregó MeI (12,90 g, 91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido se recogió para dar 18 g (59,4%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 247,0 $(M+H)^+$, 1,90 (tiempo de retención).

4-Bromo-N^1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina



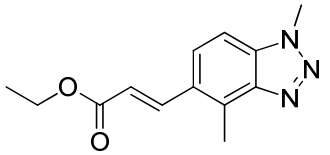
A una solución de 4-Bromo-N,3-dimetil-2-nitroanilina (30g, 122 mmol) en EtOH (600 mL), se agregó $SnCl_2$▪2 H_2O (93 g, 490 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 h. Luego el solvente se ajustó a pH=14 usando 40% NaOH. Se extrajo con EtOAc (3x500 mL). La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$ y se concentró para dar 26 g (39,5%) del compuesto del título.

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



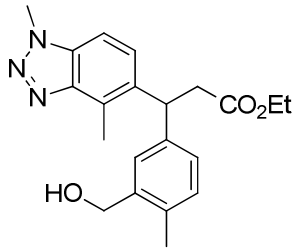
A 4-bromo-N^1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (30 g, 139 mmol) en 17 mL de 10% H_2SO_4 a 0 °C, se agregó $NaNO_2$ (13,47 g, 195 mmol) en pequeñas partes durante un período de 20 minutos. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min adicionales, se agregó 200 mL de agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El líquido madre se dejó reposar 16 h y se formó un segundo lote de precipitado que se recogió como anteriormente. Los sólidos combinados se colocaron en EtOAc para retirar las sales inorgánicas, para dar 10 g (21,57%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 226,0 $(M+H)^+$, 1,71 (tiempo de retención).

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



A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (10g, 44,2 mmol) en DMF (20 mL) se agregó tri-o-tolilfosfina (2,69 g, 8,85 mmol), acrilato de metilo (7,62 g, 88 mmol), y DIPEA (23,18 mL, 133 mmol). Se agregó luego $Pd(OAc)_2$ (0,993 g, 4,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para obtener un producto bruto. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc=4:1) para dar 8,2 g (76%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 246,1 $(M+H)^+$, 1,68 (tiempo de retención).

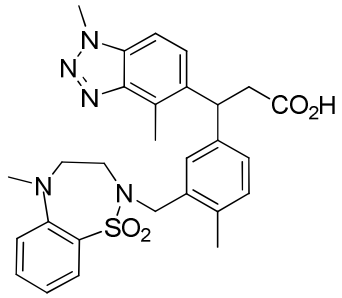
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



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

g, 4,08 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (10 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (1,015 g, 6,12 mmol), Et_3N (0,852 mL, 6,12 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (0,113 g, 0,204 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a 90 °C durante 18,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1,1954 g, 3,25 mmol, 80 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 368 $(M + H)^+$, 0,88 (tiempo de retención).

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

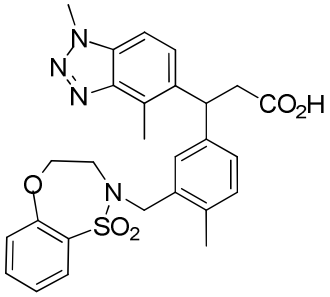


A la solución de 2-((2-hidroxietil)(metil)amino)bencenosulfonamida (46,1 mg, 0,2 mmol) en THF (10 mL) se agregó DIAD (0,078 mL, 0,400 mmol), PS-PPh_3 (182 mg, 0,400 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. A esta mezcla de reacción se agregó 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (73,5 mg, 0,200 mmol) luego se agitó a TA durante 16,5 h. La mezcla de reacción luego de filtró, concentró a presión reducida, se redisolvió en THF (2 mL), entonces se agregó PS-PPh_3 (182 mg, 0,400 mmol), DIAD (0,078 mL, 0,400 mmol) y se agitó a TA durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró. Al filtrado se agregó NaOH (1 N) (1,000 mL, 1,000 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 30 min, se calentó nuevamente a 100 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregó más NaOH (6 N) (0,167 mL, 1,000 mmol) luego se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) to pH ~5, se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (35,7 mg, 0,067 mmol,

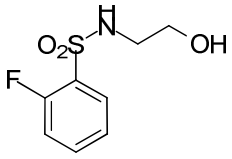
33,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 534 $(M + H)^+$, 0,96 (tiempo de retención).

Ejemplo 3

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

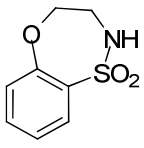


2-fluoro-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida



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

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



A la solución de 2-fluoro-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida (1315 mg, 6 mmol) en DMSO (20 mL) se le agregó KOtBu (2020 mg, 18,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 60 min. La mezcla

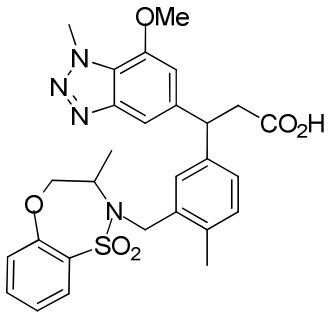
de reacción se diluyó con H_2O (30 mL), se ajustó el pH a ~6 con HCl(1 N), se extrajo con EtOAc (80 + 2 x 40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (962,3 mg, 4,83 mmol, 81 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 200 $(M + H)^+$, 0,52 (tiempo de retención).

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

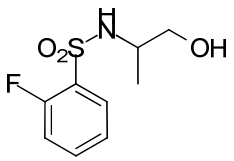
A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (90 mg, 0,245 mmol) en THF (2,5 mL) se agregó 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (73,2 mg, 0,367 mmol), PS-PPh_3 (167 mg, 0,367 mmol) y luego DIAD (0,071 mL, 0,367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

Ejemplo 4

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

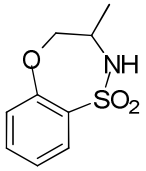


2-fluoro-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida



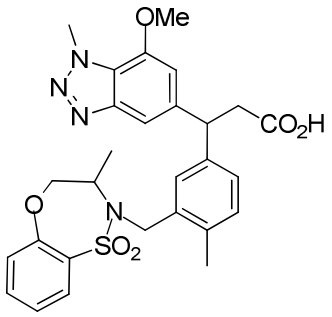
A la solución de 2-amino-1-propanol (0,390 mL, 5,00 mmol) en THF (10 mL) y agua (2 mL) se agregó K_2CO_3 (0,691 g, 5,00 mmol) y luego cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,662 mL, 5 mmol) lentamente. La mezcla resultante de reacción se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (3 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado 2-fluoro-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida (1,2145 g, 5,21 mmol, 104 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 234 $(M + H)^+$, 0,57 (tiempo de retención).

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



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

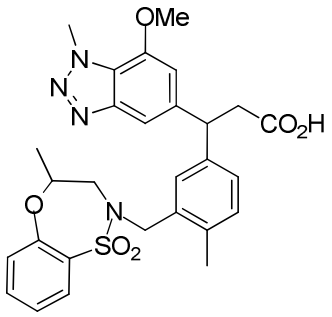
Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((3-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



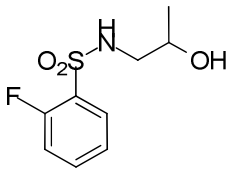
A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (77 mg, 0,2 mmol) in THF (2 mL) se agregó 3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (64,0 mg, 0,300 mmol), PS-PPh_3 (136 mg, 0,300 mmol) y DIAD (0,058 mL, 0,300 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 92 h. A esta mezcla de reacción se agregó más PS-PPh_3 (45,5 mg, 0,100 mmol) y DIAD (0,019 mL, 0,100 mmol) luego se agitó a TA durante 90 min. A la mezcla de reacción se agregó más PS-PPh_3 (136 mg, 0,300 mmol) y DIAD (0,058 mL, 0,300 mmol) luego se agitó a TA durante 35 min. La mezcla de reacción se filtró, concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio deseado 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((3-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Este intermedio se redisolvió en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (0,500 mL, 1,000 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se evaporó bajo vacío, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((3-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (62,1 mg, 0,113 mmol, 56,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 551 $(M + H)^+$, 1,07 (tiempo de retención).

Ejemplo 5

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

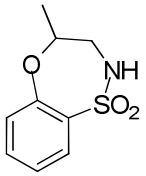


2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida



A la solución de 1-amino-2-propanol (0,386 mL, 5,00 mmol) en THF (10 mL) y agua (2,5 mL) se agregó K_2CO_3 (0,691 g, 5,00 mmol) y luego cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,662 mL, 5 mmol) lentamente. La mezcla resultante de reacción se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 + 2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, evaporó bajo vacío, para proporcionar el producto deseado 2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida (1,2272 g, 5,26 mmol, 105 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 234 $(M + H)^+$, 0,64 (tiempo de retención).

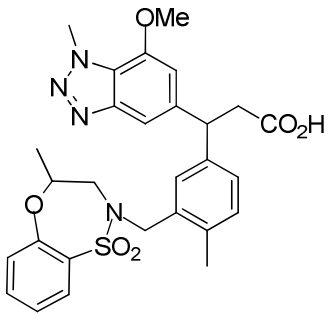
4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido



A la solución de 2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida (1,166 g, 5 mmol) en DMSO (20 mL) se le agregó KOt-Bu (1,683 g, 15,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL), se acidificó con Hcl (1 N) a pH ~6, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el producto deseado 4-metil-3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (0,9423 g, 4,42 mmol, 88 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 214 $(M + H)^+$, 0,61 (tiempo de retención).

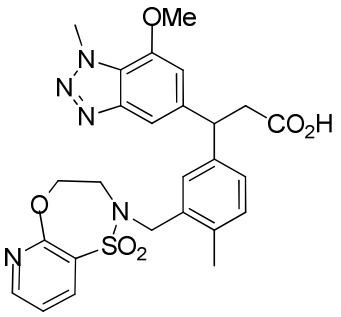
Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



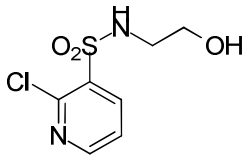
A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (77 mg, 0,2 mmol) in THF (2 mL) se agregó 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (64,0 mg, 0,300 mmol), PS-PPh_3 (136 mg, 0,300 mmol) y DIAD (0,058 mL, 0,300 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermedio deseado etil 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Este intermedio se redisolvió en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (0,500 mL, 1,000 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (66,9 mg, 0,121 mmol, 60,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 551 $(M + H)^+$, 1,00 (tiempo de retención).

Ejemplo 6

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

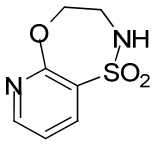


2-cloro-N-(2-hidroxietil)piridina-3-sulfonamida



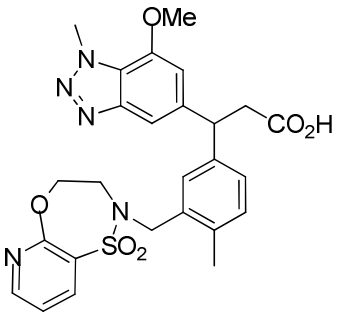
A la solución de etanolamina (0,121 mL, 2,000 mmol) en THF (2 mL) y agua (1 mL) se agregó K_2CO_3 (276 mg, 2,000 mmol) y luego cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (424 mg, 2 mmol) en THF (2 mL) lentamente. La mezcla resultante de reacción se agitó a TA durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (2 mL), se extrajo con EtOAc (4 + 2 x 2 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado 2-cloro-N-(2-hidroxietil)piridina-3-sulfonamida (458,4 mg, 1,937 mmol, 97 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 237 $(M + H)^+$, 0,47 (tiempo de retención).

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



A la solución de 2-cloro-N-(2-hidroxietil)piridina-3-sulfonamida (450 mg, 1,901 mmol) en DMSO (8 mL) se agregó KOt-Bu (640 mg, 5,70 mmol) luego se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL), se acidificó con HCl (1 N) a pH ~7, se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el producto deseado 3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (116,7 mg, 0,583 mmol, 30,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 201 $(M + H)^+$, 0,29 (tiempo de retención).

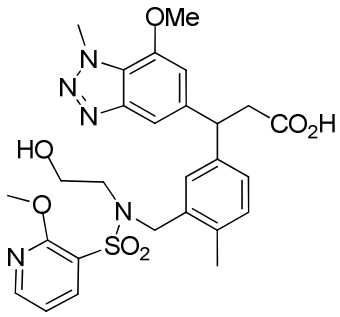
Ácido 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (0,120 g, 0,313 mmol) in THF (4 mL) se agregó 3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (0,094 g, 0,469 mmol), PS-$PPh_{3,4}$ (0,285 g, 0,626 mmol) y DIAD (0,122 mL, 0,626 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio deseado 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. Este intermedio se redisolvió en MeOH (4,00 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (0,782 mL, 1,565 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (28,2 mg, 0,052 mmol, 16,76 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 538 $(M + H)^+$, 0,87 (tiempo de retención).

Ejemplo 7

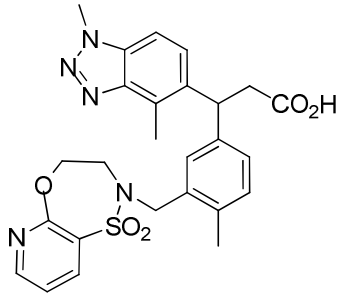
Ácido 3-(3-((N-(2-hidroxietil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



Se aisló ácido 3-(3-((N-(2-hidroxietil)-2-metoxipiridina-3-sulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico de la purificación de ácido 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (45,9 mg, 0,081 mmol, 25,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 570 $(M + H)^+$, 0,85 (tiempo de retención).

Ejemplo 8

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

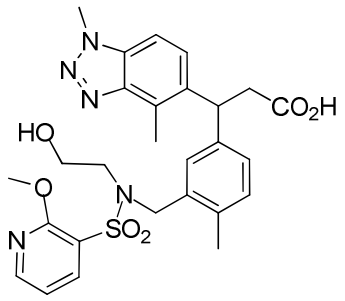


A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,055g, 0,150 mmol) en THF (2 mL) se agregó 3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (0,045 g, 0,225 mmol), PS-PPh_3 (0,136 g, 0,299 mmol) y DIAD (0,058 mL, 0,299 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, concentró a presión reducida, para proporcionar el intermedio deseado 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Este intermedio se redisolvió en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (0,374 mL, 0,748 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó con HPLC de fase inversa para

proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-pirido[2,3-d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (14,5 mg, 0,028 mmol, 18,57 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 522 (M + H)$^+$, 0,84 (tiempo de retención).

Ejemplo 9

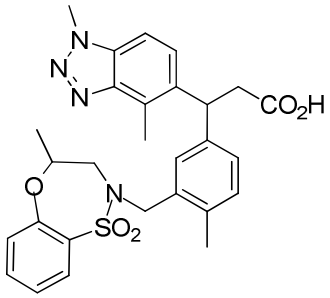
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((N-(2-hidroxietil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamido)metil)-4-metilfenil)propanoico



Se aisló ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((N-(2-hidroxietil)-2-metoxipiridina-3-sulfonamido)metil)-4-metilfenil)propanoico a partir de la purificación de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (34,0 mg, 0,061 mmol, 41,0 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 554 (M + H)$^+$, 0,82 (tiempo de retención).

Ejemplo 10

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

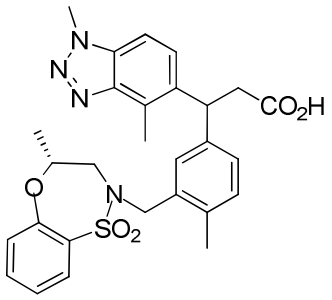


A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,055g, 0,150 mmol) en THF (2 mL) se agregó 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (0,048 g, 0,225 mmol), PS-PPh_3

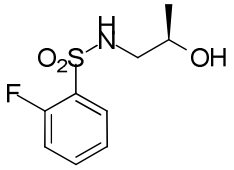
(0,136 g, 0,299 mmol) y DIAD (0,058 mL, 0,299 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio deseado 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Este intermedio se redisolvió en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (0,374 mL, 0,748 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (60,5 mg, 0,113 mmol, 76 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 535 $(M + H)^+$, 0,96 (tiempo de retención).

Ejemplo 11

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



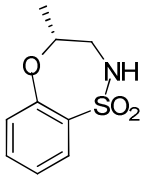
(R)-2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida



A la solución de (R)-1-amino-2-propanol (0,386 mL, 5,00 mmol) en THF (10 mL) y agua (2,5 mL) se agregó K_2CO_3 (0,691 g, 5,00 mmol) y luego cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,662 mL, 5 mmol) lentamente. La mezcla resultante de reacción se agitó a TA durante 66 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 + 2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, para proporcionar el producto

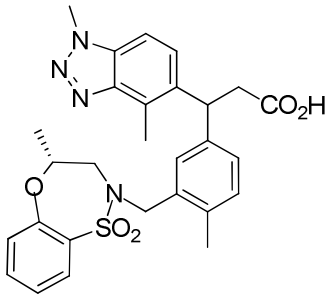
deseado (R)-2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida (1,2159 g, 5,21 mmol, 104 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 234 $(M + H)^+$, 0,65 (tiempo de retención).

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



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

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

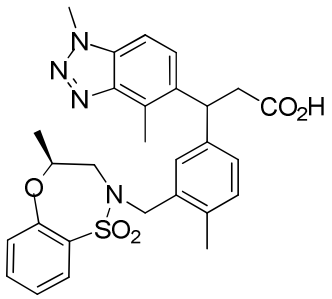


A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,272 mmol) en THF (4 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (87 mg, 0,408 mmol), PS-PPh_3 (247 mg, 0,544 mmol) y DIAD (0,106 mL, 0,544 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-

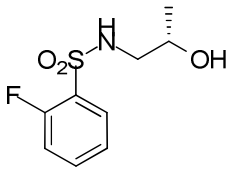
il)metil)fenil)propanoato de etilo. A este intermedio se agregó MeOH (4 mL) luego NaOH (2 N) (0,680 mL, 1,361 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (95,2 mg, 0,178 mmol, 65,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 535 $(M + H)^+$, 0,97 (tiempo de retención).

Ejemplo 12

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

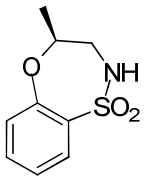


(S)-2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida



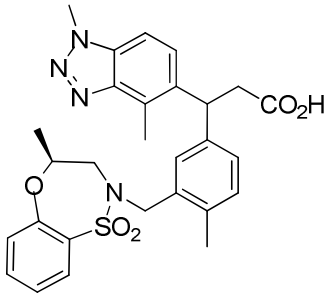
A la solución de (s)-1-amino-2-propanol (0,386 mL, 5,00 mmol) en THF (10 mL) y agua (2,5 mL) se agregó K_2CO_3 (0,691 g, 5,00 mmol) y luego cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,662 mL, 5 mmol) lentamente. La mezcla resultante de reacción se agitó a TA durante 21 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 + 2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado (S)-2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida (1,1981 g, 5,14 mmol, 103 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 234 $(M + H)^+$, 0,63 (tiempo de retención).

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



A la solución de (S)-2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida (1166 mg, 5 mmol) en DMSO (20 mL) se le agregó KOt-Bu (1683 mg, 15,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL), se acidificó con HCl (1 N) a pH ~6, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (911,2 mg, 4,27 mmol, 85 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 214 $(M + H)^+$, 0,71 (tiempo de retención).

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

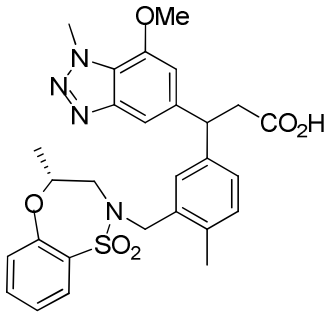


A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,272 mmol) en THF (4 mL) se agregó (S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (87 mg, 0,408 mmol), PS-PPh_3 (247 mg, 0,544 mmol) y DIAD (0,106 mL, 0,544 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. A este intermedio se agregó MeOH (4 mL) luego NaOH (2 N) (0,680 mL, 1,361 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para

proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (97,9 mg, 0,183 mmol, 67,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 535 $(M + H)^+$, 0,97 (tiempo de retención).

Ejemplo 13

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

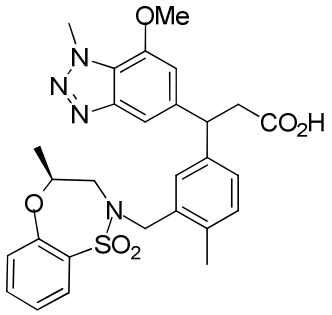


A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,261 mmol) in THF (4 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (83 mg, 0,391 mmol), PS-PPh_4 (237 mg, 0,522 mmol) y DIAD (0,101 mL, 0,522 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 25 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó en evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. A este intermedio se agregó MeOH (4 mL) luego NaOH (2 N) (0,652 mL, 1,304 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (58,1 mg, 0,106 mmol, 40,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 551 $(M + H)^+$, 0,98 (tiempo de retención).

Ejemplo 14

Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-

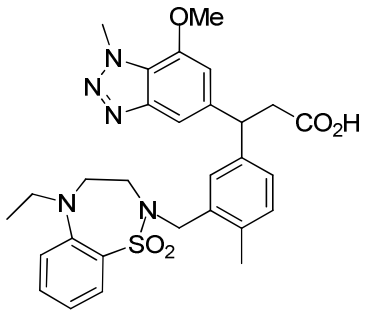
dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,261 mmol) in THF (4 mL) se agregó (S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (83 mg, 0,391 mmol), PS-PPh_4 (237 mg, 0,522 mmol) y DIAD (0,101 mL, 0,522 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 25 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó en evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. A este intermedio se agregó MeOH (4 mL) luego NaOH (2 N) (0,652 mL, 1,304 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (37,2 mg, 0,068 mmol, 25,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 551 $(M + H)^+$, 0,97 (tiempo de retención).

Ejemplo 15

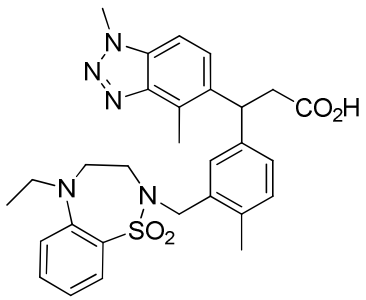
Ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



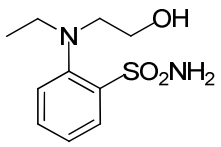
A la solución de 2-(etil(2-hidroxietil)amino)bencenosulfonamida (0,053 g, 0,215 mmol) en THF (2 mL) se agregó PS-PPh_3 0,196 g, 0,430 mmol) y DTBAD (0,099 g, 0,430 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 15 min. A esta mezcla de reacción luego se agregó 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (0,055g, 0,143 mmol) antes de agitarse a TA durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró, concentró para proporcionar el intermedio deseado 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. Este intermedio se redisolvió en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (0,359 mL, 0,717 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (29,9 mg, 0,053 mmol, 37,0 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 564 $(M + H)^+$, 1,04 (tiempo de retención).

Ejemplo 16

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

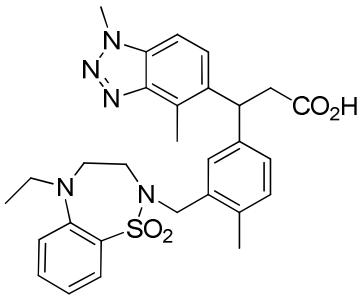


2-(etil(2-hidroxietil)amino)bencenosulfonamida



A la solución de 2-fluorobencenosulfonamida (1051 mg, 6 mmol) en 2-(etilamino)etanol (2,93 mL, 30,0 mmol) se calentó con irradiación por microondas a 130 °C durante 30 min, se calentó nuevamente con microondas a 130 °C durante 30 min (71-1), se calentó nuevamente con microondas a 150 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se agregó DMSO (2 mL) y agua (0,2 mL) luego se calentó con irradiación por microondas a 130 °C durante 2 h, se calentó nuevamente con microondas a 140 °C durante 1 h, se calentó nuevamente con microondas a 150 °C durante 1 h, se calentó nuevamente a 150 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó H_2O (30 mL), se ajustó el pH a ~5 con HCl (6 N luego 1 N), se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el producto deseado 2-(etil(2-hidroxietil)amino)bencenosulfonamida (923,0 mg, 3,78 mmol, 63,0 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 245 $(M + H)^+$, 0,94 (tiempo de retención).

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

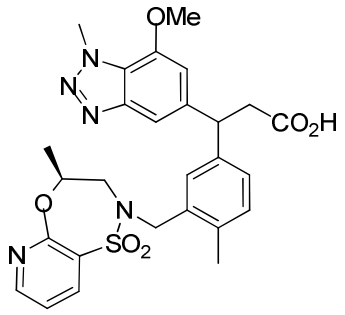


A la solución de 2-(etil(2-hidroxietil)amino)bencenosulfonamida (0,055 g, 0,225 mmol) en THF (2 mL) se agregó PS-PPh_3 (0,204 g, 0,449 mmol) y DTBAD (0,103 g, 0,449 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 40 min. A esta mezcla de reacción luego se agregó 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,055g, 0,150 mmol) antes de agitarse a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, concentró para proporcionar el intermedio deseado 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-

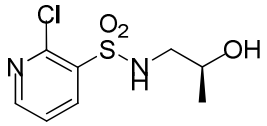
dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Este intermedio se redisolvió en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (0,374 mL, 0,748 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (20,4 mg, 0,037 mmol, 24,89 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 548 $(M + H)^+$, 1,00 (tiempo de retención).

Ejemplo 17

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

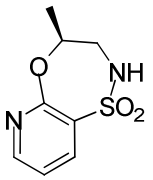


(S)-2-cloro-N-(2-hidroxipropil)piridina-3-sulfonamida



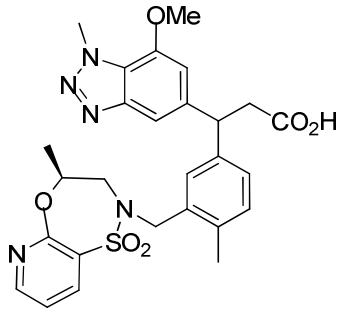
A la solución de (S)-1-aminopropan-2-ol (0,354 g, 4,72 mmol) en THF (10 mL) y agua (2,5 mL) se agregó K_2CO_3 (0,652 g, 4,72 mmol) y se agitó durante 5 min antes de agregarse cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (1,0 g, 4,72 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado (S)-2-cloro-N-(2-hidroxipropil)piridina-3-sulfonamida (1,1678 g, 4,66 mmol, 99 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 251 $(M + H)^+$, 0,48 (tiempo de retención).

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



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

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

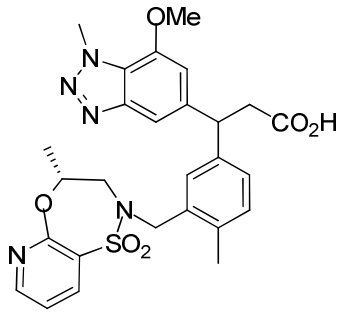


A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55 mg, 0,143 mmol) in THF (2 mL) se agregó (S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (46,1 mg, 0,215 mmol), PS-PPh_4 (130 mg, 0,287 mmol) y ADDP (72,4 mg, 0,287 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. A esta mezcla de reacción se agregó DIAD (0,056 mL, 0,287 mmol) entonces se agitó a TA durante 25 min. La mezcla de reacción se filtró, concentró para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Este intermedio se redisolvió en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (0,359 mL, 0,717 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 60 °C durante 30 min, se calentó nuevamente con microondas a 60 °C durante 30 min, se calentó

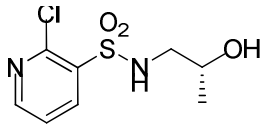
nuevamente con microondas a 80 °C durante 10 min, se calentó nuevamente con microondas a 90 °C durante 10 min. A esta mezcla de reacción se agregó más NaOH (1 N) (0,287 mL, 0,287 mmol) luego se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (36,6 mg, 0,066 mmol, 46,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 552 $(M + H)^+$, 0,89 (tiempo de retención).

Ejemplo 18

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

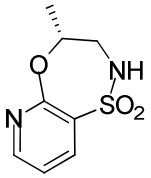


(R)-2-cloro-N-(2-hidroxipropil)piridina-3-sulfonamida



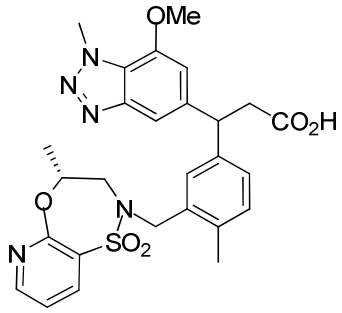
A la solución de (R)-1-aminopropan-2-ol (0,354 g, 4,72 mmol) en THF (10 mL) y agua (2,5 mL) se agregó K_2CO_3 (0,652 g, 4,72 mmol) y se agitó a TA durante 5 min antes de agregarse cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (1,0 g, 4,72 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado (R)-2-cloro-N-(2-hidroxipropil)piridina-3-sulfonamida (1,1486 g, 4,58 mmol, 97 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 251 $(M + H)^+$, 0,45 (tiempo de retención).

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



A la solución de (R)-2-cloro-N-(2-hidroxipropil)piridina-3-sulfonamida (1,15 g, 4,59 mmol) en DMSO (15 mL) se agregó KOt-Bu (1,544 g, 13,76 mmol) luego se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (25 mL), se acidificó con HCl (1 N) a pH ~7, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (607,5 mg, 2,84 mmol, 61,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 215 $(M + H)^+$, 0,44 (tiempo de retención).

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

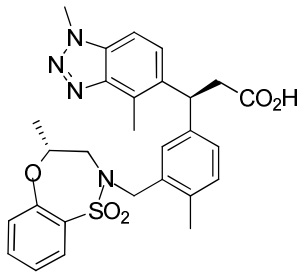


A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55 mg, 0,143 mmol) in THF (2 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (46,1 mg, 0,215 mmol), PS-PPh_4 (130 mg, 0,287 mmol) y DIAD (0,056 mL, 0,287 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró y concentró para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Este intermedio se redisolvió en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (0,359 mL, 0,717 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado

ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (42,4 mg, 0,077 mmol, 53,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 552 $(M + H)^+$, 0,89 (tiempo de retención).

Ejemplo 19

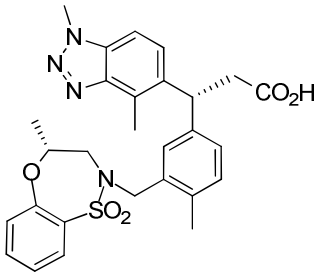
Ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (1,00 g, 1,777 mmol) en MeOH (40 mL) se agregó NaOH (3 N) (2,96 mL, 8,89 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH ~3 con HCl (1 N), se concentró a presión reducida, se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (812,3 mg, 1,519 mmol, 85 % de rendimiento). Este producto que es una mezcla diastereomérica se purificó además por purificación quiral SFC para proporcionar el compuesto del título (276,3 mg, 0,517 mmol, 29,1 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 535 $(M + H)^+$, 0,93 (tiempo de retención).

Ejemplo 20

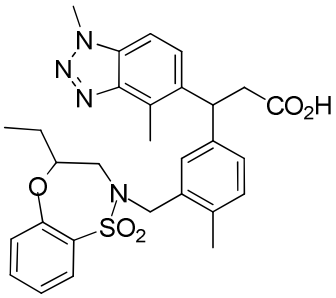
Ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



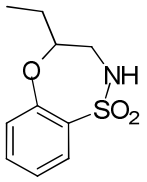
A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (1,00 g, 1,777 mmol) en MeOH (40 mL) se agregó NaOH (3 N) (2,96 mL, 8,89 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH ~3 con HCl (1 N), se concentró a presión reducida, se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (812,3 mg, 1,519 mmol, 85 % de rendimiento). Este producto que es una mezcla diastereomérica se purificó además por purificación quiral SFC para proporcionar el compuesto del título (286,2 mg, 0,535 mmol, 30,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 535 $(M + H)^+$, 0,94 (tiempo de retención).

Ejemplo 21

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

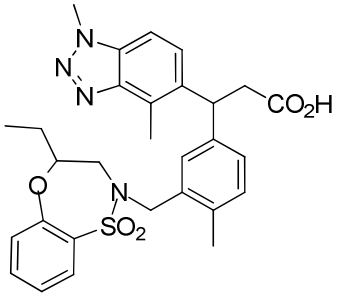


4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido



A la solución de 1-amino-2-butanol (0,446 g, 5,00 mmol) en THF (10 mL) y agua (2,5 mL) se agregó K_2CO_3 (0,691 g, 5,00 mmol) luego cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,662 mL, 5 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a TA durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 + 2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, para proporcionar el intermedio deseado 2-fluoro-N-(2-hidroxibutil)bencenosulfonamida (1,4313 g, 5,79 mmol, 116 % de rendimiento). Este intermedio se disolvió en DMSO (20 mL) y se agregó KOtBu (1,683 g, 15,00 mmol) a la solución resultante. La reacción resultante de reacción se agitó a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL), luego se agregó HCl (10 mL, 1 N), se extrajo con EtOAc (50 + 2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el producto deseado 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (1,1158 g, 4,91 mmol, 98 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 228 $(M + H)^+$, 0,69 (tiempo de retención).

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

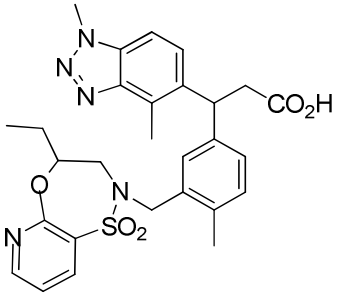


A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,136 mmol) en THF (2 mL) se agregó 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (46,4 mg, 0,204 mmol), PS-PPh_3 (124 mg, 0,272 mmol) y DIAD (0,053 mL, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para

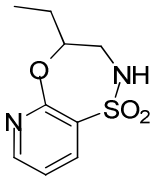
proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. A este intermedio se agregó MeOH (2 mL) luego NaOH (2 N) (0,340 mL, 0,680 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (45,6 mg, 0,083 mmol, 61,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 549 $(M + H)^+$, 0,99 (tiempo de retención).

Ejemplo 22

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



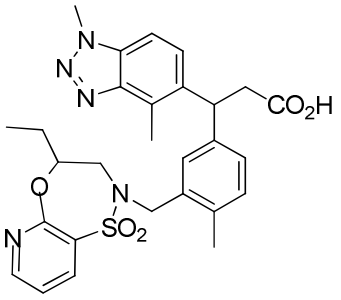
4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido



A la solución de 1-amino-2-butanol (0,446 g, 5,00 mmol) en THF (10 mL) y agua (2,5 mL) se agregó K_2CO_3 (0,691 g, 5,00 mmol) luego cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (1,060 g, 5,00 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a TA durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 + 2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, para proporcionar el intermedio deseado 2-cloro-N-(2-hidroxibutil)piridina-3-sulfonamida (1,6582 g, 6,26 mmol, 125 % de rendimiento). Este

intermedio se disolvió en DMSO (20 mL) y se agregó KOtBu (1,683 g, 15,00 mmol). La reacción resultante de reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL), se agregó HCl (10 mL, 1 N), se extrajo con EtOAc (50 + 2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el producto deseado 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (1,2522 g, 5,10 mmol, 102 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 229 $(M + H)^+$, 0,52 (tiempo de retención).

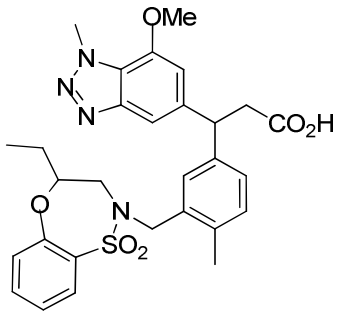
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,136 mmol) en THF (2 mL) se agregó 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (46,6 mg, 0,204 mmol), PS-PPh_3 (124 mg, 0,272 mmol) y DIAD (0,053 mL, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. A este intermedio se agregó MeOH (2 mL) luego NaOH (2 N) (0,340 mL, 0,680 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (41,0 mg, 0,075 mmol, 54,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 550 $(M + H)^+$, 0,89 (tiempo de retención).

Ejemplo 23

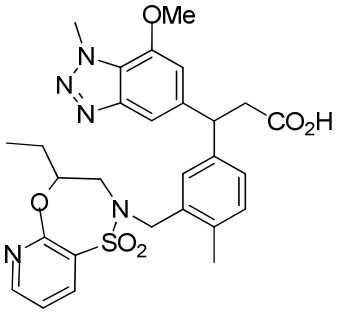
Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,130 mmol) in THF (2 mL) se agregó 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (44,5 mg, 0,196 mmol), PS-PPh_4 (119 mg, 0,261 mmol) y DIAD (0,051 mL, 0,261 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 70 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó en evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio deseado 3-(3-((-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. A este intermedio se agregó MeOH (2 mL) luego NaOH (2 N) (0,326 mL, 0,652 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (36,0 mg, 0,064 mmol, 48,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 565 $(M + H)^+$, 1,01 (tiempo de retención).

Ejemplo 24

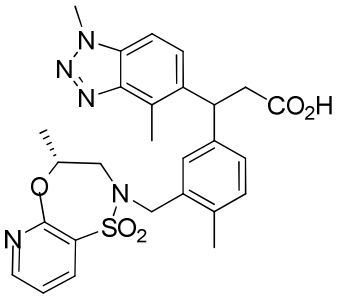
Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,130 mmol) in THF (2 mL) se agregó 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (44,6 mg, 0,196 mmol), PS-PPh_4 (119 mg, 0,261 mmol) y DIAD (0,051 mL, 0,261 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 70 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(3-((-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. A este intermedio se agregó MeOH (2 mL) luego NaOH (2 N) (0,326 mL, 0,652 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (37,5 mg, 0,066 mmol, 50,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 566 $(M + H)^+$, 0,91 (tiempo de retención).

Ejemplo 25

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

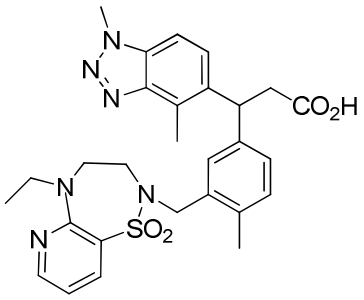


A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-

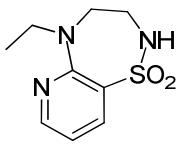
metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,136 mmol) en THF (2 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (43,7 mg, 0,204 mmol), PS-PPh_3 (170 mg, 0,272 mmol) y DIAD (0,053 mL, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 90 min. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Este intermedio se redisolvió en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (0,340 mL, 0,680 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (39,5 mg, 0,074 mmol, 54,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 536 $(M + H)^+$, 0,90 (tiempo de retención).

Ejemplo 26

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



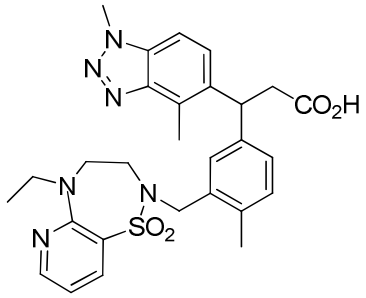
5-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 1,1-dióxido



A la solución de N-etil etilendiamina (0,790 mL, 7,50 mmol) en THF (25 mL) se agregó DIPEA (1,747 mL, 10,00 mmol) luego cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (1060 mg, 5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 90 min luego se calentó a 50 °C durante 17 d. La mezcla de reacción se filtró, lavó con THF (~10 mL). El

filtrado se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado 5-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 1,1-dióxido (331,5 mg, 1,459 mmol, 29,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 228 $(M + H)^+$, 0,53 (tiempo de retención).

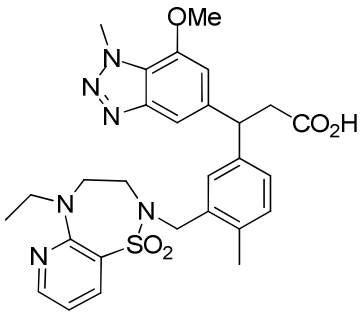
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,050 g, 0,136 mmol) en THF (2 mL) se agregó 5-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 1,1-dióxido (0,046 g, 0,204 mmol), PS-PPh_3 (0,170 g, 0,272 mmol) y luego DIAD (0,053 mL, 0,272 mmol). La reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó en evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. A este intermedio se agregó MeOH (2,000 mL) luego NaOH (2 N) (0,340 mL, 0,680 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (44,0 mg, 0,080 mmol, 58,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 549 $(M + H)^+$, 0,97 (tiempo de retención).

Ejemplo 27

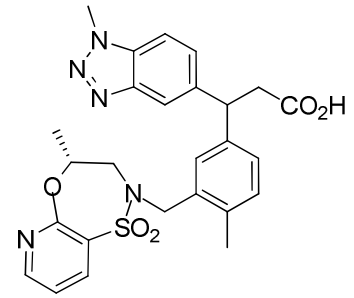
Ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (0,050 g, 0,130 mmol) in THF (2 mL) se agregó 5-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 1,1-dióxido (0,044 g, 0,196 mmol), PS-PPh_3 (0,163 g, 0,261 mmol) y luego DIAD (0,051 mL, 0,261 mmol). La reacción resultante se agitó a TA durante 701 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. A este intermedio se agregó MeOH (2,000 mL) luego NaOH (2 N) (0,326 mL, 0,652 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (57,4 mg, 0,102 mmol, 78 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 565 $(M + H)^+$, 1,00 (tiempo de retención).

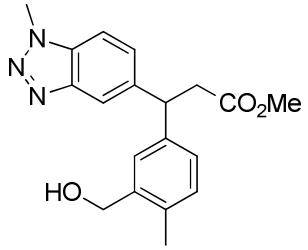
Ejemplo 28

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



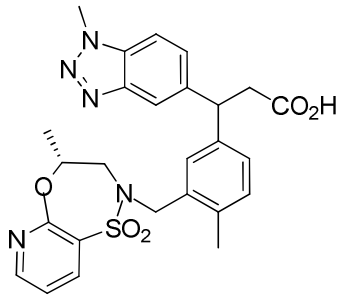
3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato

de metilo



A la solución de metil dietilfosfonoacetato (2,495 mL, 13,65 mmol) en THF (50 mL) se agregó KOtBu (1,532 g, 13,65 mmol) y se agitó a TA durante 10 min antes de agregar 1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehído (2,0 g, 12,41 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. A la mezcla de reacción se agregó H_2O (30 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, para proporcionar el intermedio deseado 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-metilo. A este intermedio se agregó 1,4-dioxano (90 mL) y agua (30 mL) luego ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (4,12 g, 24,82 mmol), TEA (5,19 mL, 37,2 mmol) y $[Rh(cod)Cl]_2$ (0,306 g, 0,620 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a 90 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 + 2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (3,2661 g, 9,62 mmol, 78 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 340 $(M + H)^+$, 0,77 (tiempo de retención).

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

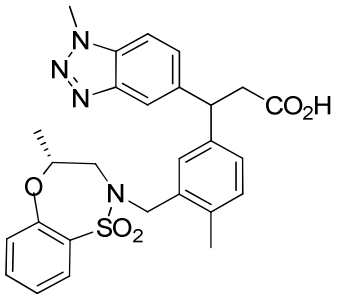


A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-

benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (50 mg, 0,147 mmol) in THF (2 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (47,3 mg, 0,221 mmol), PS-PPh_4 (134 mg, 0,295 mmol) y DIAD (0,057 mL, 0,295 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó en evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo. A este intermedio se agregó MeOH (2 mL) luego NaOH (2 N) (0,368 mL, 0,737 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (45,0 mg, 0,086 mmol, 58,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 522 $(M + H)^+$, 0,88 (tiempo de retención).

Ejemplo 29

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

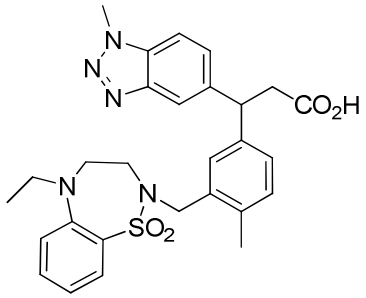


A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (50 mg, 0,147 mmol) in THF (2 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (47,1 mg, 0,221 mmol), PS-PPh_4 (134 mg, 0,295 mmol) y DIAD (0,057 mL, 0,295 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó en evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo. A este intermedio se agregó MeOH (2 mL) luego NaOH (2 N) (0,368 mL, 0,737 mmol). La

mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (51,7 mg, 0,099 mmol, 67,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 521 $(M + H)^+$, 0,97 (tiempo de retención).

Ejemplo 30

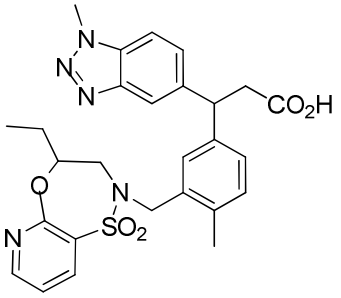
Ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



A la solución de 2-(etil(2-hidroxietil)amino)bencenosulfonamida (54,0 mg, 0,221 mmol) en THF (2 mL) se agregó PS-PPh_3 (276 mg, 0,442 mmol) y DIAD (0,086 g, 0,442 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 min. A esta mezcla de reacción luego se agregó 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (50 mg, 0,147 mmol) antes de agitarse a TA durante 90 min. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó en evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio deseado 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo. Este intermedio se redisolvió en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (0,368 mL, 0,737 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (54,1 mg, 0,101 mmol, 68,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 534 $(M + H)^+$, 1,00 (tiempo de retención).

Ejemplo 31

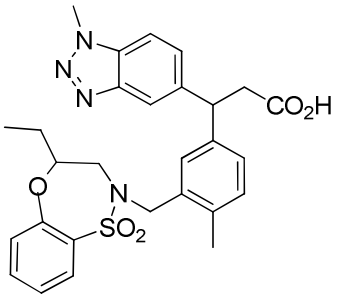
Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (50 mg, 0,147 mmol) in THF (2 mL) se agregó 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (50,4 mg, 0,221 mmol), PS-PPh_4 (134 mg, 0,295 mmol) y DIAD (0,057 mL, 0,295 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó en evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio deseado 3-(3-((-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo. A este intermedio se agregó MeOH (2 mL) luego NaOH (2 N) (0,368 mL, 0,737 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (50,1 mg, 0,094 mmol, 63,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 536 $(M + H)^+$, 0,91 (tiempo de retención).

Ejemplo 32

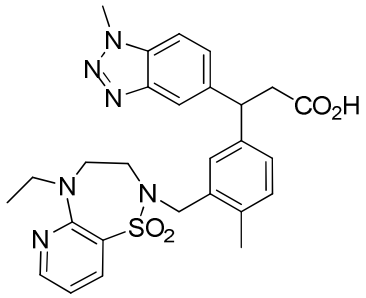
Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (50 mg, 0,147 mmol) in THF (2 mL) se agregó 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (50,2 mg, 0,221 mmol), PS-PPh_4 (134 mg, 0,295 mmol) y DIAD (0,057 mL, 0,295 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó en evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio deseado 3-(3-((-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo. A este intermedio se agregó MeOH (2 mL) luego NaOH (2 N) (0,368 mL, 0,737 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (60,9 mg, 0,114 mmol, 77 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 535 $(M + H)^+$, 1,02 (tiempo de retención).

Ejemplo 33

Ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico

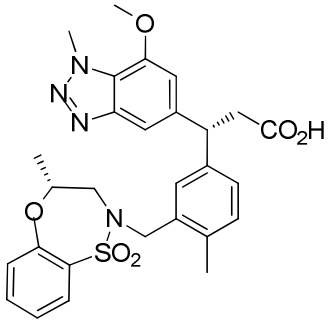


A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (0,050 g, 0,147 mmol) in THF (2 mL) se

agregó 5-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 1,1-dióxido (0,050 g, 0,221 mmol), PS-PPh_3 (0,184 g, 0,295 mmol) y luego DIAD (0,057 mL, 0,295 mmol). La reacción resultante se agitó a TA durante 701 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó en evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo. A este intermedio se agregó MeOH (2,000 mL) luego NaOH (2 N) (0,368 mL, 0,737 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (52,2 mg, 0,098 mmol, 66,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 535 $(M + H)^+$, 0,97 (tiempo de retención).

Ejemplo 34

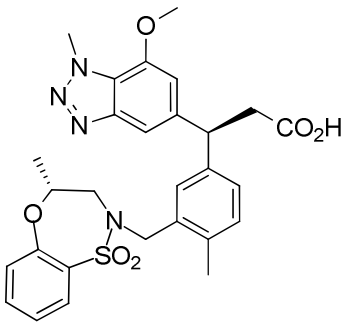
Ácido (3R)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (980 mg, 2,56 mmol) in THF (30 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (818 mg, 3,83 mmol), PS-PPh_4 (3195 mg, 5,11 mmol) y luego se agregó DIAD (0,994 mL, 5,11 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, se purificó con cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo

(1,2990 g, 2,245 mmol, 88 % de rendimiento). Este intermedio bruto se disolvió en MeOH (30,0 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (6,39 mL, 12,78 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a 80 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado ácido 3-(7-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (1,4075 g, 2,56 mmol, 100 % de rendimiento). El compuesto del título se obtuvo por purificación quiral SFC (400 mg, 0,726 mmol, 28,4 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 551 $(M + H)^+$, 1,02 (tiempo de retención).

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

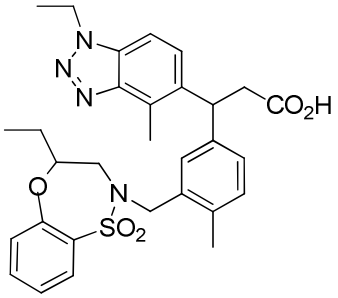


A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (980 mg, 2,56 mmol) in THF (30 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (818 mg, 3,83 mmol), PS-PPh_4 (3195 mg, 5,11 mmol) y luego se agregó DIAD (0,994 mL, 5,11 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, se purificó con cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (1,2990 g, 2,245 mmol, 88 % de rendimiento). Este intermedio bruto se disolvió en MeOH (30,0 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (6,39 mL, 12,78 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a 80 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La

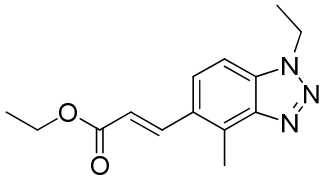
capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado ácido 3-(7-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (1,4075 g, 2,56 mmol, 100 % de rendimiento). El compuesto del título se obtuvo por purificación quiral SFC para proporcionar el producto puro enantiomérico deseado (367 mg, 0,667 mmol, 26,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 551 $(M + H)^+$, 1,02 (tiempo de retención).

Ejemplo 35

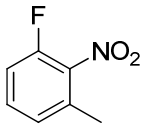
Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



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

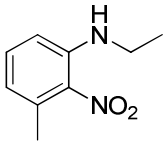


Fluoro-3-metil-2-nitrobenceno



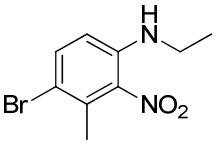
A una solución de 2-fluoro-6-metilanilina (8,5 g, 67,9 mmol) en DCE (150 mL), se agregó m-CPBA (58,6 g, 272 mmol) lentamente bajo nitrógeno a TA. Se agitó la mezcla de reacción a 70 ºC durante 4 h. Se agregó DCM (500 mL). Luego se lavó con 1N NaOH (200 mL x4). Las capas orgánicas combinadas se secaron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

N-etil-3-metil-2-nitroanilina



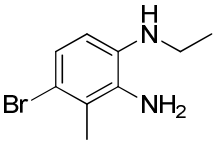
A una solución de 1-fluoro-3-metil-2-nitrobenceno (11,2 g, 72,2 mmol) en EtOH (80 mL), se agregó etanamina (80 mL, 911 mmol) lentamente bajo nitrógeno a TA. Se agitó la mezcla de reacción a 60 ºC durante 16 h. Se agregó agua (100 mL). Luego se extrajo con EtOAc (3x80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron bajo una corriente de nitrógeno a 50 °C. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc = 100:1) para dar 11,9 g (85%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 181,2 $(M+H)^+$, 1,81 (tiempo de retención).

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



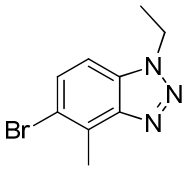
A una solución de N-etil-3-metil-2-nitroanilina (11,9 g, 66,0 mmol) en DMF (100 mL), se agregó gota a gota NBS (11,75 g, 66,0 mmol) en 100 mL de DMF. Luego la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se agregó 800 mL de agua. El sólido se filtró y secó para dar 16 g (78%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 2,02 $(M+H)^+$, 260,9 (tiempo de retención).

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



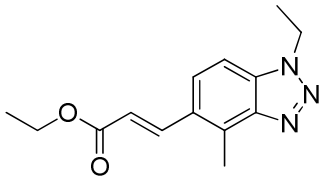
A 4-bromo-N-etil-3-metil-2-nitroanilina (16 g, 61,8 mmol) en AcOH (100 mL), se agregó zinc (12,11 g, 185 mmol) en pequeñas partes. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el sólido se lavó con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano: EtOAc = 10:1) para dar 4,0 g (16,96%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 231,0 $(M+H)^+$, 1,51 (tiempo de retención).

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



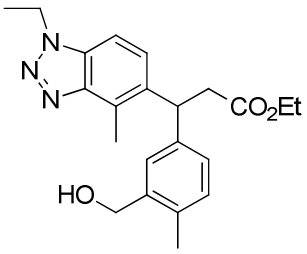
A H_2SO_4 (1,954 mL, 36,7 mmol) en agua (30 mL), se agregó 4-bromo-N1-etil-3-metilbenceno-1,2-diamina (4 g, 10,48 mmol). Entonces se agregó $NaNO_2$ (1,445 g, 20,95 mmol) en agua (20 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 16 h. Se agregó 200 mL de agua. El sólido se filtró. El sólido se disolvió en 500 mL de DCM, se lavó con NaCl acuoso (50 mL x 2), se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar 2,4 g (76%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 242,0 $(M+H)^+$, 1,80 (tiempo de retención).

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



A una solución de 5-bromo-1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (2,4 g, 7,00 mmol) en DMF (100 mL) se agregó tri-o-tolilfosfina (0,426 g, 1,399 mmol), acrilato de etilo (1,401 g, 13,99 mmol), y DIPEA (3,67 mL, 20,99 mmol). Se agregó luego $Pd(OAc)_2$ (0,157 g, 0,700 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano: EtOAc = 4:1) para dar 1,75 g (87%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 260,1 $(M+H)^+$, 1,75 (tiempo de retención).

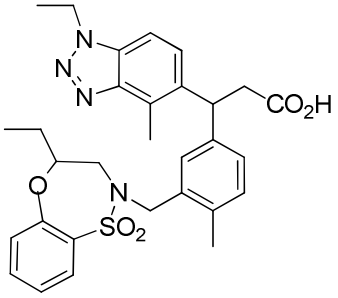
3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,86 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (10 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-

4-metilfenil)borónico (1,280 g, 7,71 mmol), Et_3N (1,613 mL, 11,57 mmol) y luego $[RhCl(cod)]_2$ (0,095 g, 0,193 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1,3764 g, 3,61 mmol, 94 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 382 $(M + H)^+$, 0,96 (tiempo de retención).

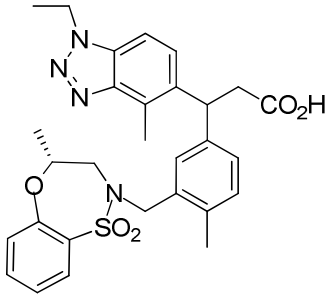
Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,131 mmol) en CH_3CN (2 mL) se agregó 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (44,7 mg, 0,197 mmol), PS-PPh_3 (164 mg, 0,262 mmol) y luego DIAD (0,051 mL, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción luego se filtró, se concentró a presión reducida, se volvió a disolver en THF (2,000 mL). A esta solución se agregó PS-PPh_3 (164 mg, 0,262 mmol), DIAD (0,051 mL, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 35 min. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó en evaporador de columna de vidrio, se volvió a disolver en MeOH (2,000 mL). A la solución se le agregó NaOH (2 N) (0,328 mL, 0,655 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 30 min, se calentó nuevamente con microondas a 80 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se agregó más H_2O (0,1 mL) luego se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se agregó más NaOH (1 N) (0,262 mL, 0,262 mmol) y luego se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (49,5 mg, 0,088 mmol, 67,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 563 $(M + H)^+$, 1,08 (tiempo de retención).

Ejemplo 36

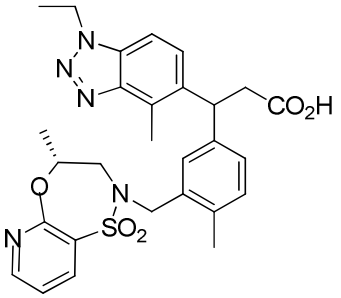
Ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,136 mmol) en THF (2 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (43,5 mg, 0,204 mmol), PS-PPh_3 (170 mg, 0,272 mmol) y DIAD (0,053 mL, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo. A este intermedio se agregó MeOH (2 mL) luego NaOH (2 N) (0,340 mL, 0,680 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (37,3 mg, 0,068 mmol, 50,0 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 549 $(M + H)^+$, 1,04 (tiempo de retención).

Ejemplo 37

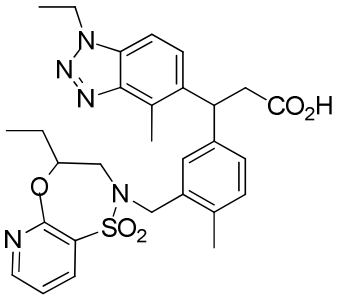
Ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,136 mmol) en THF (2 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (43,7 mg, 0,204 mmol), PS-PPh_3 (170 mg, 0,272 mmol) y DIAD (0,053 mL, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó en evaporador de columna de vidrio para proporcionar el intermedio bruto deseado 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo. A este intermedio se agregó MeOH (2 mL) luego NaOH (2 N) (0,340 mL, 0,680 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~3, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (34,2 mg, 0,062 mmol, 45,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 550 $(M + H)^+$, 0,95 (tiempo de retención).

Ejemplo 38

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

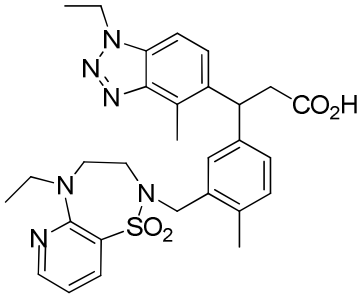


A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-

metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,131 mmol) en THF (2 mL) se agregó 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (44,9 mg, 0,197 mmol), PS-PPh_3 (164 mg, 0,262 mmol) y luego DIAD (0,051 mL, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó en evaporador de columna de vidrio, se volvió a disolver en MeOH (2,000 mL). A la solución se le agregó NaOH (2 N) (0,328 mL, 0,655 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (32,9 mg, 0,058 mmol, 44,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 564 $(M + H)^+$, 0,97 (tiempo de retención).

Ejemplo 39

Ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico

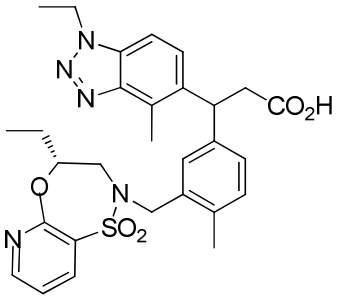


A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,131 mmol) en THF (2 mL) se agregó 5-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 1,1-dióxido (44,7 mg, 0,197 mmol), PS-PPh_3 (164 mg, 0,262 mmol) y luego DIAD (0,051 mL, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se volvió a disolver en MeOH (2,000 mL). A la solución se le agregó NaOH (2 N) (0,328 mL, 0,655 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (41,5 mg, 0,074 mmol, 56,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 563 $(M + H)^+$, 1,04 (tiempo de

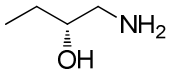
retención).

Ejemplo 40

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

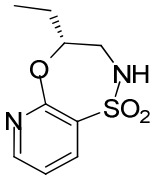


(R)-1-aminobutan-2-ol



A la solución de NH_4OH (~28% solución en H_2O) (36,3 mL, 261 mmol) se agregó (R)-2-etiloxirano (2,246 mL, 26,1 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (R)-1-aminobutan-2-ol (2,4880 g, 19,54 mmol, 74,9 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, cloROFORM-d) δppm 0,97 (t, J=7,53 Hz, 3 H) 1,42 - 1,53 (m, 2 H) 1,71 (br. s., 3 H) 2,47 - 2,59 (m, 1 H) 2,85 (dd, J=12,80, 3,26 Hz, 1 H) 3,39 - 3,49 (m, 1 H).

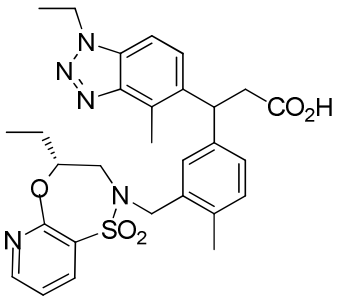
(R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido



A la solución de (R)-1-amino-2-butanol (468 mg, 5,25 mmol) en THF (10 mL) y agua (2,5 mL) se agregó K_2CO_3 (691 mg, 5,00 mmol) luego cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (1060 mg, 5 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 + 2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, para proporcionar el intermedio deseado 2-cloro-N-(2-hidroxibutil)piridina-3-sulfonamida. Este intermedio se disolvió en DMSO (20 mL) y se agregó KOtBu (1683 mg, 15,00 mmol). La reacción resultante de reacción se agitó a 80

°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL), luego se agregó HCl (10 mL, 1 N), se extrajo con EtOAc (50 + 2 x 25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (250 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (443,0 mg, 1,941 mmol, 38,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 229 $(M + H)^+$, 0,58 (tiempo de retención).

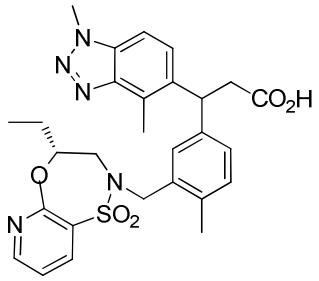
Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,131 mmol) en THF (2 mL) se agregó (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (44,9 mg, 0,197 mmol), PS-PPh_3 (164 mg, 0,262 mmol) y luego DIAD (0,051 mL, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó en evaporador de columna de vidrio, se volvió a disolver en MeOH (2,000 mL). A la solución se le agregó NaOH (2 N) (0,328 mL, 0,655 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido (((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (29,4 mg, 0,052 mmol, 39,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 564 $(M + H)^+$, 0,98 (tiempo de retención).

Ejemplo 41

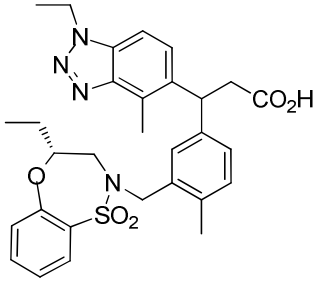
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



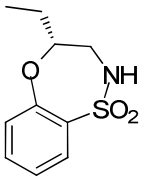
A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,136 mmol) en THF (2 mL) se agregó (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (46,6 mg, 0,204 mmol), PS-PPh_3 (170 mg, 0,272 mmol) y luego DIAD (0,053 mL, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se volvió a disolver en MeOH (2,000 mL). A la solución se le agregó NaOH (2 N) (0,340 mL, 0,680 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (3 N) hasta pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (30,8 mg, 0,056 mmol, 41,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 550 $(M + H)^+$, 0,95 (tiempo de retención).

Ejemplo 42

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



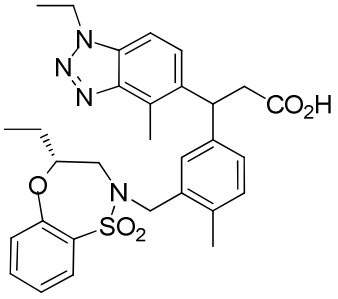
(R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido



A la solución de (R)-1-amino-2-butanol (579 mg, 6,50 mmol) en THF (10 mL) y

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

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

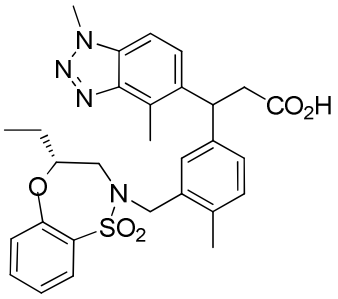


A la solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,131 mmol) en THF (2 mL) se agregó (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (44,7 mg, 0,197 mmol), PS-PPh_3 (164 mg, 0,262 mmol) y luego DIAD (0,051 mL, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó en evaporador de columna de vidrio, se volvió a disolver en MeOH (2,000 mL). A la solución se le agregó NaOH (2 N) (0,328 mL, 0,655 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido (((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-

benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (42,3 mg, 0,075 mmol, 57,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 563 $(M + H)^+$, 1,09 (tiempo de retención).

Ejemplo 43

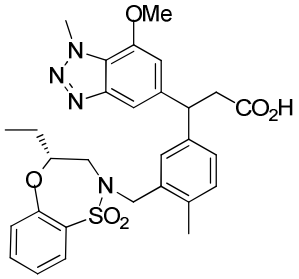
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



A la solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,272 mmol) en THF (4 mL) se agregó (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (87 mg, 0,408 mmol), PS-PPh3 (247 mg, 0,544 mmol) y luego DIAD (0,106 mL, 0,544 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó en evaporador de columna de vidrio, se volvió a disolver en MeOH (2,000 mL). A la solución se le agregó NaOH (2 N) (0,340 mL, 0,680 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl (3 N) hasta pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (30,6 mg, 0,056 mmol, 41,0 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 549 $(M + H)^+$, 1,05 (tiempo de retención).

Ejemplo 44

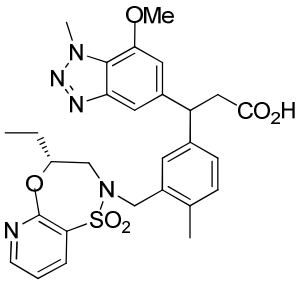
Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,130 mmol) in THF (2 mL) se agregó (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (44,5 mg, 0,196 mmol), PS-PPh_4 (163 mg, 0,261 mmol) y luego DIAD (0,051 mL, 0,261 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se volvió a disolver en MeOH (2,000 mL). A la solución se le agregó NaOH (2 N) (0,326 mL, 0,652 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (35,4 mg, 0,063 mmol, 48,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 565 $(M + H)^+$, 1,07 (tiempo de retención).

Ejemplo 45

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

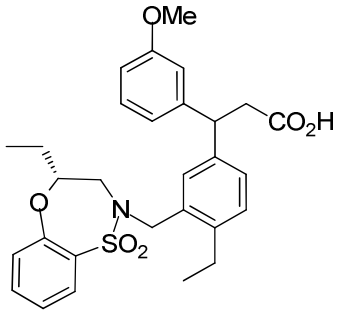


A la solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,130 mmol) in THF (2 mL) se agregó (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (44,6 mg, 0,196 mmol), PS-PPh_4 (163 mg, 0,261 mmol) y luego DIAD (0,051 mL, 0,261 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se volvió a disolver en MeOH (2,000 mL). A la solución se le agregó

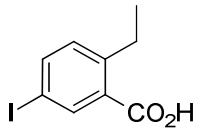
NaOH (2 N) (0,326 mL, 0,652 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH ~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (23,8 mg, 0,042 mmol, 32,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 566 $(M + H)^+$, 0,97 (tiempo de retención).

Ejemplo 46

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

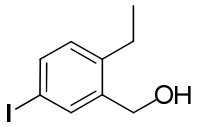


Ácido 2-etil-5-yodobenzoico



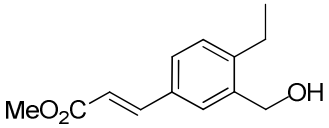
Se molió $NaIO_4$ (5,56 g, 26,0 mmol) y I2 (4,31 g, 17,00 mmol) juntos y luego se agregó AcOH (37,2 mL, 650 mmol) y Ac_2O (18,87 mL, 200 mmol). A esta mezcla luego se agregó lentamente H_2SO_4 (conc.) (18,66 mL, 350 mmol) en baño de agua helada para mantener la temperatura por debajo de 5 °C mientras se agrega. Se agregó ácido 2-etilbenzoico (7,51 g, 50 mmol) a la mezcla de reacción anterior (molido). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 19 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (150/150 g) y se agitó a TA durante 30 min antes de filtrarse, se lavó con H_2O (2 x 30 mL), para proporcionar ácido 2-etil-5-yodobenzoico (14,7552 g, 53,4 mmol, 107 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 277 $(M + H)^+$, 0,95 (tiempo de retención).

(2-etil-5-yodofenil)metanol



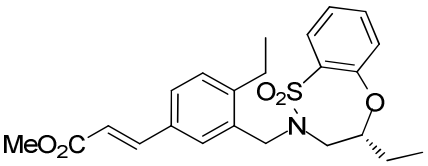
A ácido 2-etil-5-yodobenzoico (2,76 g, 10 mmol) se agregó lentamente BH_3•THF (1,0 M in THF) (20,00 mL, 20,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 130 min. La mezcla de reacción luego se calentó a 60 °C durante 105 min. A la mezcla de reacción se agregó más BH_3•THF (1,0 M en THF) (0,430 g, 5,00 mmol) luego se calentó a 60 °C durante otros 140 min. A la reacción se agregó más BH_3•THF (1,0 M en THF) (0,430 g, 5,00 mmol) luego se calentó a 60 °C durante otras 16 h. La mezcla de reacción se inactivó agregando $NaHCO_3$ (20 mL, sat. ac.) lentamente luego se agregó H_2O (20 mL) y extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el producto deseado (2-etil-5-yodofenil)metanol (1,6081 g, 6,14 mmol, 61,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 245 $(M - OH)^+$, 0,92 (tiempo de retención).

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



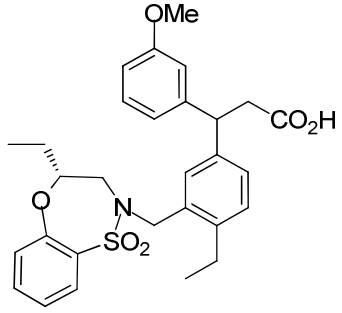
A la solución de (2-etil-5-yodofenil)metanol (1,337 g, 5,1 mmol) en DMF (20 mL) se agregó acrilato de metilo (2,311 mL, 25,5 mmol), DIPEA (2,227 mL, 12,75 mmol), Pd(OAc)2 (0,114 g, 0,510 mmol) y tri-o-tolilfosfina (0,310 g, 1,020 mmol). Luego la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 130 °C en una atmósfera de N2 durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el producto deseado 3-(4-etil-3-(hidroximetil)fenil)acrilato de (E)-metilo (1,0220 g, 4,64 mmol, 91 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 221 $(M + H)^+$, 0,87 (tiempo de retención).

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



A la solución de 3-(4-etil-3-(hidroximetil)fenil)acrilato de (E)-metilo (0,441 g, 2 mmol) en THF (40 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,591 g, 2,60 mmol), PS-PPh3 (1,875 g, 3,00 mmol) luego DIAD (0,583 mL, 3,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado 3-(4-etil-3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (1,0258 g, 2,388 mmol, 119 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 430 $(M + H)^+$, 1,25 (tiempo de retención).

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

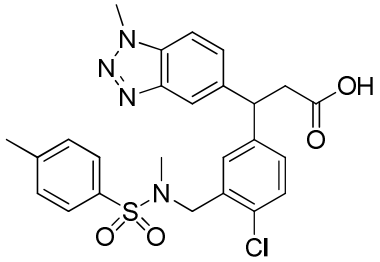


A la solución de 1) 3-(4-etil-3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (64,4 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó ácido (3-metoxifenil)borónico (34,2 mg, 0,225 mmol), Et3N (0,063 mL, 0,450 mmol) y [RhCl(cod)]2 (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 3 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró para proporcionar el intermedio bruto 3-(4-etil-3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metoxifenil)propanoato de etilo. Este intermedio se redisolvió en MeOH (2 mL) luego se agregó NaOH (2 N) (0,375 mL, 0,750 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación por microondas a 60 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) a pH 4~5, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-etil-3-(((R)-4-etil-1,1-

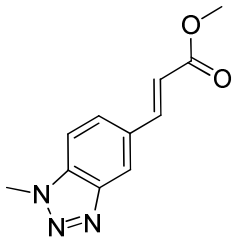
dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metoxifenil)propanoico (24,8 mg, 0,047 mmol, 31,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 524 (M + H)$^+$, 1,20 (tiempo de retención).

Ejemplo 47

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

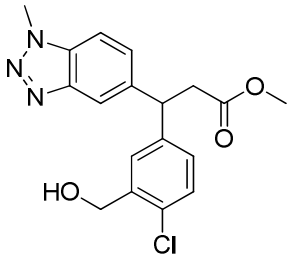


3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-metilo



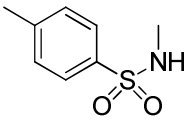
A una suspensión de KOt-Bu (108 mg, 0,96 mmol) en THF (4 mL) agitada a 0 °C se agregó 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (0,18 mL, 1,12 mmol) en THF (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Luego se agregó en una porción 1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehído (100 mg, 0,62 mmol). La suspensión se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de NH_4Cl y se diluyó con agua. Se formó un precipitado que se filtró y secó para dar 105 mg (78%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 218,0 (M+H)+, 0,68 min (tiempo de retención)

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



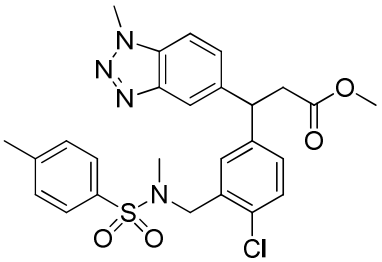
A una suspensión de (2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (500 mg, 1,86 mmol), 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-metilo (640 mg, 2,95 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (92 mg, 0,19 mmol) en agua (8 mL) y 1,4-dioxano (1,5 mL) con agitación a temp ambiente se agregó Et_3N (0,5 mL, 3,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 2 h y luego a TA durante 17 h. La reacción se diluyó con agua y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$,después se filtró. El filtrado se adsorbió en isolute y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 98 mg (15%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 360,0 (M+H)+, 0,81min (tiempo de retención)

N,4-dimetilbencenosulfonamida



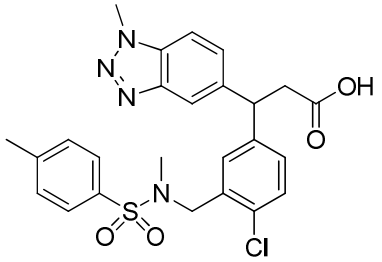
Se agregó metilamina (2,0 M en THF) (10,0 mL, 19,93 mmol) a una solución de de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonil (1,9 g, 9,97 mmol) en diclorometano (15 mL) a 0 °C, tiempo durante el cual se formó un precipitado. La suspensión se agitó durante 2 h, luego el sólido blanco se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2,14 g de producto bruto como sólido blanco. Luego el producto bruto se disolvió en EtOAc y se lavó por 15 % solución de $NaHCO_3$ y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$ y se filtró luego concentró a presión reducida para dar 1,82 g (99%) del producto del título. LC-MS *m/z* 185,9 (M+H)+, 0,65 min (tiempo de retención)

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



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (113 mg, 0,31 mmol), N,4-dimetilbencenosulfonamida (87 mg, 0,47 mmol) y ADDP (238 mg, 0,94 mmol) bajo nitrógeno en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfino (0,23 mL, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, tiempo durante el cual se generó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante 19 h. La mayor parte del solvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera (2 x 20 mL) y se secó con $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar 312 mg del producto bruto. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 171 mg (87%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 527,3 (M+H)+, 1,16 min (tiempo de retención)

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

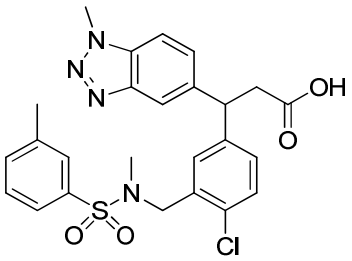


A una solución de 3-(4-cloro-3-((N,4-dimetilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (171 mg, 0,32 mmol) en MeOH (15 mL) y THF (1 mL) agitada a TA se agregó a una solución de de LiOH (16 mL, 16,00 mmol) en agua (16 mL). La solución se tornó una solución y luego se diluyó con MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h 10 min. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2 con solución de 1 N HCl y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 174 mg de producto bruto. El producto bruto se disolvió en DMSO (1 mL), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 µm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparativa), con elución a 20 mL/min con una

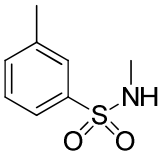
ejecución de gradiente lineal de 10% de CH3CN/H2O (0,1% de TFA) a 90% de CH3CN/H2O (0,1% de TFA) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron bajo una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando 25 mg del compuesto del título. LC-MS *m/z* 513,3 (M+H)+, 1,04 min (tiempo de retención) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,94 (s, 1 H); 7,74 (d, *J*=8,03 Hz, 2 H); 7,43 - 7,49 (m, 2 H); 7,34 - 7,40 (m, 3 H); 7,26 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H); 7,08 (dd, *J*=8,28, 2,01 Hz, 1 H); 4,72 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H); 4,29 (s, 2 H); 4,28 (s, 3 H) 3,08 - 3,23 (m, 2 H); 2,63 (s, 3 H); 2,47 (s, 3 H).

Ejemplo 48

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

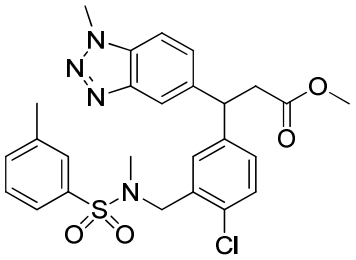


N,3-dimetilbencenosulfonamida



Se agregó metilamina (2,0 M en THF) (10,0 mL, 19,93 mmol) a una solución de de cloruro de 3-metilbenceno-1-sulfonil (1,45 mL, 9,97 mmol) en diclorometano (15 mL) a 0 °C, tiempo durante el cual se formó un precipitado. La suspensión se agitó durante 2 h, entonces el sólido blanco se filtró y el filtrado se lavó con 10% de solución $NaHCO_3$ y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$ entonces se concentró a presión reducida para dar 1,63 g (89%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 185,9 (M+H)+, 0,63 min (tiempo de retención)

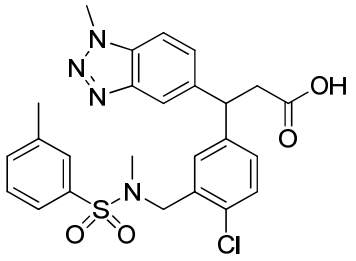
3-(4-cloro-3-((N,3-dimetilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (101 mg, 0,28 mmol), N,3-dimetilbencenosulfonamida (78 mg, 0,42 mmol) y ADDP (212 mg, 0,84 mmol) protegida por nitrógeno en THF (5 mL) agitada a 0 °C se agregó tributilfosfino (0,20 mL, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 24 min, tiempo durante el cual se generó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante otras 19 h. La mayor parte del solvente se removió a presión reducida, luego se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera (2 x 20 mL), y se secó por $MgSO_4$. La mezcla se filtró, se adsorbió en isolute y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Combiflash, 12 g), eluyendo a 30 mL/min con un gradiente desde 100% hexanos a 70% EtOAc/hexanos durante 30 min. Las fracciones que contienen producto se combinaron y concentraron para dar 130 mg (11%) del compuesto del título.

LC-MS *m/z* 527,4 (M+H)+, 1,16 min (tiempo de retención)

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

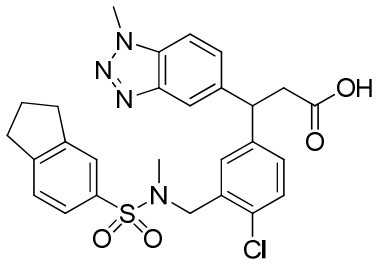


A una solución de 3-(4-cloro-3-((N,3-dimetilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (130 mg, 0,25 mmol) en MeOH (15 mL) y THF (1 mL) agitada a TA se agregó a una solución de de LiOH (16 mL, 16,00 mmol) en agua (16 mL). La solución se tornó una solución y se diluyó con MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h 13 min. La mayor parte de MeOH se retiró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó por agua, se extrajo por EtOAc (2

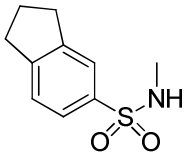
x 20 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 con solución 1N HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre $MgSO_4$, filtraron y concentraron para dar 21 mg de producto bruto. El producto bruto se disolvió en DMSO (1 mL), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 µm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparativa), con elución a 20 mL/min con una ejecución de gradiente lineal de 10% de CH3CN/H2O (0,1% de TFA) a 90% de CH3CN/H2O (0,1% de TFA) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron bajo una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando 18 mg (14%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 513,3 (M+H)+, 1,05 min (tiempo de retención) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7,94 (s, 1 H); 7,63 - 7,70 (m, 2 H); 7,43 - 7,51 (m, 4 H); 7,35 - 7,40 (m, 1 H); 7,27 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H); 7,09 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H); 4,73 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H); 4,32 (s, 2 H); 4,29 (s, 3 H); 3,16 (t, *J*=7,91 Hz, 2 H); 2,66 (s, 3 H); 2,48 (s, 3 H).

Ejemplo 49

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



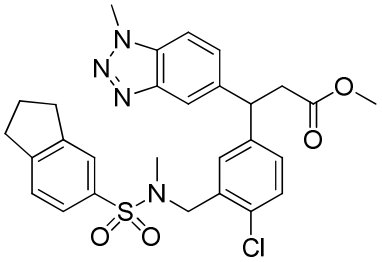
N-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida



Se agregó metilamina (2,0 M en THF) (2,5 mL, 2,2 mmol) a una solución de de cloruro de 2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonilo (500 mg, 2,31 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0 °C, tiempo durante el cual se formó un precipitado. La suspensión se agitó durante 2 h, luego el sólido blanco se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 535 mg de producto bruto. El producto bruto se disolvió en EtOAc y se lavó por 15% solución de $NaHCO_3$ y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 285 mg (59%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 212,0

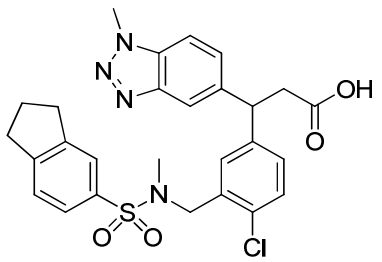
(M+H)+, 0,79 min (tiempo de retención)

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



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (111 mg, 0,31 mmol), N-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida (123 mg, 0,58 mmol) y ADDP (156 mg, 0,61 mmol) bajo nitrógeno en THF (5 mL) agitada a 0 °C se agregó tributilfosfino (0,15 mL, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, tiempo durante el cual se generó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante 89 h. La mayor parte del solvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera y se secó con $MgSO_4$. La mezcla se filtró, y el filtrado se adsorbió en isolute y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Combiflash, 12 g), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente desde 100% hexanos a 80% EtOAc/hexanos durante 35 min. Las fracciones que contienen producto se combinaron y concentraron para dar 65 mg (22%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 553,2 (M+H)+, 1,23 min (tiempo de retención)

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

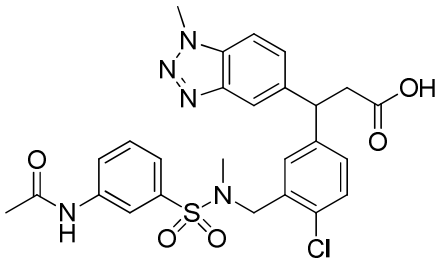


A una solución de 3-(4-cloro-3-((N-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (65 mg, 0,12 mmol) en MeOH (5 mL) agitada a TA se agregó a una solución de de LiOH (10

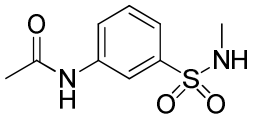
mL, 10,00 mmol). La solución se tornó una solución y luego se diluyó con MeOH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mayor parte de MeOH se retiró a presión reducida. Luego la solución se diluyó por agua, se extrajo por Et_2O (12 x 10 mL) hasta que LCMS mostró que la mayor parte del subproducto se retiró de la capa acuosa. El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 con solución 1N HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre $MgSO_4$, filtraron y concentraron para dar 51 mg de producto bruto. El producto bruto se disolvió en DMSO (1 mL), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 µm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparativa), con elución a 20 mL/min con una ejecución de gradiente lineal de 10% de CH3CN/H2O (0,1% de TFA) a 90% de CH3CN/H2O (0,1% de TFA) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron bajo una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando 40 mg (62%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 539,3 (M+H)+, 1,10 min (tiempo de retención) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7,95 (s, 1 H); 7,69 (s, 1 H); 7,63 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H); 7,45 - 7,51 (m, 2 H); 7,36 - 7,43 (m, 2 H); 7,24 - 7,31 (m, 2 H); 7,08 (dd, *J*=8,28, 1,76 Hz, 1 H); 4,73 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H); 4,30 (br. s., 2 H); 4,29 (s, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 2 H); 3,01 (t, *J*=6,78 Hz, 4 H); 2,65 (s, 3 H); 2,13 - 2,23 (m, 2 H).

Ejemplo 50

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



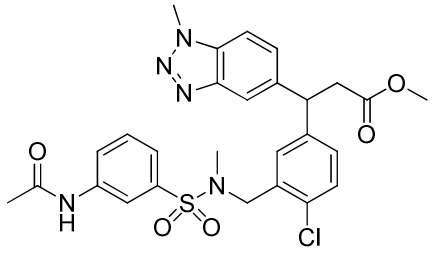
N-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida



Se agregó metilamina (2,0 M en THF) (2,5 mL, 5 mmol) a una solución de cloruro de 3-acetamidobenceno-1-sulfonilo (500 mg, 2,14 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0 °C.

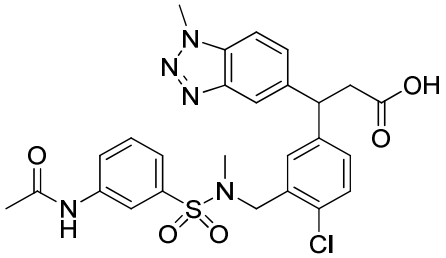
La solución se agitó durante 2 h. Todo el solvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc. Se lavó la solución con agua, se secó mediante $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 256 mg (52%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 229,0 (M+H)+, 0,46 min (tiempo de retención)

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



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (285 mg, 0,79 mmol), N-(3-(N.metilsulfamoil)fenil)acetamida (256mg, 1,12 mmol) y ADDP (400 mg, 1,58 mmol) bajo nitrógeno en THF (7 mL) agitada a 0 °C se agregó tributilfosfino (0,4 mL, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, tiempo durante el cual se generó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante otras 21 h. La mayor parte del solvente se removió a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera (2 x 20 mL), y se secó por $MgSO_4$. La mezcla se filtró, y el filtrado se adsorbió en isolute y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (Combiflash, 12 g), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente desde 100% hexanos a 70% EtOAc/hexanos durante 35 min. Las fracciones que contienen producto se combinaron y concentraron para dar 592 mg (63%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 570,1 (M+H)+, 0,96 min (tiempo de retención)

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

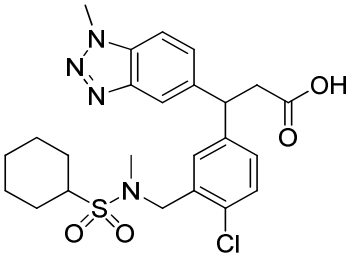


A una solución de 3-(3-((3-acetamido-N-metilfenilsulfonamido)metil)-4-clorofenil)-

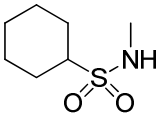
3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (592 mg, 0,50 mmol) en MeOH (15 mL) agitada a TA se agregó a una solución de de LiOH (20 mL, 20,00 mmol). La solución se tornó una solución y se diluyó con MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mayor parte de MeOH se retiró a presión reducida. Luego la mezcla se diluyó con agua, se extrajo por Et_2O (12 x 15 mL) hasta que la mayor parte del subproducto (*m/z* 219 y 235) se retiró de la capa acuosa según se determina por LCMS.. El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 con solución 1N HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre $MgSO_4$, filtraron y concentraron para dar 172 mg de producto bruto. El producto bruto se disolvió en DMSO (1 mL), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 µm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparativa), con elución a 20 mL/min con una ejecución de gradiente lineal de 10% de CH3CN/H2O (0,1% de TFA) a 90% de CH3CN/H2O (0,1% de TFA) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron bajo una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando 136 mg (49%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 556,5 (M+H)+, 0,89 min (tiempo de retención) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 8,34 (s, 1 H); 8,04 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H); 7,87 (s, 2 H); 7,44 - 7,62 (m, 3 H); 7,34 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H); 7,07 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H); 4,68 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H); 4,39 (s, 2 H); 4,30 (s, 3 H); 3,06 - 3,19 (m, 2 H); 2,71 (s, 3 H); 2,24 (s, 3 H).

Ejemplo 51

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



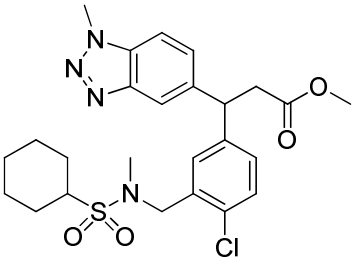
N-metilciclohexanosulfonamida



Se agregó metilamina (2,0 M en THF) (2,5 mL, 5 mmol) a una solución de cloruro

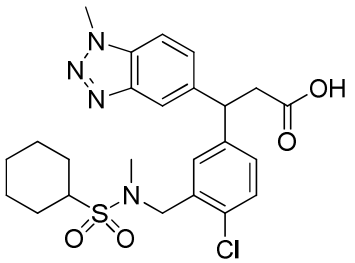
de ciclohexanosulfonilo (0,40 mL, 2,46 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0 °C. La solución se agitó durante 20 h. La mezcla se diluyó por DCM y se lavó por 10% de solución $NaHCO_3$ y salmuera, la capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 380 mg (87%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 177,9 (M+H)+, 0,57 min (tiempo de retención)

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



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (137 mg, 0,38 mmol), N-meticiclohexanosulfonamida (183 mg, 1,03 mmol) y ADDP (207 mg, 0,82 mmol) bajo nitrógeno en THF (5 mL) agitada a 0 °C se agregó tributilfosfino (0,2 mL, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, tiempo durante el cual se generó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante 66 h. La mayor parte del solvente se removió a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera y se secó por $MgSO_4$. La mezcla se filtró, y el filtrado se adsorbió en isolute y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Combiflash, 12 g), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente desde 100% hexanos a 80% EtOAc/hexanos durante 35 min. Las fracciones que contienen producto se combinaron y concentraron para dar 82 mg (42%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 519,1 (M+H)+, 1,16 min (tiempo de retención)

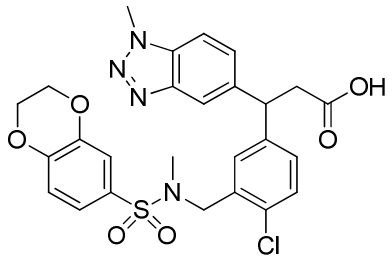
Ácido 3-(4-cloro-3-((N-metilciclohexanosulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



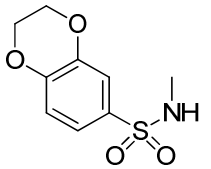
A una solución de 3-(4-cloro-3-((N-metilciclohexanosulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (82 mg, 0,15 mmol) en MeOH (4 mL) agitada a TA se agregó a una solución de de LiOH (10 mL, 10,00 mmol). La solución se tornó una solución y luego se diluyó con MeOH (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h 40 min. La mayor parte de MeOH se retiró a presión reducida. El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 con solución 1N HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre $MgSO_4$, filtraron y el filtrado se concentró para dar 93 mg de producto bruto. El producto bruto se disolvió en DMSO (4 mL), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 µm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparativa), con elución a 20 mL/min con una ejecución de gradiente lineal de 10% de CH3CN/H2O (0,1% de TFA) a 90% de CH3CN/H2O (0,1% de TFA) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron bajo una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando 55 mg (69%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 505,1 (M+H)+, 1,06 min (tiempo de retención) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7,95 (s, 1 H); 7,51 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H); 7,42 - 7,47 (m, 1 H); 7,35 - 7,40 (m, 1 H); 7,26 - 7,31 (m, 1 H); 7,08 (dd, *J*=8,28, 2,01 Hz, 1 H); 4,74 (t, *J*=7,91 Hz, 1 H); 4,50 (s, 2 H); 4,26 (s, 3 H); 3,10 - 3,24 (m, 2 H); 2,99 (tt, *J*=12,02, 3,29 Hz, 1 H); 2,81 (s, 3 H); 2,14 (d, *J*=11,80 Hz, 2 H); 1,90 (d, *J*=11,29 Hz, 2 H); 1,72 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H); 1,52 - 1,65 (m, 2 H); 1,17 - 1,35 (m, 3 H).

Ejemplo 52

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

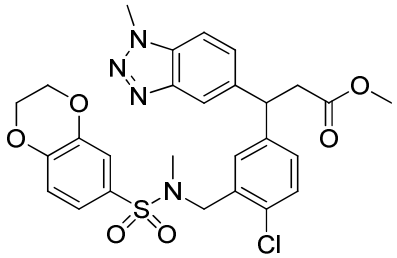


N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonamida



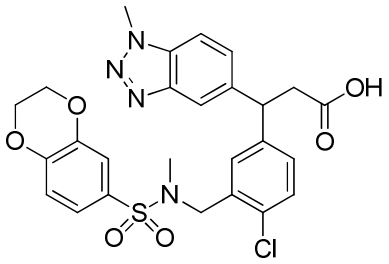
Se agregó metilamina (2,0 M en THF) (2,5 mL, 5 mmol) a una solución de cloruro 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonilo (500 mg, 1,92 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0 °C. La solución se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó por DCM y se lavó por 10% de solución $NaHCO_3$ y salmuera, la capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 436 mg del producto bruto. Este se adsorbió en isolute y se purificó por combiflash (12 g), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente desde 100% hexanos a 80% EtOAc/hexanos durante 35 min. Las fracciones que contienen producto se combinaron y concentraron para dar 403 mg (85%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 229,9 (M+H)+, 0,60 min (tiempo de retención)

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



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (106 mg, 0,30 mmol), N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxano-6-sulfonamida (136 mg, 0,59 mmol) y ADDP (158mg, 0,62 mmol) bajo nitrógeno en THF (5 mL) agitada a 0 °C se agregó tributilfosfino (0,2 mL, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, tiempo durante el cual se formó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante 63 h. La mayor parte del solvente se removió a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera (2 x 15 mL), y se secó por $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se adsorbió en isolute y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Combiflash, 12 g), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente desde 100% hexanos a 80% EtOAc/hexanos durante 40 min. Las fracciones que contienen producto se combinaron y concentraron para dar 45 mg (27%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 571,1 (M+H)+, 1,11 min (tiempo de retención)

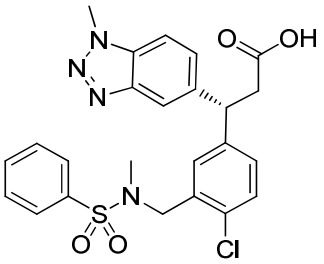
Ácido 3-(4-cloro-3-((N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



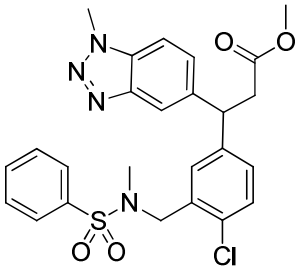
A una solución de 3-(4-cloro-3-((N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,2]dioxano-6-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (45 mg, 0,08 mmol) en MeOH (5 mL) agitada a temp ambiente se agregó a una solución de de LiOH (5 mL, 5,00 mmol). La solución se tornó una solución y luego se diluyó con MeOH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h 40 min. La mayor parte de MeOH se retiró a presión reducida. Se agregó agua para diluir la solución y luego se extrajo con Et_2O (4 x 15 mL) hasta que LCMS mostró que los subproductos (*m/z:219 y 235*) se retiraron de la capa acuosa. Entonces el pH de la capa acuosa se ajustó a 2 con solución 1N HCl y se diluyó con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre $MgSO_4$, filtraron y el filtrado se concentró para dar 32 mg de producto bruto. El producto bruto se disolvió en DMSO (3 mL), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 µm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparativa), con elución a 20 mL/min con una ejecución de gradiente lineal de 10% de CH3CN/H2O (0,1% de TFA) a 90% de CH3CN/H2O (0,1% de TFA) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron bajo una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando 16 mg (37%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 557,1 (M+H)+, 1,01 min (tiempo de retención) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7,98 (s, 1 H); 7,46 - 7,52 (m, 2 H); 7,33 - 7,42 (m, 3 H); 7,26 (s, 1 H); 7,08 (dd, *J*=8,28, 2,01 Hz, 1 H); 7,02 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H); 4,74 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H); 4,32 - 4,39 (m, 4 H); 4,31 (s, 5 H); 3,11 - 3,25 (m, 2 H); 2,66 (s, 3 H).

Ejemplo 53

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



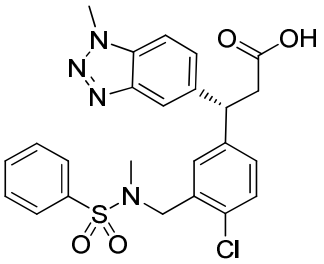
3-(4-cloro-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (R)-metilo



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (0,485 g, 1,348 mmol), N-metilbencenosulfonamida (0,243 g, 1,419 mmol) y ADDP (0,715 g, 2,83 mmol) en THF (18 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfino (0,75 mL, 3,04 mmol). Al agregarse el color cambió de anaranjado profundo a amarillo más claro. El baño helado se retiró y la solución se dejó agitar a TA durante 15 h, tiempo durante el cual se formó un precipitado. El sobrenadante se retiró y la solución se diluyó con acetona y EtOAc y se lavó con agua (2x), salmuera (1x), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró para dar 1,427 g de un aceite amarillo. Este se adsorbió en isolute y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 0,522 g de un sólido blanco.

Este se sometió a resolución SFC HPLC quiral para dar 0,106 g de 3-(4-cloro-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (R)-metilo como un sólido blanco. LC-MS *m/z* 513,2 $(M+H)^+$, 515,2 $(M+H+2)^+$, 1,07 min (tiempo de retención).

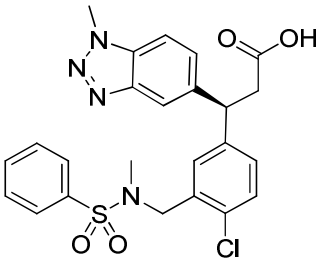
Ácido (3R)-3-{4-cloro-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico



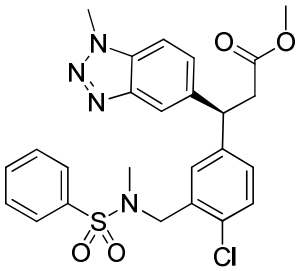
A una solución de (R)-3-(4-cloro-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (0,177 g, 0,345 mmol) en MeOH (15 mL) agitada a TA se agregó una solución de 1M LiOH (16 mL, 16,00 mmol). Después de la adición, se agregó MeOH (10 mL). La suspensión resultante se mantuvo a TA. Después de 1 h 20 mins la mezcla de reacción se acidificó a pH 1-2 y la solución se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (2x), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró para dar 0,148 g de un sólido de amarillo claro. Este material se disolvió en cloroformo y se concentró (3x) para dar 0,137 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS *m/z* 499,4 $(M+H)^+$, 501,4 $(M+H+2)^+$, 1,03 min (tiempo de retención).

Ejemplo 54

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

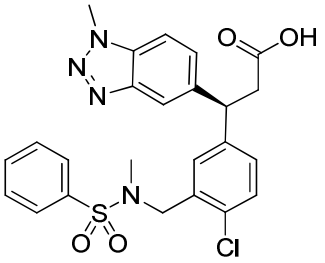


3-(4-cloro-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-metilo



Resolución quiral SFC HPLC de 3-(4-cloro-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil) fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo proporcionó 0,113 g de 3-(4-cloro-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-metilo como un sólido blanco. LC-MS *m/z* 513,2 $(M+H)^+$, 515,2 $(M+H+2)^+$, 1,08 min (tiempo de retención).

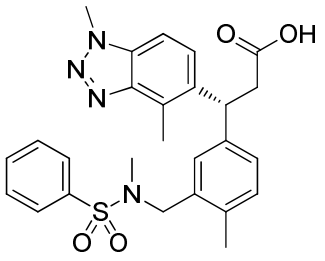
Ácido (3S)-3-{4-cloro-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico



A una solución de (S)-3-(4-cloro-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (0,180 g, 0,351 mmol) en MeOH (15 mL) agitada a TA se agregó una solución de 1M LiOH (16 mL, 16,00 mmol). La suspensión resultante se diluyó con MeOH (10 mL). Después de 1 h 20 mins la TA a mezcla de reacción se acidificó a pH 1-2 y la solución se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (2x), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró para dar 0,156 g de un sólido de amarillo claro. Este material se disolvió en cloroformo y se concentró (3x) para dar 0,141 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS *m/z* 499,4 $(M+H)^+$, 501,4 $(M+H+2)^+$, 1,03 min (tiempo de retención).

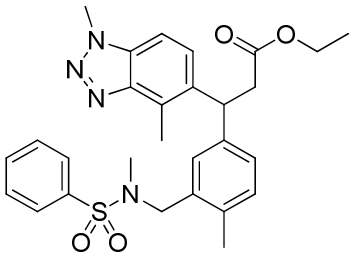
Ejemplo 55

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



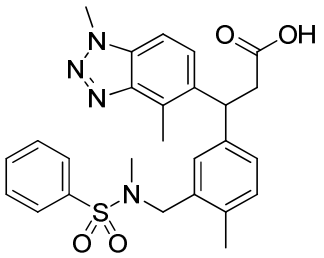
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-

metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,5 g, 1,361 mmol), N-metilbencenosulfonamida (0,238 g, 1,390 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,689 g, 2,73 mmol) in THF (15 mL) a 0 °C se agregó tri-n-butilfosfina (0,7 mL, 2,84 mmol). Después de la adición el baño helado se retiró y la agitación continuó a TA. Después de 16 h la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y acetona y se adsorbió en isolute purificado por cromatografía en gel de sílice para dar 0,578 g de un sólido blanco. LC-MS *m/z* 521,4 (M+H)+, 1,16 min (tiempo de retención)

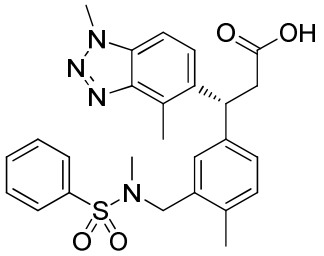
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,178 mmol) en MeOH (2 mL) a TA se agregó una solución 1M LiOH (50 mL, 50,0 mmol). La suspensión resultante se diluyó con MeOH (50,0 mL) para dar una solución casi homogénea.. La mezcla resultante se dejó agitar a TA. Después de 1 h 15 min la mezcla se acidificó a pH 1-2 y se diluyó con EtOAc. La solución se extrajo con agua y la fase orgánica se lavó con salmuera (1x), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 0,587 g de un sólido blanco. Esto se absorbió en EtOAc y se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$. Se extrajo la fase acuosa además con EtOAc luego se acidificó a pH 1-2 con HCl 6N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró

para dar 0,513 g de sólido blanco. Esto se sometió a resolución quiral SFC HPLC sin purificación adicional.

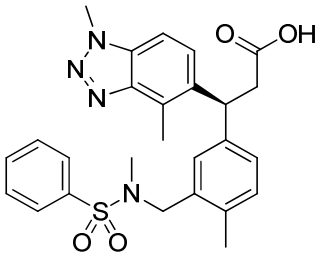
Ácido (3R)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico



El compuesto del título se obtuvo por resolución quiral SFC de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico para dar 0,156 g como un sólido blancuzco. LC-MS *m/z* 493,4 (M+H)+, 0,98 min (tiempo de retención)

Ejemplo 56

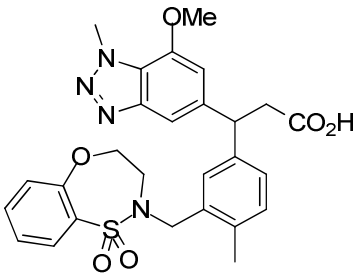
Ácido (3S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico



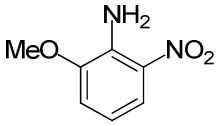
El compuesto del título se obtuvo por resolución quiral SFC de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico para dar 0,156 g como un sólido blancuzco. LC-MS *m/z* 493,4 (M+H)+, 0,98 min (tiempo de retención)

Ejemplo 57

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

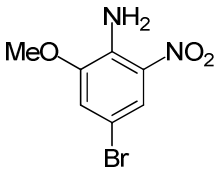


2-metoxi-6-nitroanilina



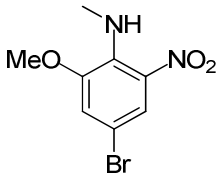
A una solución de 2-amino-3-nitrofenol (2,55 g, 16,55 mmol) disuelta en DMF (35 mL) se le agregó carbonato de potasio (2,52 g, 18,20 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min antes de agregar MeI (1,138 mL, 18,20 mmol) y la reacción se dejó agitar a TA durante 2 h. Se agregó agua (75 mL) para inactivar la reacción y el producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua para dar 2,26 g de 2-metoxi-6-nitroanilina (81 %). LC-MS *m/z* 168,9 $(M+H)^+$, 0,74 (tiempo de retención)

4-bromo-2-metoxi-6-nitroanilina



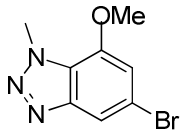
A una solución de 2-metoxi-6-nitroanilina (2,26 g, 13,44 mmol) disuelta en AcOH (50 mL) se agregó NaOAc (1,654 g, 20,16 mmol) y bromo (0,762 mL, 14,78 mmol) y las mezclas se agitaron a TA durante 30 min. Se agregó agua (75 mL) para inactivar la reacción y el producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre vacío para dar 2,78 g de 4-bromo-2-metoxi-6-nitroanilina (84 %). LC-MS *m/z* 246,9/248,9 $(M+H)^+$, 0,93 (tiempo de retención).

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



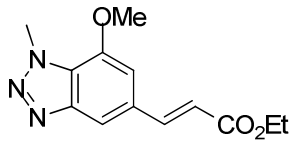
A una solución de 4-bromo-2-metoxi-6-nitroanilina (2,76 g, 11,17 mmol) disuelta en DMF (50 mL), se agregó NaH (300 mg, 12,50 mmol) lentamente a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Luego se agregó yoduro de metilo (0,768 mL, 12,29 mmol). Se agregó agua (60 mL) para inactivar la reacción y el producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre vacío para dar 2,82 g de 4-bromo-2-metoxi-N-metil-6-nitroanilina (97 %). LC-MS *m/z* 260,9/263 $(M+H)^+$, 1,03 (tiempo de retención).

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



A una solución de 4-bromo-2-metoxi-N-metil-6-nitroanilina (2,82 g, 10,80 mmol) disuelta en AcOH glacial (100 mL, 1747 mmol) se agregó zinc (4,94 g, 76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, 30 min. Se agregó zinc (150 mg, 2,294 mmol) a la mezcla y la solución se dejó agitar hasta que el color anaranjado desapareció (alrededor de 30min). La mezcla se filtró y el sólido se lavó copiosamente con EtOAc, luego el filtrado se concentró para obtener el compuesto de diamina. El producto bruto se disolvió en H_2SO_4 (10%) (50 mL, 10,80 mmol), se agregó $NaNO_2$ (0,745 g, 10,80 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, 45 min. Se agregó agua (100 mL) para inactivar la reacción y el producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 1,28 g de 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (49 %). LC-MS *m/z* 241,9/243,9 $(M+H)^+$, 0,83 (tiempo de retención).

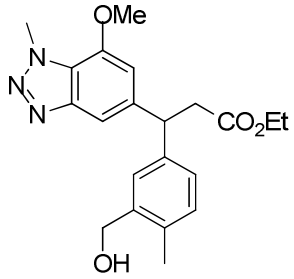
3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (974 mg,

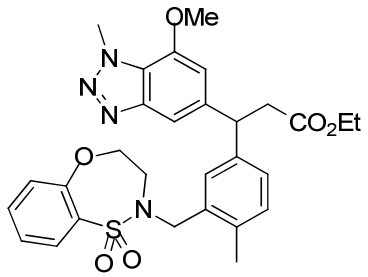
4,02 mmol) disuelta en DMF (15 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (2,108 mL, 12,07 mmol), acrilato de etilo (4,29 mL, 40,2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (271 mg, 1,207 mmol) y tri-o-tolilfosfino (980 mg, 3,22 mmol) y la mezcla de reacción se puso en un microondas a 150 °C durante 2 h. Se agregó agua (50 mL) para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa luego se extrajo con EtOAc dos veces y la capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, se concentró y luego purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 820 mg de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (78 %). LC-MS *m/z* 262 $(M+H)^+$, 0,90 (tiempo de retención).

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



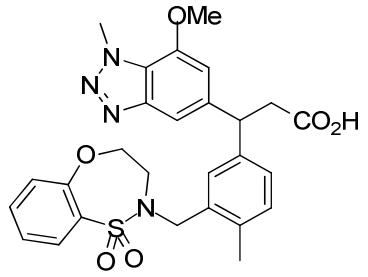
A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (790 mg, 3,02 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (502 mg, 0,907 mmol), ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (1506 mg, 9,07 mmol) y Et_3N (0,969 mL, 6,95 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 45 min. La mezcla se disolvió en agua (25 mL) y EtOAc (25 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces y la capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, se filtró, concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 560 mg de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (48 %). LC-MS *m/z* 384,1 $(M+H)^+$, 0,91 (tiempo de retención).

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



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (483 mg, 1,260 mmol) disuelta en THF seco (15 mL) se agregó 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (376 mg, 1,889 mmol), (E)-1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (636 mg, 2,52 mmol) y tributilfosfina (0,622 mL, 2,52 mmol) a 0 °C. El baño helado se retiró una vez que la adición se terminó y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h. La solución se disolvió en EtOAc y acetona (50/50 20 mL), se adsorbió en isolute y el solvente se retiró. La mezcla luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 365 mg de 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (51 %). LC-MS *m/z* 565,4 $(M+H)^+$, 1,15 (tiempo de retención).

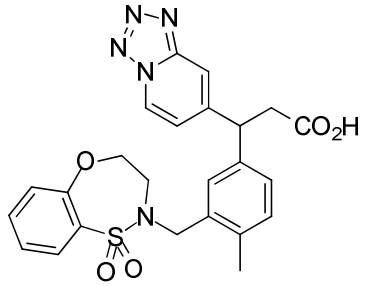
Ácido 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



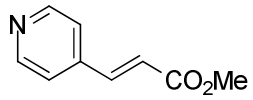
A una solución de 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (365 mg, 0,646 mmol) disuelta en MeOH (20 mL) se agregó NaOH (1N) (1,293 mL, 1,293 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La solución se acidificó con HCl 1N hasta que pH ~ 2-3, y la mezcla se filtró para dar ácido 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (311 mg, 0,580 mmol, 90 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 537,4 $(M+H)^+$, 0,98 (tiempo de retención).

Ejemplo 58

Ácido 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazolo[1,5-a]piridin-7-il)propanoico

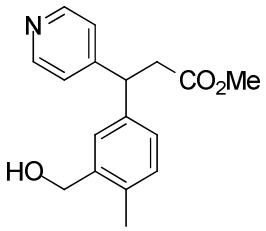


3-(piridin-4-il)acrilato de (E)-metilo



A una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de metilo (2,033 mL, 11,20 mmol) disuelta en THF seco (10 mL) se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (1,257 g, 11,20 mmol) disuelta en THF seco (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 25 min. Luego, isonicotinaldehído (0,880 mL, 9,34 mmol) disuelto en THF seco (10 mL) se agregó a la mezcla agitada a TA durante 1 h. Se agregó solución saturada de NH_4Cl (60 mL) a la solución y luego EtOAc; las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces y la capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, se filtró y el solvente se retiró para dar 1,511 g de 3-(piridin-4-il)acrilato de (E)-metilo (99 %). LC-MS *m/z* 163,9 $(M+H)^+$, 0,41 (tiempo de retención).

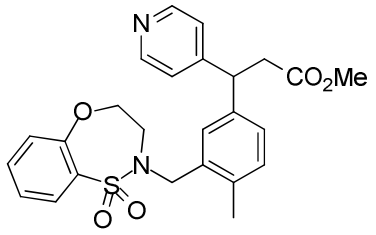
3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(piridin-4-il)propanoato de metilo



A una solución de 3-(piridin-4-il)acrilato de (E)-metilo (511 mg, 3,13 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (6 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (780 mg, 4,70 mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (173 mg, 0,313 mmol) y TEA (0,873

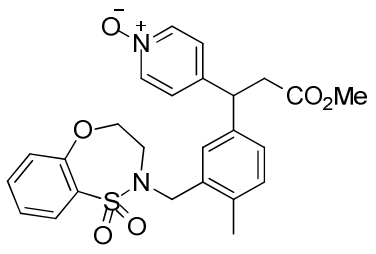
mL, 6,26 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. Se agregó agua (10 mL) para inactivar la reacción y se agregó EtOAc; las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces y la capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, se filtró, concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 360 mg de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(piridin-4-il)propanoato de metilo (13 %) LC-MS *m/z* 286,1 $(M+H)^+$, 0,54 (tiempo de retención).

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



A una solución agitada de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(piridin-4-il)propanoato de metilo (360 mg, 1,262 mmol) disuelta en THF seco (7 mL) enfriada a 0 °C se agregó 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (264 mg, 1,325 mmol), DIAD (0,491 mL, 2,52 mmol) y PS-PPh_3 (1,15 g, 2,52 mmol). El baño helado se retiró una vez terminada la adición, y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se filtró, concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 430 mg de 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(piridin-4-il)propanoato de metilo (73 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 467,2 $(M+H)^+$, 0,79 (tiempo de retención).

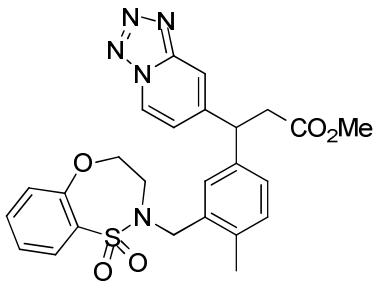
4-(1-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-metoxi-3-oxopropil)piridina 1-óxido



A una solución de 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(piridin-4-il)propanoato de metilo (430 mg, 0,922 mmol) disuelta en MeOH (10 mL) se agregó monoperoxiftalato hexahidrato de magnesio (456 mg, 0,922

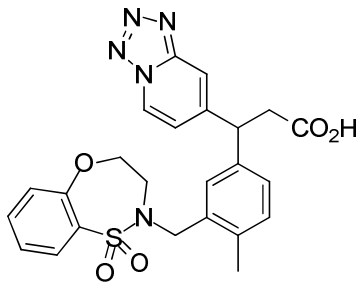
mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. El solvente se retiró, la mezcla se disolvió en MeOH y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 180 mg de 4-(1-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-metoxi-3-oxopropil)piridina 1-óxido (40,5 %). LC-MS *m/z* 483,1 $(M+H)^+$, 0,87 (tiempo de retención).

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



A 4-(1-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-metoxi-3-oxopropil)piridina 1-oxide (180 mg, 0,373 mmol) se agregó difenil fosforazidato (482 µl, 2,238 mmol) y piridina (75 µl, 0,933 mmol), luego la mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó agitando a 120 °C durante 30 h. Se agregó agua (5 mL), entonces se agregó EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces y la capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, se filtró, concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 96,1 mg de 33-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazolo[1,5-a]piridin-7-il)propanoato de metilo (28 %). LC-MS *m/z* 508,2 $(M+H)^+$, 0,98 (tiempo de retención).

Ácido 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazolo[1,5-a]piridin-7-il)propanoico

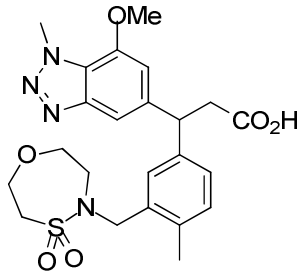


A una solución de 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazolo[1,5-a]piridin-7-il)propanoato de metilo (96,1 mg, 0,189

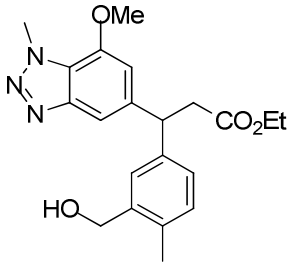
mmol) disuelta en MeOH (6 mL) se agregó NaOH 1N (0,379 mL, 0,379 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 3 h. La mezcla se acidificó con HCL 1N hasta pH = 2, se concentró a presión reducida, y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100mm, 5u columna), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal de 35% CH_3CN/H_2O (0,1% ácido fórmico) a 65% CH_3CN/H_2O (0,1% ácido fórmico) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por evaporador de solvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un matraz con MeCN, y se secaron bajo corriente de N_2 a 45 °C para proporcionar 13 mg de ácido 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazolo[1,5-a]piridin-7-il)propanoico (14 %). LC-MS *m/z* 508,2 $(M+H)^+$, 0,98 (tiempo de retención).

Ejemplo 59

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



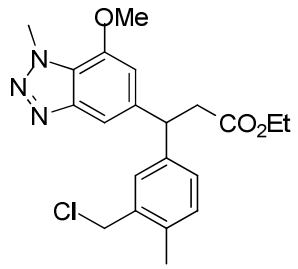
3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (2 g, 7,65 mmol) y ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (3,177 g, 19,13 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (6,00 mL) se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (0,863 g, 1,56 mmol) y TEA (4,13 mL, 31,8 mmol) y la mezcla se colocó en microondas a 100 °C durante 9 h. La mezcla se filtró, y lavó con EtOAc; entonces el filtrado se lavó con agua

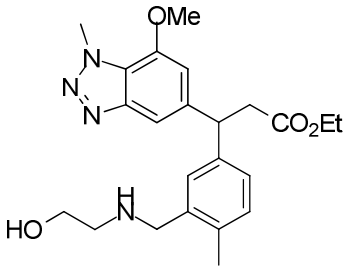
dos veces y salmuera una vez. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 885 mg de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (30,2 %). LC-MS *m/z* 384,1 $(M+H)^+$, 0,92 (tiempo de retención).

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



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (416 mg, 1,085 mmol) disuelta en DCM (6 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,119 mL, 1,627 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante. El solvente se retiró para obtener 466 mg de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (466 mg, 1,160 mmol, 107 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 402,1 $(M+H)^+$, 1,13 (tiempo de retención).

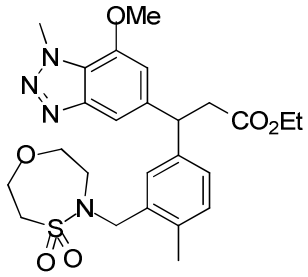
3-(3-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (156,5 mg, 0,389 mmol) disuelta en THF (4 mL) se agregó Et_3N (0,133 mL, 0,974 mmol) y etanolamina (0,177 mL, 2,92 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 65 h. El solvente se retiró, la mezcla se disolvió en MeOH y se purificó a través de cromatografía de fase inversa para obtener 50,8 mg de 3-(3-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-

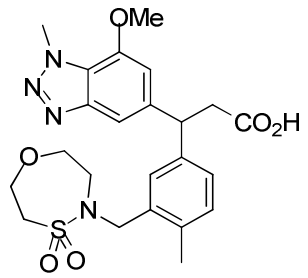
il)propanoato de etilo (30,6 %). LC-MS *m/z* 427,2 $(M+H)^+$, 0,70 (tiempo de retención).

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



A una solución de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50,8 mg, 0,119 mmol) disuelta en THF (1,5 mL) se agregó Et_3N (0,081 mL, 0,596 mmol) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,019 mL, 0,179 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 90 min. El solvente se retiró, la mezcla se disolvió con MeOH (1,5 mL) y se purificó a través de cromatografía de fase inversa para obtener 57,5 mg de 3-(3-((4,4-dióxido-1,4,5-oxatiazepan-5-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (94 %). LC-MS *m/z* 517,2 $(M+H)^+$, 1,01 (tiempo de retención).

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

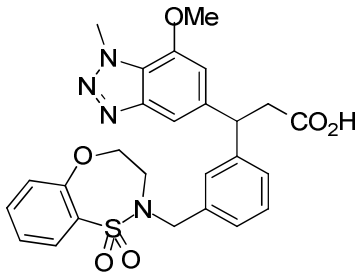


A una solución de 3-(3-((4,4-dióxido-1,4,5-oxatiazepan-5-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (57,7 mg, 0,112 mmol) disuelta en THF (2 mL) se agregó una solución de LiOH 50mg/mL (1,336 mL, 2,79 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 40 h. La mezcla se acidificó con HCL 1N hasta pH = 2-3; se concentró a presión reducida, y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100mm, 5u columna), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal de 25% CH_3CN/H_2O (0,1% ácido fórmico) a 55% CH_3CN/H_2O (0,1% ácido fórmico) durante 10

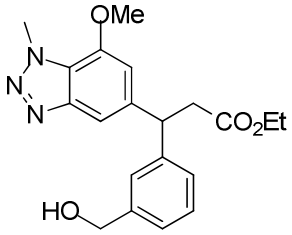
min. Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por evaporador de solvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un matraz con MeCN, y se secaron bajo corriente de N_2 a 45 °C para proporcionar 11,7 mg de ácido 3-(3-((4,4-dióxido-1,4,5-oxatiazepan-5-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (21 %). LC-MS *m/z* 489,2 $(M+H)^+$, 0,85 (tiempo de retención).

Ejemplo 60

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



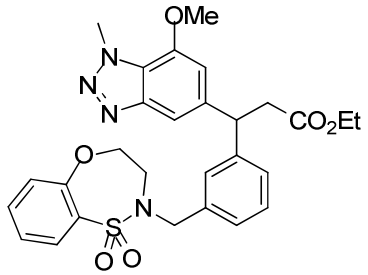
3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,83 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico (1,90 g, 12,50 mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,423 g, 0,765 mmol) y TEA (1,227 mL, 8,80 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 1 h. Se agregó agua (35 mL) a la mezcla que se extrajo con EtOAc tres veces; la capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 779 mg de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,1 %). LC-MS *m/z* 370,0 $(M+H)^+$, 0,87 (tiempo de retención).

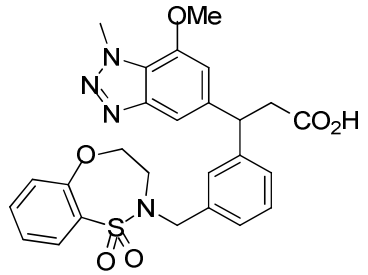
3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-

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



A una solución enfriada a 0 °C de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,5 mg, 0,150 mmol) disuelta en THF seco (2 mL) se agregó 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (30,8 mg, 0,155 mmol), DIAD (53 µl, 0,273 mmol) y PS-PPh_3 (169 mg, 0,270 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 90 min. La mezcla se filtró, concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 60 mg de 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (72,5 %). LC-MS *m/z* 551,3 $(M+H)^+$, 1,10 (tiempo de retención).

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

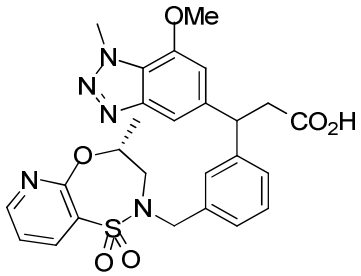


A una solución de 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (60 mg, 0,109 mmol) disuelta en MeOH (2 mL) se agregó una solución de NaOH 1N (0,272 mL, 0,272 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 45min. La mezcla se acidificó con HCl 1N hasta pH = 2-3, se concentró a presión reducida, y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100mm, 5u columna), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal de 35% CH_3CN/H_2O (0,1% ácido fórmico) a 60% CH_3CN/H_2O (0,1% ácido fórmico) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por evaporador de solvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un matraz con

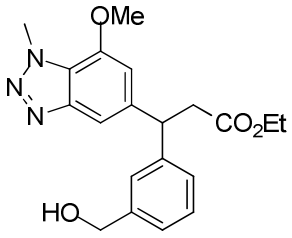
MeCN, y se secaron bajo corriente de N_2 a 45 °C para proporcionar 10 mg de ácido 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (17,56 %). LC-MS *m/z* 523,2 $(M+H)^+$, 0,95 (tiempo de retención).

Ejemplo 61

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

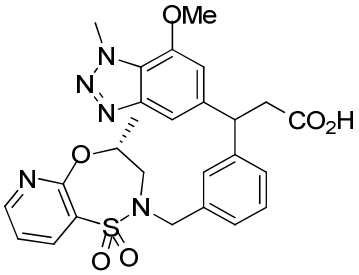


3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,83 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico (1,90 g, 12,50 mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,423 g, 0,765 mmol) y TEA (1,227 mL, 8,80 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 1 h. Se agregó agua (35 mL) a la mezcla que se extrajo con EtOAc tres veces; la capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 779 mg de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,1 %). LC-MS *m/z* 370,0 $(M+H)^+$, 0,87 (tiempo de retención).

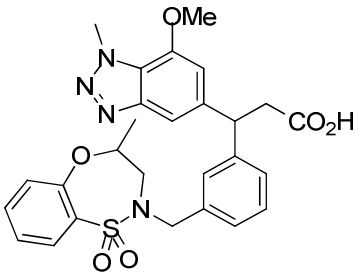
Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



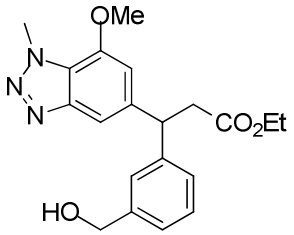
A la solución agitada de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,135 mmol) disuelta en THF (2 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (31,3 mg, 0,146 mmol), DIAD (0,078 mL, 0,400 mmol) y PS-PPh_3 (253 mg, 0,405 mmol) a 0 °C. El baño helado se retiró una vez terminada la adición, y la mezcla se agitó a TA durante 96 h. La mezcla se filtró y el solvente se retiró; luego la mezcla se disolvió en MeOH (2 mL) y se agregó NaOH 1N (0,406 mL, 0,406 mmol) y la mezcla se calentó en microondas durante 1 h a 100 °C. La mezcla resultante se acidificó con HCl 1N se agregó hasta pH = 3, se concentró a presión reducida, y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100mm, 5u columna), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal de 25% CH_3CN/H_2O (0,1% ácido fórmico) a 50% CH_3CN/H_2O (0,1% ácido fórmico) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por evaporador de solvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un matraz con MeCN, y se secaron bajo corriente de N_2 a 45 °C para proporcionar el producto deseado ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (33,4 %). LC-MS *m/z* 538,3 $(M+H)^+$, 0,88 (tiempo de retención).

Ejemplo 62

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

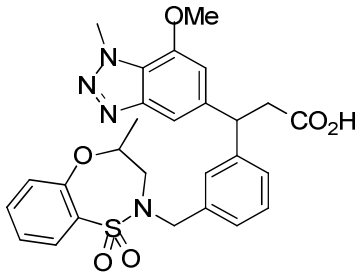


3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,83 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico (1,90 g, 12,50 mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,423 g, 0,765 mmol) y TEA (1,227 mL, 8,80 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 1 h. Se agregó agua (35 mL) a la mezcla que se extrajo con EtOAc tres veces; la capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 779 mg de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,1 %). LC-MS *m/z* 370,0 $(M+H)^+$, 0,87 (tiempo de retención).

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

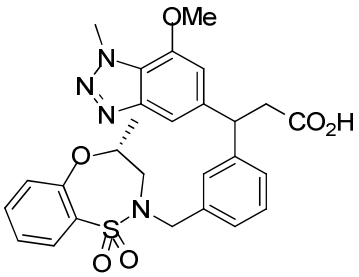


A una solución de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,135 mmol) disuelta en THF seco (2 mL) se agregó 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (53,3 mg, 0,249 mmol), DIAD (0,088 mL, 0,400 mmol) y PS-PPh_3 (169 mg, 0,271 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró después de 20 min, y la mezcla se agitó a TA durante 50 h. La mezcla se filtró, concentró, disolvió en MeOH (2 mL); luego se agregó NaOH 1N (1,088 mL, 1,088 mmol) y la mezcla se calentó en microondas durante 2 h a 100 °C (después 1 h 34-10).

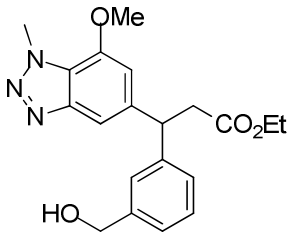
La mezcla resultante se acidificó con HCl 6N (182 mL) luego se agregó HCl 1N hasta pH = 2. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100mm, 5u columna), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal de 35% CH_3CN/H_2O (0,1% ácido fórmico) a 65% CH_3CN/H_2O (0,1% ácido fórmico) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por evaporador de solvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un matraz con MeCN, y se secaron bajo corriente de N_2 a 45 °C luego se evaporaron y proporcionaron al equipo de purificación para dar 27,7 mg de ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (38,1 %). LC-MS *m/z* 537,2 $(M+H)^+$, 0,98 (tiempo de retención).

Ejemplo 63

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



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

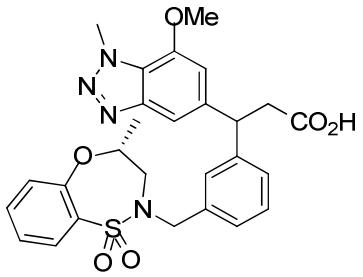


A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,83 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico (1,90 g, 12,50 mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,423 g, 0,765 mmol) y TEA (1,227 mL, 8,80 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 1 h. Se agregó agua (35 mL) a la mezcla que se extrajo con EtOAc tres veces; la capa

orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 779 mg de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,1 %).

LC-MS *m/z* 370,0 $(M+H)^+$, 0,87 (tiempo de retención).

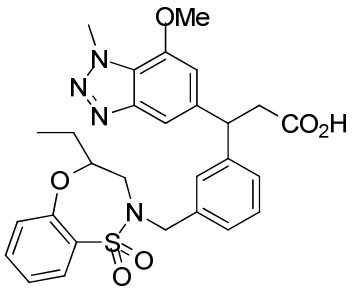
Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



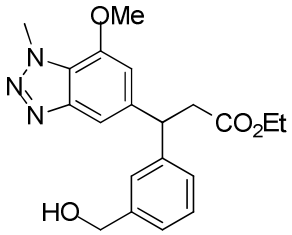
A una solución de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (40 mg, 0,108 mmol) disuelta en THF seco (2 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (23,09 mg, 0,108 mmol), DIAD (0,040 mL, 0,206 mmol) y PS-PPh_3 (135 mg, 0,217 mmol) a 0 °C. El baño helado se retiró una vez terminada la adición, y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se filtró y concentró disuelta en MeOH (2 mL) luego se agregó NaOH 1N (0,434 mL, 0,434 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 2 h. La mezcla resultante se acidificó con HCl 1N hasta pH = 2, se concentró a presión reducida, y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100mm, 5u columna), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal de 35% CH_3CN/H_2O (0,1% ácido fórmico) a 65% CH_3CN/H_2O (0,1% ácido fórmico) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por evaporador de solvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un matraz con MeCN, y se secaron bajo corriente de N_2 a 45 °C para dar 21,9 mg de ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (37,7 %). LC-MS *m/z* 537,2 $(M+H)^+$, 1,01 (tiempo de retención).

Ejemplo 64

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

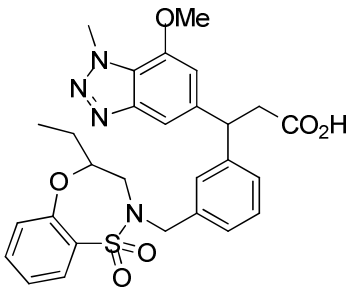


3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,83 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico (1,90 g, 12,50 mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,423 g, 0,765 mmol) y TEA (1,227 mL, 8,80 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 1 h. Se agregó agua (35 mL) a la mezcla que se extrajo con EtOAc tres veces; la capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 779 mg de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,1 %). LC-MS *m/z* 370,0 $(M+H)^+$, 0,87 (tiempo de retención).

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

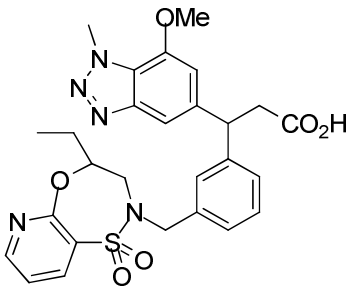


A una solución agitada de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-

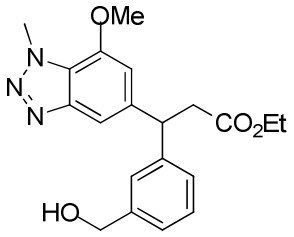
benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (40 mg, 0,108 mmol) disuelta en THF seco (2 mL) se agregó 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (25,8 mg, 0,114 mmol), DIAD (0,042 mL, 0,217 mmol) y PS-PPh3 (135 mg, 0,217 mmol) a 0 °C. El baño helado se retiró una vez terminada la adición, y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se filtró y concentró disuelta en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH 1N (0,541 mL, 0,541 mmol) y la mezcla se colocó en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla se acidificó con HCl 1N hasta pH = 2-3, se concentró a presión reducida, y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100mm, 5u columna), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal de 40% CH3CN/H2O (0,1% ácido fórmico) a 65% CH3CN/H2O (0,1% ácido fórmico) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por evaporador de solvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un matraz con MeCN, y se secaron bajo corriente de N_2 a 45 °C para proporcionar 21,3 mg de ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (35,7 %). LC-MS *m/z* 551,2 $(M+H)^+$, 1,01 (tiempo de retención).

Ejemplo 65

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

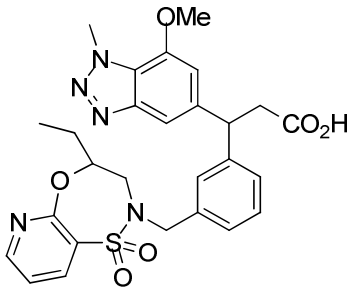


3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1 g, 3,83 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico (1,90 g, 12,50 mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,423 g, 0,765 mmol) y TEA (1,227 mL, 8,80 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 1 h. Se agregó agua (35 mL) a la mezcla que se extrajo con EtOAc tres veces; la capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 779 mg de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55,1 %). LC-MS *m/z* 370,0 $(M+H)^+$, 0,87 (tiempo de retención).

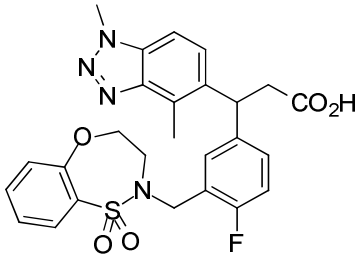
Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



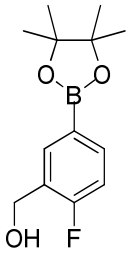
A una solución agitada de 3-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (40 mg, 0,108 mmol) disuelta en THF seco (2 mL) se agregó 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (26,0 mg, 0,114 mmol), DIAD (0,042 mL, 0,217 mmol) y PS-PPh3 (135 mg, 0,217 mmol) a 0 °C. El baño helado se retiró una vez terminada la adición, y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se filtró y concentró disuelta en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH 1N (0,541 mL, 0,541 mmol) y la solución se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla se acidificó con HCl 1N se agregó hasta pH = 2-3, se concentró a presión reducida, y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100mm, 5u columna), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal de 30% CH3CN/H2O (0,1% ácido fórmico) a 55% CH3CN/H2O (0,1% ácido fórmico) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por evaporador de solvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un matraz con MeCN, y se secaron bajo corriente de N_2 a 45 °C para proporcionar 18,3 mg de ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (30,6 %). LC-MS *m/z* 552,2 $(M+H)^+$, 0,89 (tiempo de retención).

Ejemplo 66

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

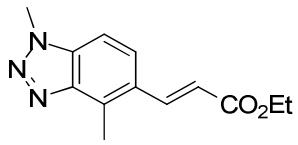


2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol



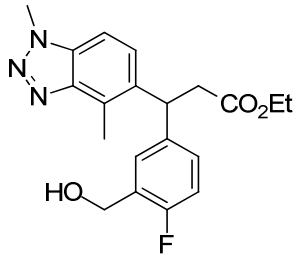
Una suspensión de (5-bromo-2-fluorofenil)metanol (1046 mg, 5,10 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (15 mL) se trató con acetato de potasio (1903 mg, 19,39 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1555 mg, 6,12 mmol) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno durante 10min antes de agregar $(PPh_3)_2PdCl_2$ (215 mg, 0,306 mmol) luego la mezcla (que se dividió en matraces de microondas de 2 20 mL por el volumen) se colocó en microondas a 120 °C durante 30 min. La solución combinada se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc; luego la mezcla de color oscuro se lavó con agua tres veces y la salmuera una vez, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 762 mg de (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (59,2 %). LC-MS *m/z* 235,0 $(M-18)^+$, 0,94 (tiempo de retención).

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



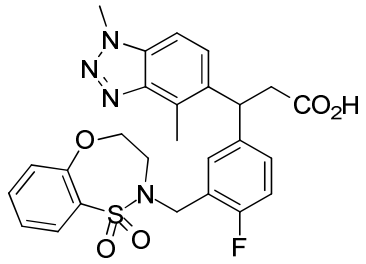
A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000 mg, 4,42 mmol) disuelta en DMF (14 mL) se agregó acrilato de etilo (4,24 mL, 39,8 mmol), DIPEA (2,70 mL, 15,48 mmol), tri-o-tolilfosfino (539 mg, 1,769 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (199 mg, 0,885 mmol) y la solución se calentó en microondas a 100 °C durante 3 h. LA mezcla resultante se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc, luego se lavó con agua dos veces y salmuera una vez. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró. concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 627,3 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (57,8 %). LC-MS *m/z* 246,0 $(M+1)^+$, 0,85 (tiempo de retención).

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



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (490 mg, 1,998 mmol) y (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (762 mg, 3,02 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (9 mL) y agua (6 mL) se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (65 mg, 0,132 mmol) y TEA (0,557 mL, 4,00 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se filtró, disolvió en agua (10 mL) y EtOAc y las capas se separaron. Luego la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró. concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 400 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil) propanoato de etilo (53,9 %). LC-MS *m/z* 372,2 $(M+1)^+$, 0,84 (tiempo de retención).

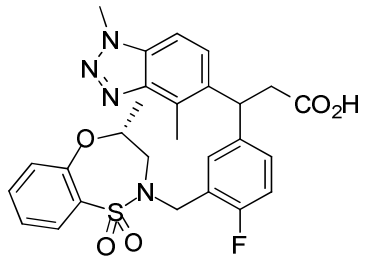
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico



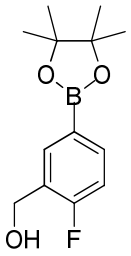
A una solución agitada de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo (40 mg, 0,108 mmol) disuelta en THF seco (3 mL) se agregó 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (22,53 mg, 0,113 mmol), DIAD (0,042 mL, 0,215 mmol) y PS-PPh3 (135 mg, 0,215 mmol) a 0 °C. El baño helado se retiró una vez terminada la adición, y la mezcla se agitó a TA durante 1 h 45 min. La mezcla se filtró y concentró disuelta en MeOH (2 mL) luego se agregó NaOH 1N (0,538 mL, 0,538 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se acidificó con HCl 1N hasta pH = 2-3, se concentró a presión reducida, y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100mm, 5u columna), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal de 35% CH3CN/H2O (0,1% ácido fórmico) a 60% CH3CN/H2O (0,1% ácido fórmico) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por evaporador de solvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un matraz con MeCN, y se secaron bajo corriente de N_2 a 45 °C para dar 17,9 mg de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico (31,7 %). LC-MS *m/z* 525,3 $(M+1)^+$, 0,94 (tiempo de retención).

Ejemplo 67

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

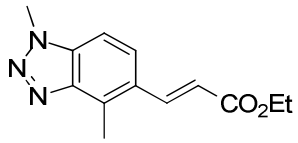


2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol



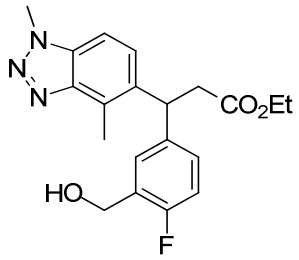
Una suspensión de (5-bromo-2-fluorofenil)metanol (1046 mg, 5,10 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (15 mL) se trató con acetato de potasio (1903 mg, 19,39 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (1555 mg, 6,12 mmol) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno durante 10 min antes de agregar $(PPh_3)_2PdCl_2$ (215 mg, 0,306 mmol) luego la mezcla (que se dividió en matraces de microondas de 2 20 mL por el volumen) se colocó en microondas a 120 °C durante 30 min. La solución combinada se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc; luego la mezcla de color oscuro se lavó con agua tres veces y la salmuera una vez, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 762 mg de (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (59,2 %). LC-MS *m/z* 235,0 $(M-18)^+$, 0,94 (tiempo de retención).

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



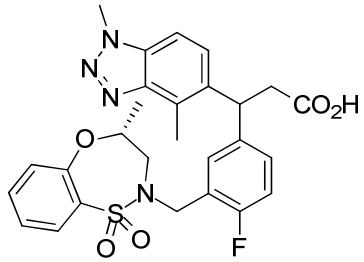
A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000 mg, 4,42 mmol) disuelta en DMF (14 mL) se agregó acrilato de etilo (4,24 mL, 39,8 mmol), DIPEA (2,70 mL, 15,48 mmol), tri-o-tolilfosfino (539 mg, 1,769 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (199 mg, 0,885 mmol) y la solución se calentó en microondas a 100 °C durante 3 h. LA mezcla resultante se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc, luego se lavó con agua dos veces y salmuera una vez. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró. concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 627,3 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (57,8 %). LC-MS *m/z* 246,0 $(M+1)^+$, 0,85 (tiempo de retención).

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



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (490 mg, 1,998 mmol) y (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (762 mg, 3,02 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (9 mL) y agua (6 mL) se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (65 mg, 0,132 mmol) y TEA (0,557 mL, 4,00 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se filtró, disolvió en agua (10 mL) y EtOAc y las capas se separaron. Luego la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró. concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 400 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil) propanoato de etilo (53,9 %). LC-MS *m/z* 372,2 $(M+1)^+$, 0,84 (tiempo de retención).

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

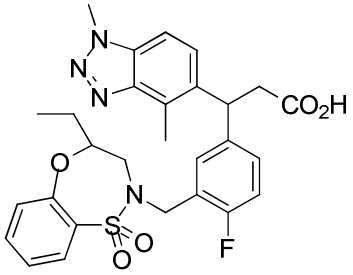


A una solución agitada de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo (40,9 mg, 0,110 mmol) disuelta en THF seco (2 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (24,66 mg, 0,116 mmol), (E)-diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (0,043 mL, 0,220 mmol) y PS-PPh3 (138 mg, 0,220 mmol) a 0 °C. El baño helado se retiró después de 20 min y la mezcla se agitó a TA durante 18 h 45 min. La mezcla se filtró y concentró disuelta en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH 1N (0,551 mL, 0,551 mmol) y la mezcla se calentó en microondas durante 1 h a 100 °C. La mezcla se acidificó con HCl 1N se agregó a la mezcla hasta pH = 2-3, se concentró a presión reducida, y se purificó en

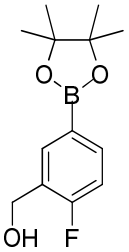
HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100mm, 5u columna), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal de 35% CH3CN/H2O (0,1% ácido fórmico) a 65% CH3CN/H2O (0,1% ácido fórmico) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por evaporador de solvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un matraz con MeCN, y se secaron bajo corriente de N_2 a 45 °C para dar 7,4 mg de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (12,48 %). LC-MS *m/z* 532,2 $(M+1)^+$, 0,99 (tiempo de retención).

Ejemplo 68

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



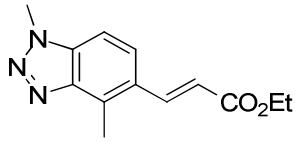
2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol



Una suspensión de (5-bromo-2-fluorofenil)metanol (1046 mg, 5,10 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (15 mL) se trató con acetato de potasio (1903 mg, 19,39 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (1555 mg, 6,12 mmol) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno durante 10min antes de agregar $(PPh_3)_2PdCl_2$ (215 mg, 0,306 mmol) luego la mezcla (que se dividió en matraces de microondas de 2 20 mL por el volumen) se colocó en microondas a 120 °C durante 30 min. La solución combinada se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc; luego la mezcla de color oscuro se lavó con agua tres veces y la salmuera una vez, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró y

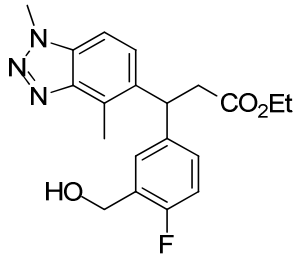
purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 762 mg de (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (59,2 %). LC-MS *m/z* 235,0 $(M-18)^+$, 0,94 (tiempo de retención).

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



A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000 mg, 4,42 mmol) disuelta en DMF (14 mL) se agregó acrilato de etilo (4,24 mL, 39,8 mmol), DIPEA (2,70 mL, 15,48 mmol), tri-o-tolilfosfino (539 mg, 1,769 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (199 mg, 0,885 mmol) y la solución se calentó en microondas a 100 °C durante 3 h. LA mezcla resultante se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc, luego se lavó con agua dos veces y salmuera una vez. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró. concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 627,3 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (57,8 %). LC-MS *m/z* 246,0 $(M+1)^+$, 0,85 (tiempo de retención).

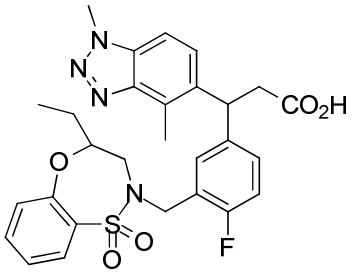
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (490 mg, 1,998 mmol) y (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (762 mg, 3,02 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (9 mL) y agua (6 mL) se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (65 mg, 0,132 mmol) y TEA (0,557 mL, 4,00 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se filtró, disolvió en agua (10 mL) y EtOAc y las capas se separaron. Luego la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró. concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 400 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-

benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil) propanoato de etilo (53,9 %). LC-MS *m/z* 372,2 $(M+1)^+$, 0,84 (tiempo de retención).

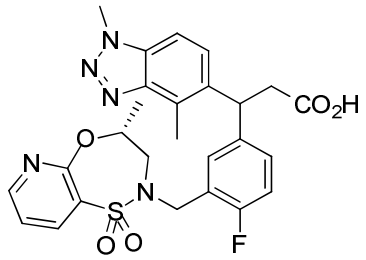
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico



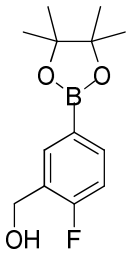
A una solución agitada de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo (40 mg, 0,108 mmol) disuelta en THF seco (2 mL) se agregó 3,4-etil-4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (25,7 mg, 0,113 mmol), DIAD (0,042 mL, 0,215 mmol) y PS-PPh3 (135 mg, 0,215 mmol) a 0 °C. El baño helado se retiró después de 10 min y la mezcla se agitó a TA durante 4 h 45 min. La mezcla se filtró y concentró disuelta en MeOH (2,000 mL) luego se agregó NaOH 1N (0,538 mL, 0,538 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h 45 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl 1N se agregó hasta pH = 2-3, se concentró a presión reducida, y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100mm, 5u columna), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal de 25% CH3CN/H2O (0,1% ácido fórmico) a 50% CH3CN/H2O (0,1% ácido fórmico) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por evaporador de solvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un matraz con MeCN, y se secaron bajo corriente de N_2 a 45 °C para dar 27,1 mg de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico(45,5 %). LC-MS *m/z* 553,2 $(M+1)^+$, 1,05 (tiempo de retención).

Ejemplo 69

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

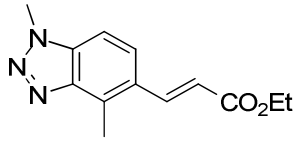


2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol



Una suspensión de (5-bromo-2-fluorofenil)metanol (1046 mg, 5,10 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (15 mL) se trató con acetato de potasio (1903 mg, 19,39 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (1555 mg, 6,12 mmol) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno durante 10min antes de agregar $(PPh_3)_2PdCl_2$ (215 mg, 0,306 mmol) luego la mezcla (que se dividió en matraces de microondas de 2 20 mL por el volumen) se colocó en microondas a 120 °C durante 30 min. La solución combinada se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc; luego la mezcla de color oscuro se lavó con agua tres veces y la salmuera una vez, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 762 mg de (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (59,2 %). LC-MS *m/z* 235,0 $(M-18)^+$, 0,94 (tiempo de retención).

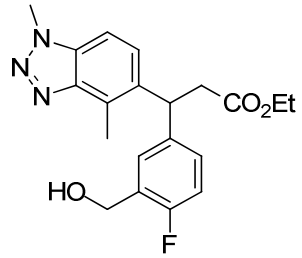
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000 mg, 4,42 mmol) disuelta en DMF (14 mL) se agregó acrilato de etilo (4,24 mL, 39,8 mmol), DIPEA (2,70 mL, 15,48 mmol), tri-o-tolilfosfino (539 mg, 1,769 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (199 mg, 0,885 mmol) y la solución se calentó en microondas a 100 °C durante 3 h. LA mezcla resultante

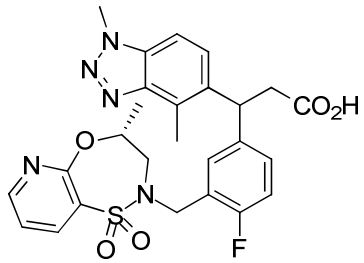
se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc, luego se lavó con agua dos veces y salmuera una vez. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró. concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 627,3 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (57,8 %). LC-MS *m/z* 246,0 $(M+1)^+$, 0,85 (tiempo de retención).

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



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (490 mg, 1,998 mmol) y (2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (762 mg, 3,02 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (9 mL) y agua (6 mL) se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (65 mg, 0,132 mmol) y TEA (0,557 mL, 4,00 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se filtró, disolvió en agua (10 mL) y EtOAc y las capas se separaron. Luego la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró. concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 400 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil) propanoato de etilo (53,9 %). LC-MS *m/z* 372,2 $(M+1)^+$, 0,84 (tiempo de retención).

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

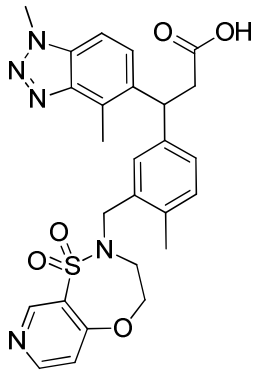


A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-

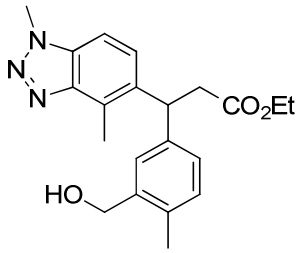
(hidroximetil)fenil)propanoato de etilo (40 mg, 0,108 mmol) disuelta en THF seco (2 mL) se agregó (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (25 mg, 0,117 mmol), DIAD (0,042 mL, 0,215 mmol) y PS-PPh3 (135 mg, 0,215 mmol) a 0 °C. El baño helado se retiró después de 10 min y la mezcla se agitó a TA durante 2 h 30 min. La mezcla se concentró , disolvió en MeOH (2,000 mL) y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h 45 min. La mezcla resultante se acidificó con HCl 1N se agregó hasta pH = 2-3, luego la mezcla se concentró a presión reducida, y se purificó en HPLC de fase inversa (Sunfire C18, 19x100mm, 5u columna), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal de 30% CH3CN/H2O (0,1% ácido fórmico) a 55% CH3CN/H2O (0,1% ácido fórmico) durante 10 min. Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por evaporador de solvente V10. Las fracciones secas se transfirieron a un matraz con MeCN, y se secaron bajo corriente de N_2 a 45 °C para dar 28,5 mg del producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (49,0 %). LC-MS *m/z* 540,2 $(M+1)^+$, 0,84 (tiempo de retención).

Ejemplo 70

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



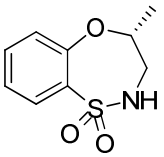
3-(1, 4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,631 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5 mL) se trató con ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (406 mg, 2,446 mmol), Et_3N (0,341 mL, 2,446 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (45,1 mg, 0,082 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a 95 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó en cartucho de sílice (40 g) usando Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min entonces, 30% a 100% durante 20 min para dar 410 mg (68,4%) del compuesto del título.

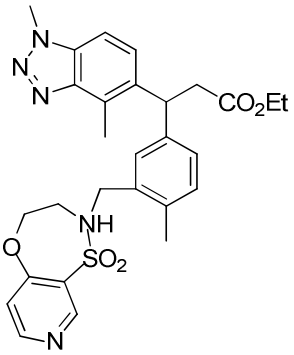
LC-MS *m/z* 368,2 $(M+H)^+$, 0,87 (tiempo de retención).

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



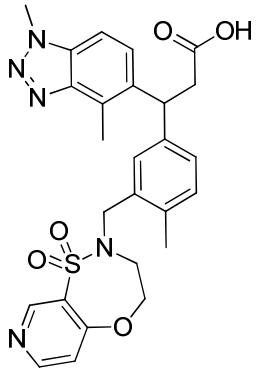
(R)-1-aminopropan-2-ol (0,198 mL, 2,57 mmol) en THF (5 mL) y agua (1,250 mL) se trató con K_2CO_3 (355 mg, 2,57 mmol) y luego cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,340 mL, 2,57 mmol) lentamente. La mezcla resultante de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 + 2*10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 690 mg de (R)-2-amino-N-(2-hidroxipropil)benceno sulfonamida bruto. (R)-2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida (690 mg, 2,96 mmol) en DMSO (4 mL) se agregó KOt-Bu (996 mg, 8,87 mmol) luego se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL), se acidificó con HCl (1 N) a pH 7, se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó en $MgSO_4$, se filtró y concentró para dar 525 mg (83%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 214,0 $(M+H)^+$, 0,58 (tiempo de retención).

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



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (160 mg, 0,435 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (92 mg, 0,457 mmol), y ADDP (220 mg, 0,871 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfino (176 mg, 0,871 mmol). El baño helado se retiró después de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. Se agregó ADDP (220 mg, 0,871 mmol) y tributilfosfino (176 mg, 0,871 mmol) y la reacción se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por condición neutra de HPLC de fase interna para110 mg (46%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 550,3 $(M+H)^+$, 1,01 (tiempo de retención).

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

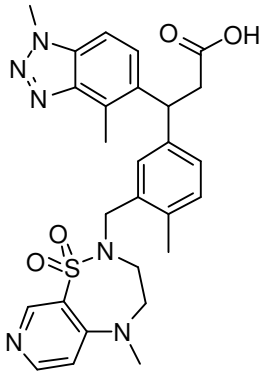


Se disolvió 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (110 mg, 0,200 mmol) en THF (2 mL) y agua (0,400 mL) y luego se agregó LiOH (47,9 mg, 2,001 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción

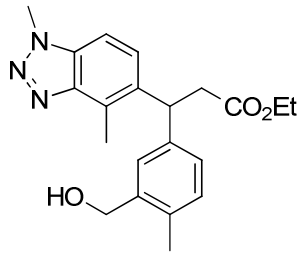
se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (1 mL), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 µm y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparativa), con elución a 20 mL/min con una ejecución de gradiente lineal de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para dar 101 mg (97%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 550,3 $(M+H)^+$, 1,01 (tiempo de retención).

Ejemplo 71

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



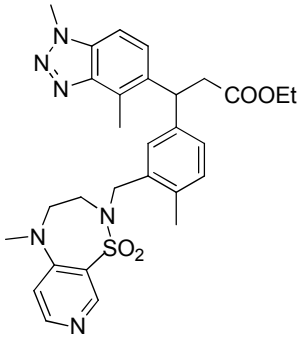
3-(1, 4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,631 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (406 mg, 2,446 mmol), Et_3N (0,341 mL, 2,446 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (45,1 mg, 0,082 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la

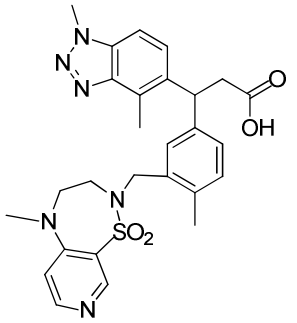
ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min para dar 410 mg (68,4%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 368,2 $(M+H)^+$, 0,87 (tiempo de ret.).

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (145 mg, 0,394 mmol), 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-f][1,2,5]tiadiazepina (80 mg, 0,375 mmol), y ADDP (189 mg, 0,750 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (152 mg, 0,750 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. Se agregó tributilfosfina (152 mg, 0,750 mmol) y ADDP (189 mg, 0,750 mmol) más, y se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 60 mg (28,4%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 566,3 $(M+H)^+$, 0,82 (tiempo de ret.).

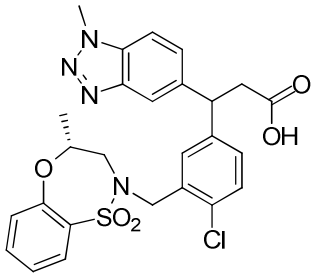
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico



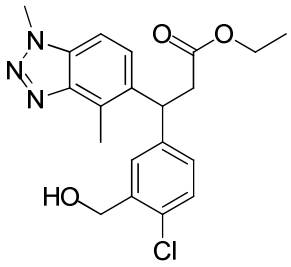
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (60 mg, 0,107 mmol) se disolvió en THF (1 mL) y agua (0,200 mL) luego se agregó LiOH (25,5 mg, 1,066 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (1 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 20 mg (35%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 534,9 $(M+H)^+$, 0,68 (tiempo de ret.).

Ejemplo 72

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



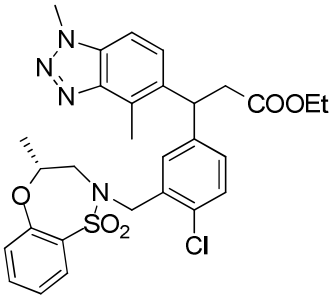
3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una suspensión de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (300 mg, 1,223 mmol),(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (657 mg, 2,446 mmol) Et_3N (0,707 mL, 5,10 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (10 mL) a TA se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (33,8 mg, 0,061 mmol). La suspensión

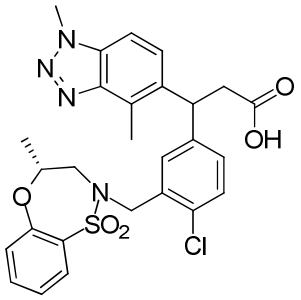
resultante se calentó a 95 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x), salmuera (1x), se secaron sobre $MgSO_4$ y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 35 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0 % EtOAc/hexanos a 70 % durante 35 min. LC-MS *m/z* 388,0 $(M+H)^+$, 0,92 (tiempo de ret.).

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



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,206 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (66,0 mg, 0,309 mmol), y ADDP (156 mg, 0,619 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (125 mg, 0,619 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. Se agregó tributilfosfina adicional (125 mg, 0,619 mmol) y ADDP (156 mg, 0,619 mmol), y la reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 55 mg (45,7%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 583,3 $(M+H)^+$, 1,21 (tiempo de ret.).

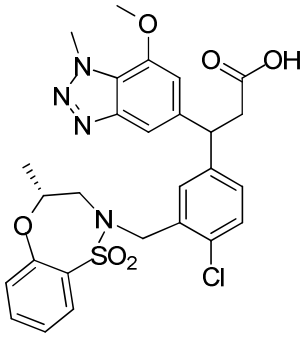
Ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



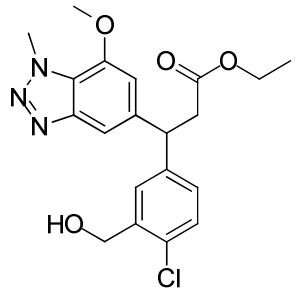
3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (55 mg, 0,094 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,400 mL) luego se agregó LiOH (22,59 mg, 0,943 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (1 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 32 mg (61,1%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 555,0 $(M+H)^+$, 0,98 (tiempo de ret.).

Ejemplo 73

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

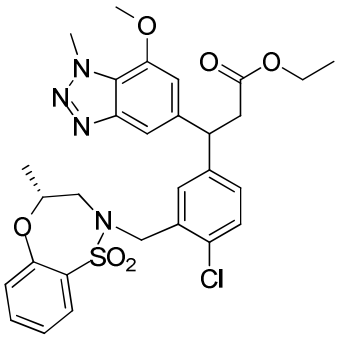


3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,765 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó (2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (370 mg, 1,378 mmol), Et_3N (116 mg, 1,148 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (21,17 mg, 0,038 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. Luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min para dar 120 mg (38,8%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 404,1 $(M+H)^+$, 0,95 (tiempo de ret.).

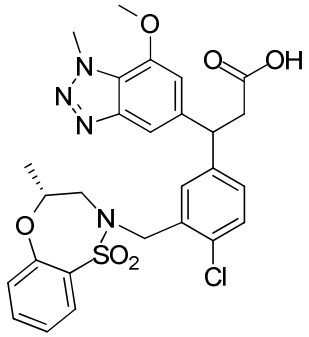
3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,297 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (63,4 mg, 0,297 mmol) y ADDP (75,0 mg, 0,297 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,073 mL, 0,297 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. Se agregó tributilfosfina (0,073 mL, 0,297 mmol) y ADDP (75,0 mg, 0,297 mmol) más, y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC de fase

inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 45 mg (25,3%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 599,4 $(M+H)^+$, 1,24 (tiempo de ret.).

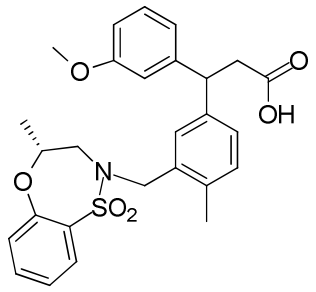
Ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



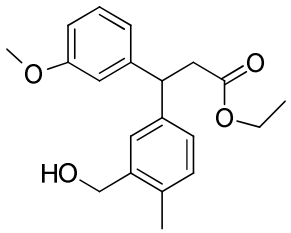
3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (45 mg, 0,075 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,400 mL) luego se agregó LiOH (17,99 mg, 0,751 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (1 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 28 mg (65,3%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 571,2 $(M+H)^+$, 1,07 (tiempo de ret.).

Ejemplo 74

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

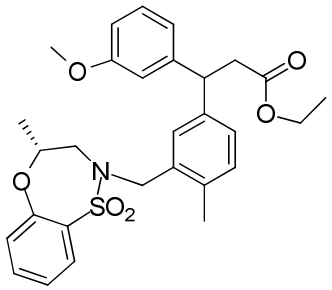


3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metoxifenil)propanoato de etilo



3-(3-metoxifenil)acrilato de (E)-etilo (300 mg, 1,455 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (362 mg, 2,182 mmol), Et_3N (221 mg, 2,182 mmol) y [RhCl(cod)]2 (40,2 mg, 0,073 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 350 mg (73,3%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 311,1 $(M+H)^+$, 1,03 (tiempo de ret.).

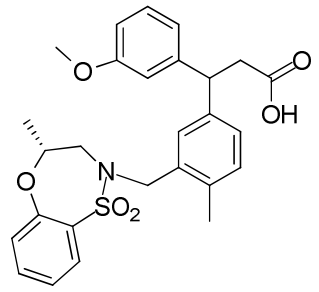
3-(3-metoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metoxifenil)propanoato de

etilo (100 mg, 0,305 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (78 mg, 0,365 mmol) y ADDP (154 mg, 0,609 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,150 mL, 0,609 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 130 mg (82 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 524,3 $(M+H)^+$, 1,27 (tiempo de ret.).

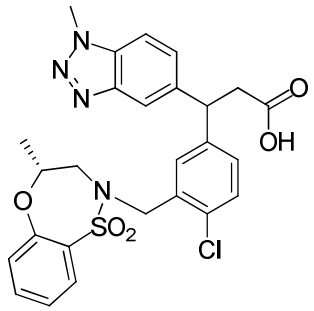
Ácido 3-(3-metoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



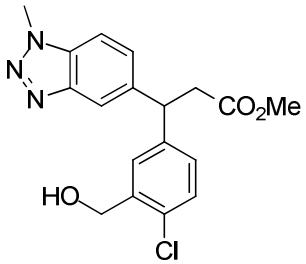
3-(3-metoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (130 mg, 0,248 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,400 mL) luego se agregó LiOH (49,5 mg, 2,069 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 70 mg (68,3%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 496,0 $(M+H)^+$, 1,12 (tiempo de ret.).

Ejemplo 75

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



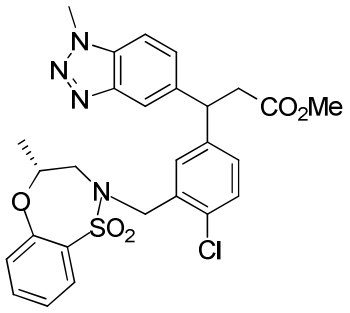
3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo



Dietilfosfonoacetato de metilo (0,125 mL, 0,683 mmol) en THF (2,500 mL) se agregó KOtBu (77 mg, 0,683 mmol) y se agitó a TA durante 10 min antes de agregar 1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo-5-carbaldehído (100 mg, 0,620 mmol) en THF (0,5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. A la mezcla de reacción se le agregó agua (15 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y concentró para proporcionar el intermedio deseado 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-metilo como un sólido blanco apenas anaranjado. A este intermedio se le agregó 1,4-dioxano (4,50 mL) y agua (1,5 mL) luego (2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (333 mg, 1,241 mmol), TEA (0,259 mL, 1,861 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (17,16 mg, 0,031 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se extrajo con salmuera (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 88 mg (39,4%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 360,0 $(M+H)^+$, 0,83 (tiempo de ret.).

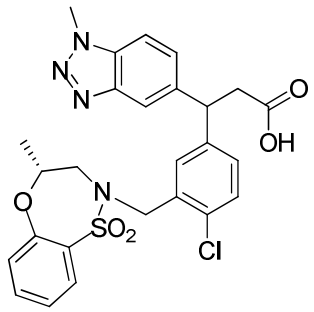
3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-

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



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (88 mg, 0,245 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (62,6 mg, 0,293 mmol) y ADDP (123 mg, 0,489 mmol) en THF a 0 °C se agregó tributilfosfina (99 mg, 0,489 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 55 mg (40,5 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 555,2 $(M+H)^+$, 1,13 (tiempo de ret.).

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

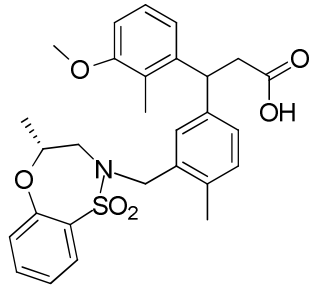


3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (55 mg, 0,099 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (19,78 mg, 0,826 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase

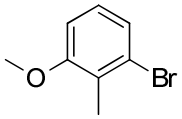
inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 38 mg (85 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 541,2 $(M+H)^+$, 1,02 (tiempo de ret.).

Ejemplo 76

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

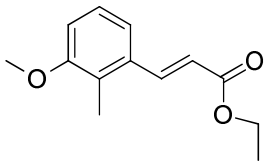


1-bromo-3-metoxi-2-metilbenceno



A 3-bromo-2-metilfenol (500 mg, 2,67 mmol) en DMF (10 mL) se agregó carbonato de potasio (1108 mg, 8,02 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min antes de agregar MeI (0,836 mL, 13,37 mmol) y dejar que la reacción se agite a 50 °C durante 2 h. La reacción se lavó con agua (30 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL + 3x 20 mL) y se concentró para proporcionar 450 mg (80 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 305,9 $(M+H)^+$, 1,09 (tiempo de ret.).

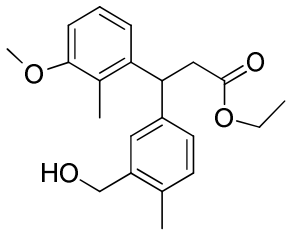
3-(3-metoxi-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 1-bromo-3-metoxi-2-metilbenceno (515 mg, 2,56 mmol) en DMF (10 mL) a TA se agregó acrilato de etilo (2564 mg, 25,6 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-

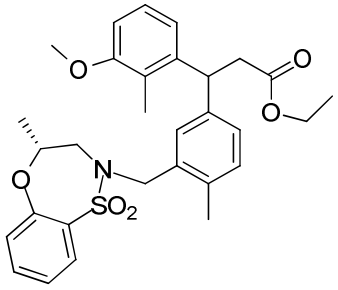
2-amina (2,68 mL, 15,37 mmol), tri-o-tolilfosfina (312 mg, 1,025 mmol), $Pd(OAc)_2$ (115 mg, 0,512 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 35 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0 % EtOAc/hexanos a 50 % durante 35 min. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 450 mg (80 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 220,9 $(M+H)^+$, 1,11 (tiempo de ret.).

3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metoxi-2-metilfenil)propanoato de etilo



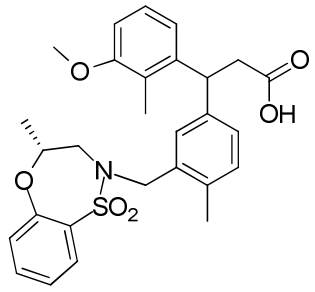
3-(3-metoxi-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,908 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (226 mg, 1,362 mmol), Et_3N (138 mg, 1,362 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (22,39 mg, 0,045 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 190 mg (61,1%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 321,0 $(M+H)^+$, 1,08 (tiempo de ret.).

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



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metoxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (60 mg, 0,175 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (44,8 mg, 0,210 mmol) y ADDP (88 mg, 0,350 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,086 mL, 0,350 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 45 mg (47,8 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 538,3 $(M+H)^+$, 1,40 (tiempo de ret.).

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

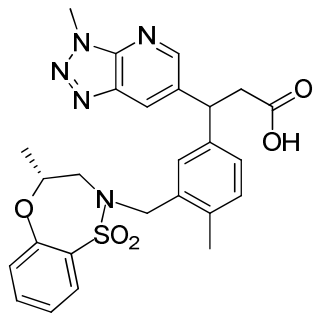


3-(3-metoxi-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (45 mg, 0,084 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (1,670 mg, 0,070 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 22 mg (61 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 510,0 $(M+H)^+$, 1,19

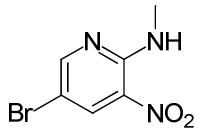
(tiempo de ret.).

Ejemplo 77

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

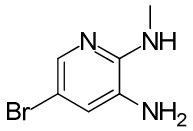


5-bromo-N-metil-3-nitropiridin-2-amina



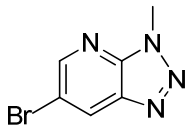
A una solución de 5-bromo-3-nitropiridin-2-amina (3 g, 13,76 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C se le agregó NaH (0,605 g, 15,14 mmol). Luego de 30 min, se agregó MeI (0,946 mL, 15,14 mmol), y la reacción se agitó durante 30 min luego de lo cual se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% Hexanos a 80% EtOAc durante 35 min) para proporcionar 1,5 g (47%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 231,8, 233,8 $(M+H)^+$, 0,89 (tiempo de ret.).

5-bromo-N2-metilpiridina-2,3-diamina,



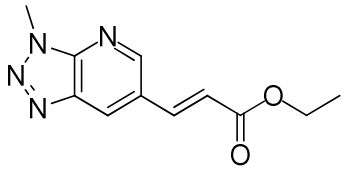
A una solución de 5-bromo-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (800 mg, 3,45 mmol) en EtOH (20 mL) a TA, se agregó $SnCl_2$▪2 H_2O (3112 mg, 13,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 80 °C. El solvente se evaporó a presión reducida y se agregó solución de $NaHCO_3$ saturada a pH=7 luego se extrajo con EtOAc (2x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró para proporcionar 720 mg (103%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 202,1, 203,9 $(M+H)^+$, 0,33 (tiempo de ret.).

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



A una solución de 5-bromo-N2-metilpiridina-2,3-diamina (720 mg, 3,56 mmol) en H_2SO_4 (1,90 µL, 35,6 mmol) a TA, se agregó $NaNO_2$ (246 mg, 3,56 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h luego de lo cual se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró para proporcionar 694 mg (91%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 212,8, 214,8 $(M+H)^+$, 0,66 (tiempo de ret.).

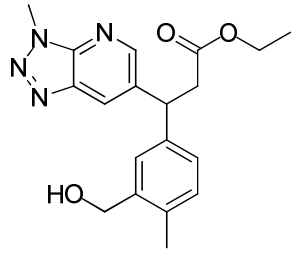
3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 6-bromo-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (200 mg, 0,939 mmol) en DMF (8 mL) a TA se agregó acrilato de etilo (940 mg, 9,39 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (728 mg, 5,63 mmol), tri-o-tolilfosfina (114 mg, 0,376 mmol), $Pd(OAc)_2$ (42,2 mg, 0,188 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica

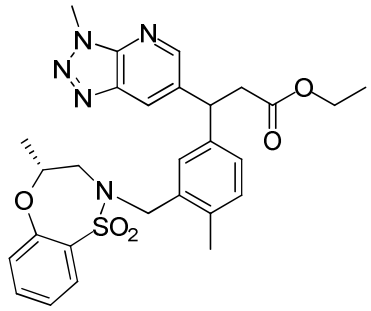
se recogió y concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 35 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0 % EtOAc/hexanos a 50 % durante 35 min. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 195 mg (89 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 233,0 $(M+H)^+$, 0,78 (tiempo de ret.).

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



3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,861 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (257 mg, 1,550 mmol), Et_3N (131 mg, 1,292 mmol) y [RhCl(cod)]2 (21,23 mg, 0,043 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 137 mg (44,9%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 355,1 $(M+H)^+$, 0,82 (tiempo de ret.).

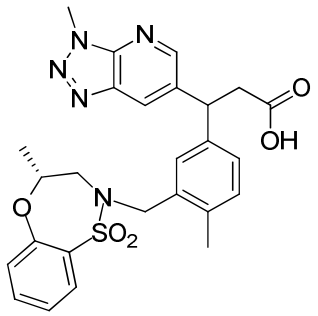
3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-

b]piridin-6-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,226 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (57,8 mg, 0,271 mmol) y ADDP (114 mg, 0,451 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,111 mL, 0,451 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 90 mg (72 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 550,3 $(M+H)^+$, 1,11 (tiempo de ret.).

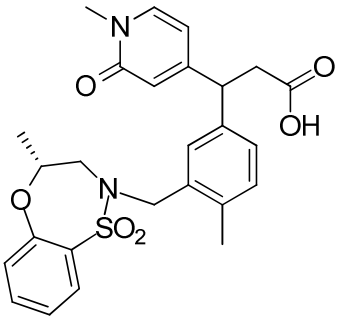
Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)propanoico



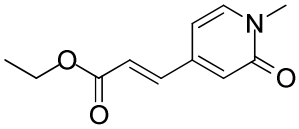
3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)propanoato de etilo (90 mg, 0,164 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (3,27 mg, 0,136 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 50 mg (70 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 522,1 $(M+H)^+$, 0,96 (tiempo de ret.).

Ejemplo 78

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

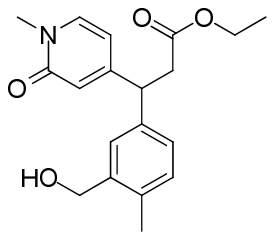


3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (370mg, 1,968 mmol) en DMF (20 mL), se agregó acrilato de etilo (1182 mg, 11,81 mmol), tri-o-tolilfosfina (180 mg, 0,590 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1017 mg, 7,87 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (66,3 mg, 0,295 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 ºC durante 2 h. Se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 s a 80% MeOH/ CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 334 mg (82%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 207,9 $(M+H)^+$, 0,67 (tiempo de ret.).

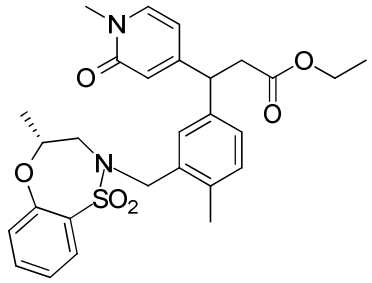
3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo



A 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (140 mg, 0,676 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (202 mg, 1,216 mmol), Et_3N (103 mg, 1,013 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$

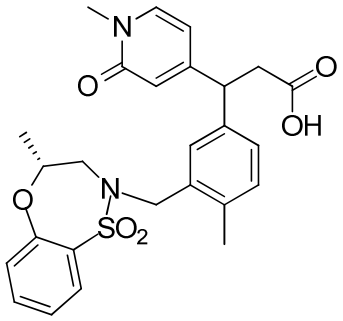
(16,66 mg, 0,034 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% (MeOH (7%): NH4OH (3%) en DCM (90%))/DCM durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 120 mg (53,9%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 330,1 $(M+H)^+$, 0,73 (tiempo de ret.).

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



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (60 mg, 0,182 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (46,6 mg, 0,219 mmol) y ADDP (92 mg, 0,364 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (73,7 mg, 0,364 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 15 mg (15 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 525,4 $(M+H)^+$, 1,01 (tiempo de ret.).

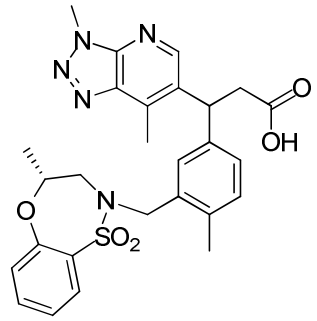
Ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



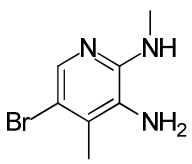
3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (80 mg, 0,152 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (36,5 mg, 1,525 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 5 mg (7 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 497,3 $(M+H)^+$, 0,89 (tiempo de ret.).

Ejemplo 79

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

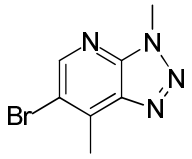


5-bromo-N2,4-dimetilpiridina-2,3-diamina



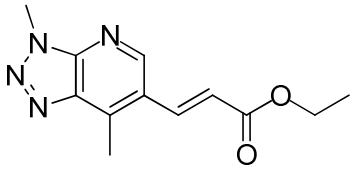
A una solución de 5-bromo-N,4-dimetil-3-nitropiridin-2-amina (1000 mg, 4,06 mmol) en EtOH (20 mL) a TA, se agregó $SnCl_2$▪2 H_2O (3668 mg, 16,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida y se agregó solución de $NaHCO_3$ saturada a pH=7 luego se extrajo con EtOAc (3x40 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró para proporcionar 720 mg (82%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 216,0, 218,0 $(M+H)^+$, 0,54 (tiempo de ret.).

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



A una solución de 5-bromo-N2,4-dimetilpiridina-2,3-diamina (720 mg, 3,33 mmol) en H_2SO_4 (1,78 µL, 33,3 mmol) a TA, se agregó $NaNO_2$ (230 mg, 3,33 mmol) en 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h luego de lo cual se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró para proporcionar 750 mg (99%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 227,0, 229,0 $(M+H)^+$, 0,75 (tiempo de ret.).

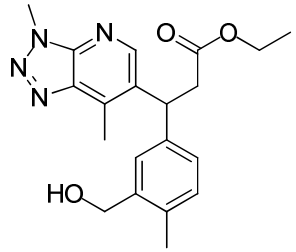
3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 6-bromo-3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (200 mg, 0,881 mmol) en DMF (8 mL) a TA se agregó acrilato de etilo (882 mg, 8,81 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (683 mg, 5,28 mmol), tri-o-tolilfosfina (107 mg, 0,352 mmol), $Pd(OAc)_2$ (39,6 mg, 0,176 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a

35 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0 % EtOAc/hexanos a 50 % durante 35 min. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 140 mg (65 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 247,0 $(M+H)^+$, 0,79 (tiempo de ret.).

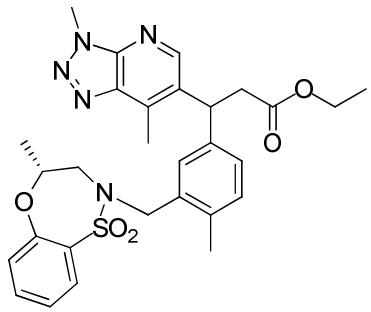
3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A 3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)acrilato de (E)-etilo (140 mg, 0,568 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (170 mg, 1,023 mmol), Et_3N (86 mg, 0,853 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (14,02 mg, 0,028 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% (MeOH (7%): NH4OH (3%) en DCM (90%))/DCM durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 70 mg (33%) del compuesto del título.

LC-MS *m/z* 369,1 $(M+H)^+$, 0,85 (tiempo de ret.).

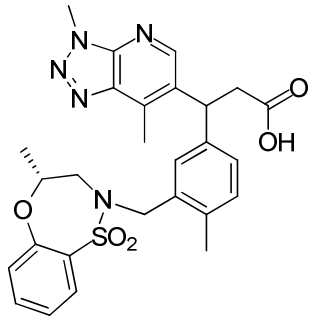
3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(3-

(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (70 mg, 0,190 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (48,6 mg, 0,228 mmol) y ADDP (96 mg, 0,380 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,094 mL, 0,380 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 80 mg (74%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 564,3 $(M+H)^+$, 1,13 (tiempo de ret.).

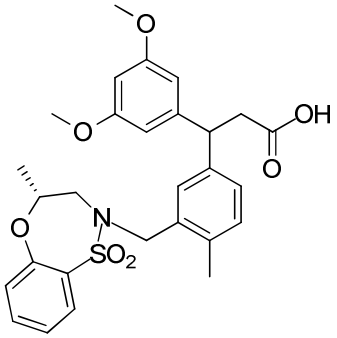
Ácido 3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



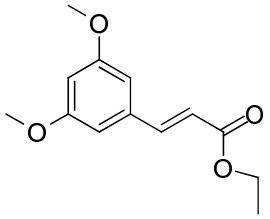
3-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (80 mg, 0,142 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (34,0 mg, 1,419 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 7 mg (10 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 535.9.3 $(M+H)^+$, 0,98 (tiempo de ret.).

Ejemplo 80

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

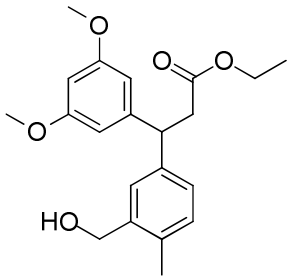


3-(3,5-dimetoxifenil)acrilato de (E)-etilo



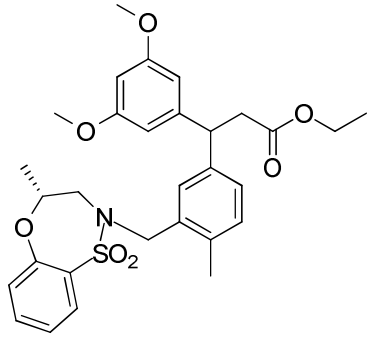
A una solución de 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (400 mg, 1,843 mmol) en DMF (10 mL) a TA se agregó acrilato de etilo (1845 mg, 18,43 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,926 mL, 11,06 mmol), tri-o-tolilfosfina (224 mg, 0,737 mmol), $Pd(OAc)_2$ (83 mg, 0,369 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 35 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0 % EtOAc/hexanos a 50 % durante 35 min. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 390 mg (90 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 237,0 $(M+H)^+$, 1,04 (tiempo de ret.).

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



A 3-(3,5-dimetoxifenil)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,847 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (253 mg, 1,524 mmol), Et_3N (128 mg, 1,270 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (20,87 mg, 0,042 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% (MeOH (7%): NH4OH (3%) en DCM (90%))/DCM durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 90 mg (30%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 341,1 $(M+H)^+$, 1,01 (tiempo de ret.).

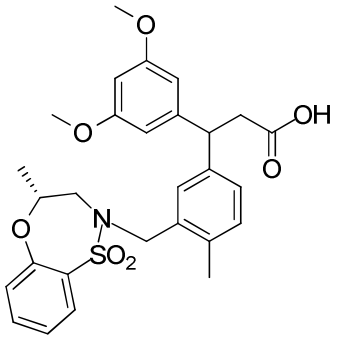
3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (90 mg, 0,251 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (80 mg, 0,377 mmol) y ADDP (127 mg, 0,502 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,124 mL, 0,502 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante

el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 109 mg (78%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 554,3 $(M+H)^+$, 1,30 (tiempo de ret.).

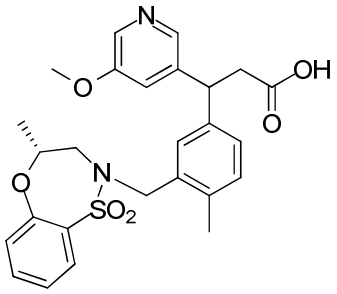
Ácido 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



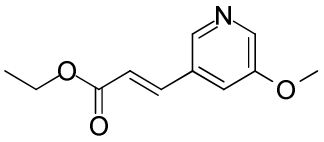
3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (109 mg, 0,197 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se trató con LiOH (47,1 mg, 1,969 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 53 mg (52 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 526,3 $(M+H)^+$, 1,11 (tiempo de ret.).

Ejemplo 81

Ácido 3-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

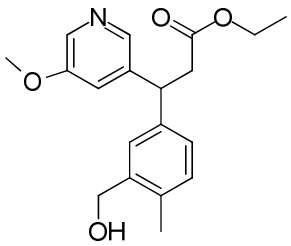


3-(5-metoxipiridin-3-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 3-bromo-5-metoxipiridina (500 mg, 2,66 mmol) en DMF (20 mL), se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1375 mg, 10,64 mmol), tri-o-tolilfosfina (243 mg, 0,798 mmol), y $Pd(OAc)_2$ (90 mg, 0,399 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 ºC durante 2 h. Se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 s a 80% MeOH/ CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 450 mg (82%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 207,9 $(M+H)^+$, 0,64 (tiempo de ret.).

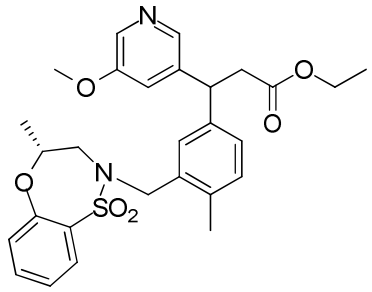
3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)propanoato de etilo



A una suspensión de 3-(5-metoxipiridin-3-il)acrilato de (E)-etilo (150 mg, 0,724 mmol), se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (144 mg, 0,869 mmol), Et_3N (220 mg, 2,172 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (35,7 mg, 0,072 mmol) a TA en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (1,000 mL). La suspensión resultante se calentó hasta 95 °C durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida y luego se purificó en un cartucho de sílice (40 g)

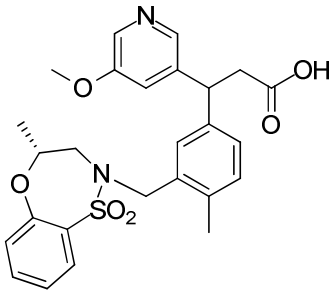
con Combiflash Companion, eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% Hexanos a 80% EtOAc durante 35 min) para proporcionar 130 mg (54,5%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 330,1 $(M+H)^+$, 0,67 (tiempo de ret.).

3-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)propanoato de etilo (70 mg, 0,213 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (68,0 mg, 0,319 mmol) y ADDP (107 mg, 0,425 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,105 mL, 0,425 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 80 mg (72%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 525,3 $(M+H)^+$, 1,01 (tiempo de ret.).

Ácido 3-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

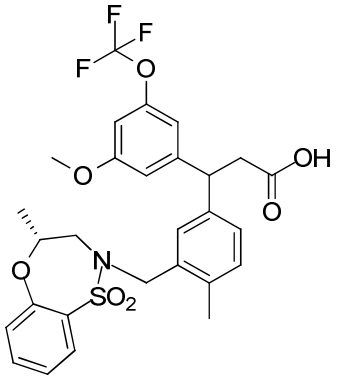


3-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-

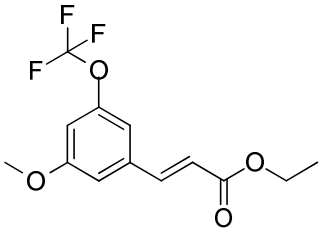
benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (109 mg, 0,208 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (49,8 mg, 2,078 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 37 mg (40 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 497,2 $(M+H)^+$, 0,87 (tiempo de ret.).

Ejemplo 82

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



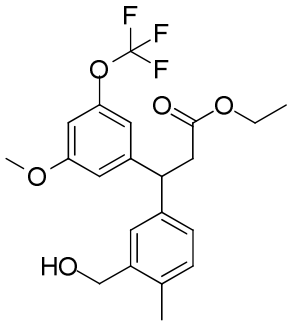
(E)-etil-3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)acrilato



A una solución de 1-bromo-3-metoxi-5-(trifluorometoxi)benceno (300 mg, 1,107 mmol) en DMF (5 mL) a TA se agregó acrilato de etilo (1108 mg, 11,07 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (858 mg, 6,64 mmol), tri-o-tolilfosfina (135 mg, 0,443 mmol), $Pd(OAc)_2$ (49,7 mg, 0,221 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica

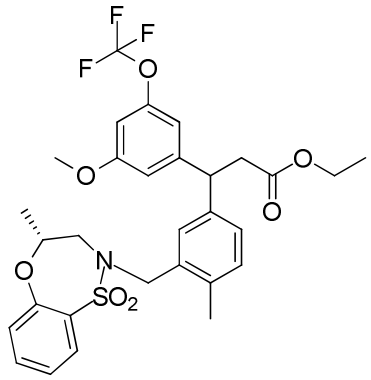
se recogió y concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 35 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0 % EtOAc/hexanos a 50 % durante 35 min. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 215 mg (67 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 291,1 $(M+H)^+$, 1,20 (tiempo de ret.).

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



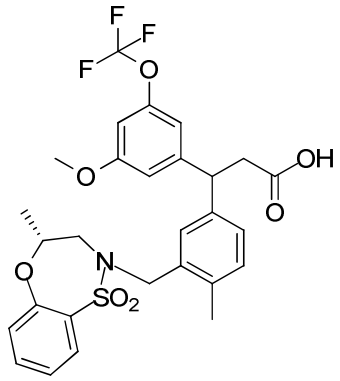
A 3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)acrilato de (E)-etilo (115 mg, 0,396 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (118 mg, 0,713 mmol), Et_3N (60,1 mg, 0,594 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (9,77 mg, 0,020 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min para dar 120 mg (73%) del compuesto del título. LC-MS m/z 395,1$(M+H)^+$, 1,16 (tiempo de ret.).

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



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,121 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (31,0 mg, 0,145 mmol) y ADDP (61,2 mg, 0,242 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,060 mL, 0,242 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 40 mg (55%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 608,3 $(M+H)^+$, 1,42 (tiempo de ret.).

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

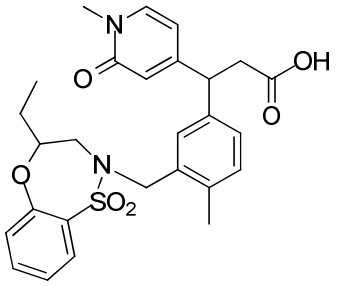


3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (40 mg, 0,066 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (15,76 mg, 0,658

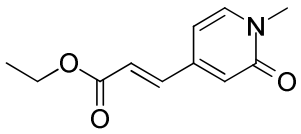
mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 17 mg (44%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 580,2 $(M+H)^+$, 1,25 (tiempo de ret.).

Ejemplo 83

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico

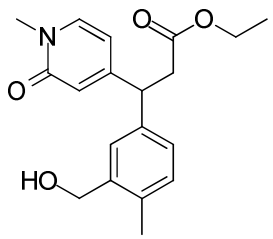


3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo



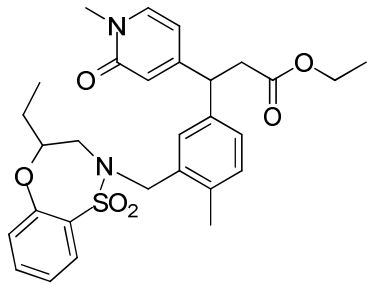
A una solución de 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1000 mg, 5,32 mmol) en DMF (20 mL), se agregó acrilato de etilo (3195 mg, 31,9 mmol), tri-o-tolilfosfina (486 mg, 1,596 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2750 mg, 21,27 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (179 mg, 0,798 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 ºC durante 2 h. Se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (40 g) con un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 s a 80% MeOH/ CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 334 mg (77%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 207,9 $(M+H)^+$, 0,67 (tiempo de ret.).

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



A 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (580 mg, 2,80 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (836 mg, 5,04 mmol), Et_3N (425 mg, 4,20 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (69,0 mg, 0,140 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min para dar 500 mg (54%) del compuesto del título. LC-MS m/z 330,1,1$(M+H)^+$, 0,71 (tiempo de ret.).

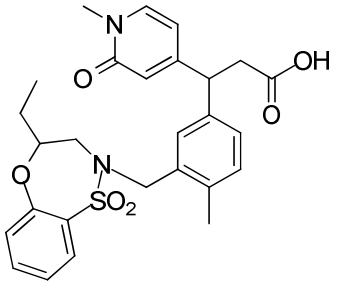
3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,243 mmol), 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (66,2 mg, 0,291 mmol) y ADDP (123 mg, 0,486 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (98 mg, 0,486 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40

g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 90 mg (69%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 539,3 $(M+H)^+$, 1,05 (tiempo de ret.).

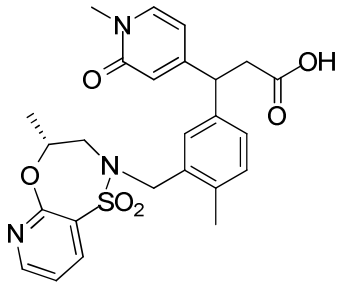
Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico



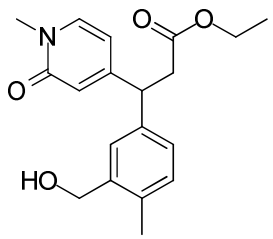
3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,278 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (66,7 mg, 2,78 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 45 mg (32%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 511,2 $(M+H)^+$, 0,89 (tiempo de ret.).

Ejemplo 84

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

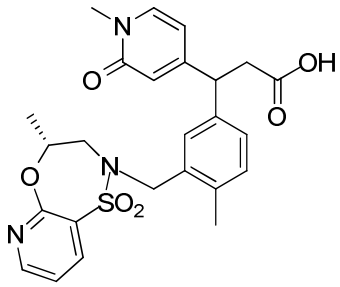


3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo



A 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (580 mg, 2,80 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (836 mg, 5,04 mmol), Et_3N (425 mg, 4,20 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (69,0 mg, 0,140 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min para dar 500 mg (54%) del compuesto del título. LC-MS m/z 330,1,1$(M+H)^+$, 0,71 (tiempo de ret.).

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

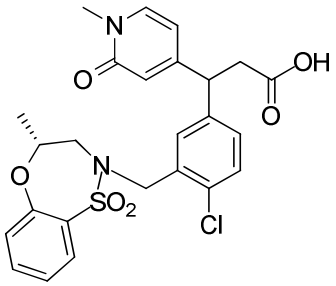


A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,243 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (62,4 mg, 0,291 mmol) y ADDP (123 mg, 0,486 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (98 mg, 0,486 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40

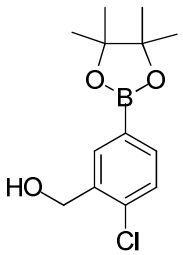
g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 190 mg de 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo bruto. 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (150 mg, 0,285 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (68,3 mg, 2,85 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 42 mg (30%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 498,2 $(M+H)^+$, 0,73 (tiempo de ret.).

Ejemplo 85

Ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico

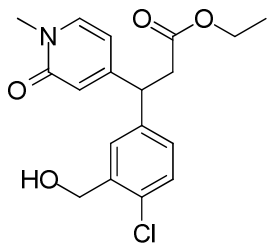


(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol



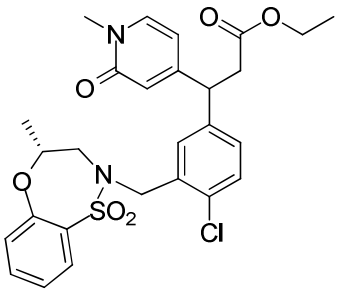
Una suspensión de (5-bromo-2-clorofenil)metanol (700 mg, 3.16 mmol), acetato de potasio (1179 mg, 12,01 mmol)) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (963 mg, 3,79 mmol) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante ~ 10 min luego de lo cual se agregó $(PPh_3)_2PdCl_2$ (133 mg, 0,190 mmol) y la mezcla se calentó hasta 120 °C durante 30 min en un microondas a alta potencia. Luego de esto, la suspensión se enfrió y filtró a través de celite mediante el uso de EtOAc para lavar el celite. La solución de color oscuro se lavó con agua (4x suavemente), salmuera (1x), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre un cartucho de sílice (12 g, carga sólida) mediante el uso de Combiflash Companion, con elución a 30 mL/min y la ejecución de un gradiente de 0-30% de EtOAc/hexano durante 40 min nm. El solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 350 mg (41%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 251,0 $(M+H)^+$, 1,01 (tiempo de ret.).

3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo



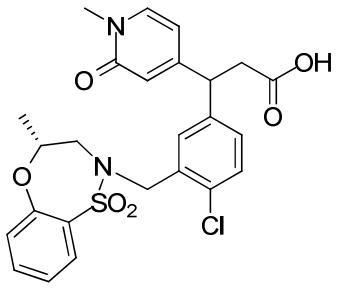
A 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (150 mg, 0,724 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó (2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (350 mg, 1,303 mmol), Et_3N (110 mg, 1,086 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (17,85 mg, 0,036 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min y con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min para dar 162 mg (64%) del compuesto del título. LC-MS m/z 350,1$(M+H)^+$, 0,74 (tiempo de ret.).

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



A una solución de 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (162 mg, 0,463 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (178 mg, 0,834 mmol) y ADDP (117 mg, 0,463 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,114 mL, 0,463 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. Se agregaron 2 eq más de tributilfosfina y ADDP y se dejó continuar durante el fin de semana. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (10 mL, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 150 mg (60%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 545,2 $(M+H)^+$, 1,05 (tiempo de ret.).

Ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico

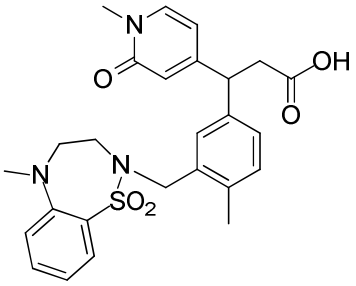


3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,275 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (65,9 mg, 2,75 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de

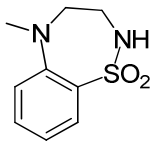
reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 74 mg (52%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 517,1 $(M+H)^+$, 0,90 (tiempo de ret.).

Ejemplo 86

Ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico

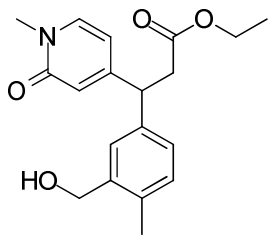


1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina



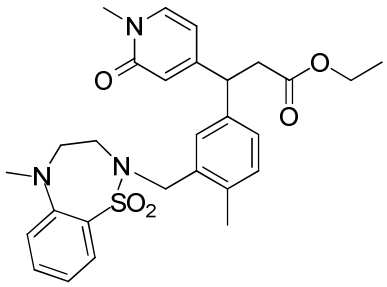
A 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (580 mg, 2,80 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (836 mg, 5,04 mmol), Et_3N (425 mg, 4,20 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (69,0 mg, 0,140 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró. El producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20min. El solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 500 mg (54%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 330,1 $(M+H)^+$, 0,71 (tiempo de ret.).

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



A 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (580 mg, 2,80 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (836 mg, 5,04 mmol), Et_3N (425 mg, 4,20 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (69,0 mg, 0,140 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min para dar 500 mg (54%) del compuesto del título. LC-MS m/z 330,1,1$(M+H)^+$, 0,71 (tiempo de ret.).

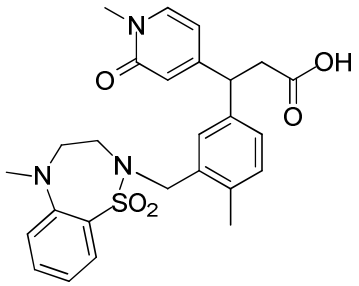
3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,243 mmol), 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina (61,9 mg, 0,291 mmol) y ADDP (123 mg, 0,486 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (98 mg, 0,486 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. Se agregaron 2 eq más de tributilfosfina y ADDP y se dejó continuar durante el fin de semana. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (10 mL, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó

sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 80 mg (63%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 524,3 $(M+H)^+$, 0,98 (tiempo de ret.).

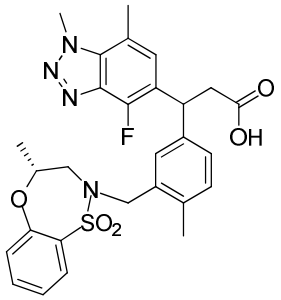
Ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico



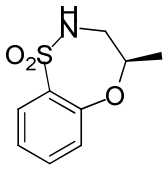
3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (80 mg, 0,153 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (36,6 mg, 1,528 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 37 mg (49%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 496,3 $(M+H)^+$, 0,85 (tiempo de ret.).

Ejemplo 87

Ácido 3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

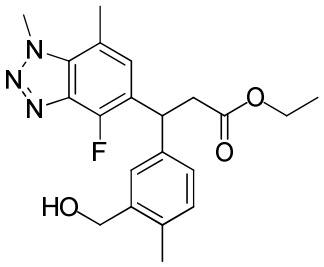


1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



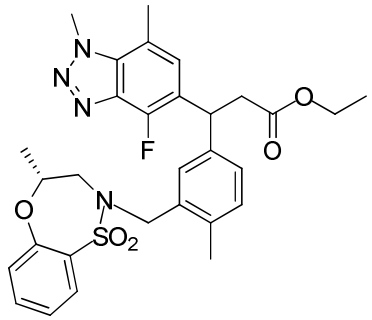
A (R)-1-aminopropan-2-ol (2,023 mL, 25,7 mmol) en THF (40 mL) y agua (10,00 mL) se agregó K_2CO_3 (3551 mg, 25,7 mmol) y luego cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (3,40 mL, 25,7 mmol) lentamente. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 + 2*10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para proporcionar 6750 mg de (R)-2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida bruto. A (R)-2-fluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida (4,56 mL, 28,7 mmol) en DMSO (16 mL) se agregó KOt-Bu (3223 mg, 28,7 mmol) luego se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL), se acidificó con HCl (1 N) a pH ~7, se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y concentró para proporcionar 4700 mg (60%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 216,0 $(M+H)^+$, 0,57 (tiempo de ret.).

3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A 3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,760 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (227 mg, 1,367 mmol), Et_3N (0,159 mL, 1,140 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (18,73 mg, 0,038 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min para dar 146 mg (50%) del compuesto del título. LC-MS m/z 386,3$(M+H)^+$, 0,96 (tiempo de ret.).

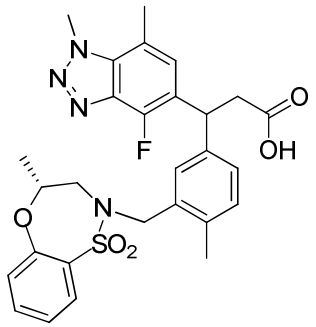
3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (146 mg, 0,379 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (242 mg, 1,136 mmol) y ADDP (191 mg, 0,758 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,187 mL, 0,758 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. Se agregaron 2 eq más de tributilfosfina y ADDP y se dejó continuar durante el fin de semana. LCMS se verificó luego de 50 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 139 mg (63%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 581,4 $(M+H)^+$, 1,21 (tiempo de ret.).

Ácido 3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-

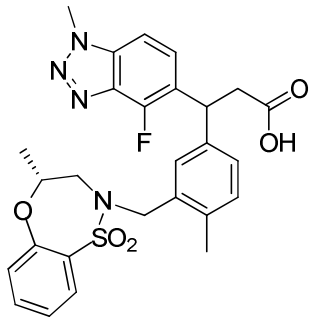
1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



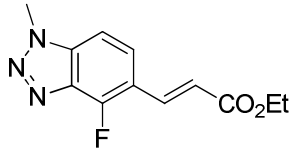
3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (139 mg, 0,239 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (57,3 mg, 2,394 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 37 mg (49%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 553,3 $(M+H)^+$, 1,05 (tiempo de ret.).

Ejemplo 88

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

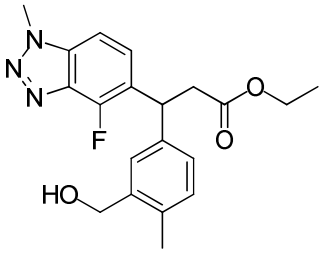


3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 5-bromo-4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (780 mg, 3,39 mmol), 3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-ilio (672 mg, 6,78 mmol) en N-metil-2-prrolidona (NMP) (20 mL), trifenilfosfina (178 mg, 0,678 mmol) y Et_3N (0,945 mL, 6,78 mmol) se agregó luego $Pd(OAc)_2$ (152 mg, 0,678 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 120 °C durante 3 h. Se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=3:1) para proporcionar 400 mg (46,4%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 250,0 $(M+H)^+$, 1,63 (tiempo de ret.).

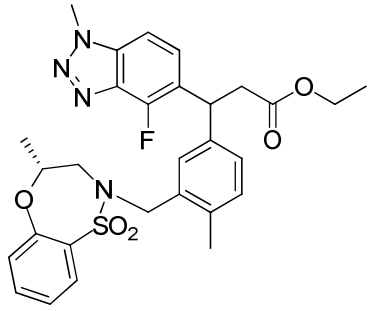
3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A 3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,802 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (240 mg, 1,444 mmol), Et_3N (0,168 mL, 1,204 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (19,78 mg, 0,040 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min para dar 173 mg (58%) del compuesto del título. LC-MS m/z 372,2$(M+H)^+$, 0,86 (tiempo de ret.).

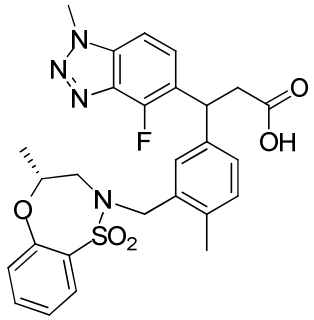
3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-

dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (173 mg, 0,466 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (298 mg, 1,397 mmol) y ADDP (235 mg, 0,932 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,230 mL, 0,932 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min. El solvente se retiró a presión reducida para dar 110 mg (42%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 537,3$(M+H)^+$, 1,15 (tiempo de ret.).

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

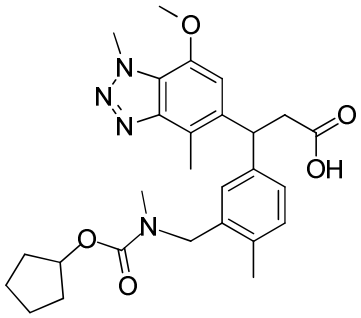


3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (110 mg, 0,194 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (46,5 mg, 1,941 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en

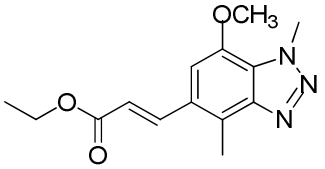
DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 37 mg (49%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 553,3 $(M+H)^+$, 1,05 (tiempo de ret.).

Ejemplo 89

Ácido 3-(3-((((ciclopentiloxi)carbonil)(metil)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



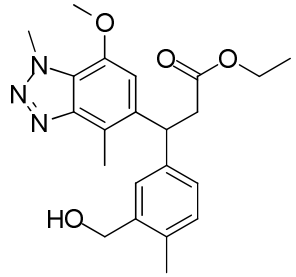
3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 5-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000 mg, 3,90 mmol) en DMF (20 mL), se agregó acrilato de etilo (2346 mg, 23,43 mmol), tri-o-tolilfosfina (357 mg, 1,171 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2019 mg, 15,62 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (131 mg, 0,586 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 110 ºC durante 1 h. Se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% Hexanos a 80% EtOAc/Hexanos durante 35 min) para proporcionar 950 mg (88%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 276,0 $(M+H)^+$, 0,97 (tiempo de ret.).

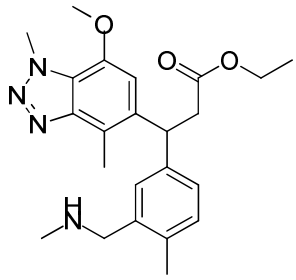
3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-

il)propanoato de etilo



A 3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (150 mg, 0,545 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5,00 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (163 mg, 0,981 mmol), Et_3N (83 mg, 0,817 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (13,43 mg, 0,027 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró luego, el producto se purificó sobre un cartucho de sílice (40 g) mediante el uso de Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con la ejecución de un gradiente de 0-30% EtOAc/hexano durante 30 min luego, 30% a 100% durante 20 min para dar 170 mg (70%) del compuesto del título. LC-MS m/z 398,2$(M+H)^+$, 0,93 (tiempo de ret.).

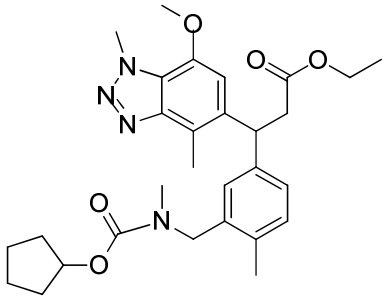
3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (350 mg, 0,881 mmol) disuelta en DCM (6 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,096 mL, 1,321 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 48 h. Luego de verificar LC-MS, la mezcla se evaporó con evaporador V10 al vacío para obtener 326 mg bruto de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. 1). Al 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo bruto (200 mg, 0,481

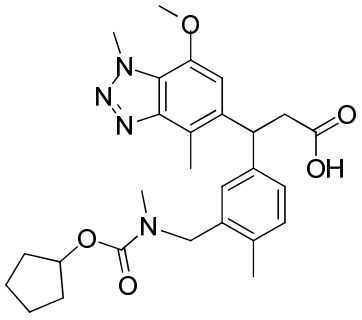
mmol) disuelto en THF (2 mL) se agregó metanamina (14,93 mg, 0,481 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (249 mg, 1,923 mmol) y la mezcla se calentó en condiciones de microondas (120 °C, 1 h, alto) luego, la mezcla se evaporó con un evaporador rotavap al vacío, se disolvió en DCM y se purificó a través de Combi flash para proporcionar 170 mg (70%) del compuesto del título. LC-MS m/z 411,2$(M+H)^+$, 0,70 (tiempo de ret.).

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



A una solución de 3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((metilamino)metil)fenil)propanoato de etilo (90 mg, 0,219 mmol) y Et_3N (33,3 mg, 0,329 mmol) en DCM (4 mL), en un baño de hielo, se agregó gota a gota una solución de cloroformiato de ciclopentilo (0,055 mL, 0,438 mmol) en DCM (1 mL). La solución resultante se tomó del baño de hielo y se dejó agitar durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con DCM y se lavó con agua (3x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 52 mg (60%) del compuesto del título. LC-MS m/z 523,4$(M+H)^+$, 1,26 (tiempo de ret.).

Ácido 3-(3-((((ciclopentiloxi)carbonil)(metil)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico

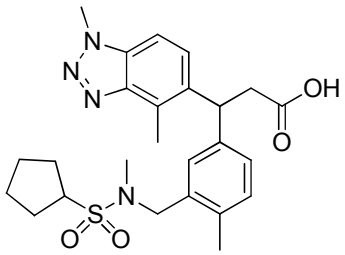


3-(3-((((ciclopentiloxi)carbonil)(metil)amino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-

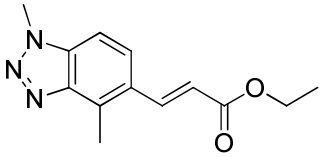
benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (60 mg, 0,115 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) luego se agregó LiOH (27,5 mg, 1,148 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (2 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 10 mg (17%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 495,3 $(M+H)^+$, 1,08 (tiempo de ret.).

Ejemplo 90

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilciclopentanosulfonamido)metil)fenil)propanoico

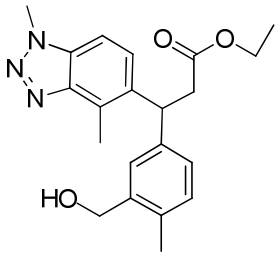


3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-Etilo



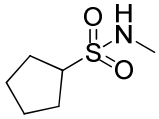
A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (1100 mg, 4,87 mmol) en DMF (5 mL) a TA se agregó acrilato de etilo (3,11 mL, 29,2mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,40 mL, 19,46 mmol), tri-o-tolilfosfina (444 mg, 1,460 mmol), seguido por $Pd(OAc)_2$ (164 mg, 0,730 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (662 mg, 2,70 mmol, 55,5 % de rendimiento) como un lote menos puro (481 mg, 1,961 mmol, 40,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 246,1 $(M+H)^+$, 0,85 min (tiempo de ret.)

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



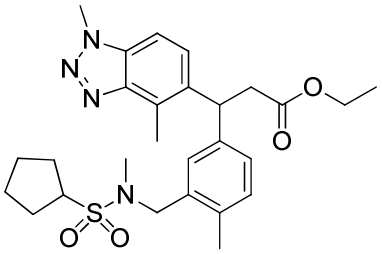
A una suspensión de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato (E)-etilo (1200 mg, 4,89 mmol), ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (974 mg, 5,87 mmol), y $[RhCl(cod)]_2$ (271 mg, 0,489 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) a TA se agregó Et_3N (2,046 mL, 14,68 mmol). La suspensión resultante se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 60 min a 150 °C. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (1290 mg, 3,51 mmol, 71,8 % de rendimiento) como un lote menos puro (453 mg). LC-MS *m/z* 367,8 $(M+H)^+$, 0,86 min (tiempo de ret.)

N-Metilciclopentanosulfonamida



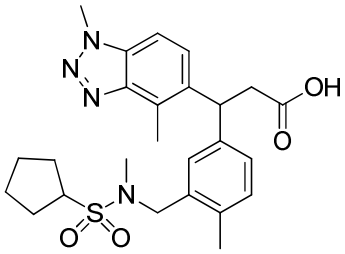
Metilamina-2,0 M THF (2,5 mL, 5 mmol) se agregó a una solución de cloruro de ciclopentanosulfonilo (0,3 mL, 2,275 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C. La solución se agitó durante 20 h. Se agregó DCM (2 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Se volvió a disolver en DCM (4 mL) y se agregó 0,5 mL de Et_3N y se agitó durante 1 h. Se agregó agua (2 mL) y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título (212mg, 1,299 mmol, 57,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 163,9 $(M+H)^+$, 0,48 min (tiempo de ret.)

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilciclo-pentanosulfonamido)metil)fenil)propanoato de Etilo



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (70 mg, 0,191 mmol), N-metilciclopentanosulfonamida (31,1 mg, 0,191 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (96 mg, 0,381 mmol) en nitrógeno en THF (3 mL) agitado a 0 °C se agregó tri-n-butilfosfina (0,094 mL, 0,381 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 40 min, durante lo cual se generó un precipitado. La mezcla se agitó a TA durante 18 h. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado con HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el compuesto del título (34 mg, 0,066 mmol, 34,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 513,3 $(M+H)^+$, 1,15 min (tiempo de ret.)

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilciclopentanosulfonamido)metil)fenil)propanoico

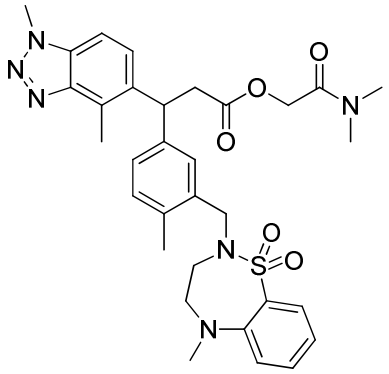


A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilciclopentanosulfonamido)metil)fenil)propanoato de etilo (34 mg, 0,066 mmol) en MeOH (2 mL) a TA se agregó una solución 2M de LiOH (0,332 mL, 0,663 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a absorción normal durante 30 min a 85 °C. Se acidificó con HCl 1N a pH ~ 1 y luego se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones acídicas. Al producto resultante se agregó 0,1 mL de solución 2M de LiOH y 1 mL de MeOH. La mezcla se agitó durante 6 h. Se agregó EtOAc y se extrajo para obtener la capa orgánica 1. La capa acuosa se ajustó a pH 1 con HCl 1N y luego se extrajo con EtOAc para obtener la capa orgánica 2. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y luego se purificaron por HPLC preparativa en condiciones

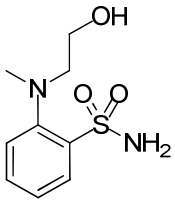
ácidas para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 0,027 mmol, 40,4 % de rendimiento) como sólido. LC-MS *m/z* 485,3 $(M+H)^+$, 0,91 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 91

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(Dimetilamino)-2-oxoetilo

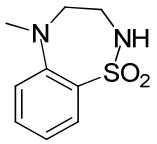


2-((2-Hidroxietil)(metil)amino)bencenosulfonamida



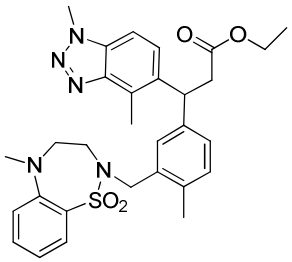
2-Fluorobencenosulfonamida (1,80 g, 10,28 mmol) en 2-(metilamino)etanol (8,25 mL, 103 mmol) se calentó con irradiación de microondas a 130 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL), el pH se ajustó a ~5 con HCl 6 N, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, concentró para proporcionar el compuesto del título (1,975 g, 8,58 mmol, 83 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS *m/z* 231,1 $(M+H)^+$, 0,55 min (tiempo de ret.).

1,1-dióxido de 5-Metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina



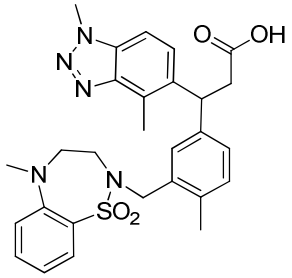
A 2-((2-hidroxietil)(metil)amino)bencenosulfonamida (1,975 g, 8,58 mmol) en THF (100 mL) se agregó DIAD (2,001 mL, 10,29 mmol), PS-PPh_3 (4,29 g, 12,86 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título. Este material se trituró con éter dos veces para para proporcionar el compuesto del título (1,04 g, 4,90 mmol, 57,1 % de rendimiento) (27-A3) como sólido blanco. LC-MS *m/z* 213,0 $(M+H)^+$, 0,56 min (tiempo de ret.).

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de Etilo



A una solución de 1,1-dióxido de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (580 mg, 1,578 mmol), 5-metill-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina (352mg, 1,657 mmol), y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (797 mg, 3,16 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se agregó tri-n-butilfosfina (0,779 mL, 3,16 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (659 mg, 1,173 mmol, 74,3 % de rendimiento) como. LC-MS *m/z* 561,9 $(M+H)^+$, 1,13 min (tiempo de ret.)

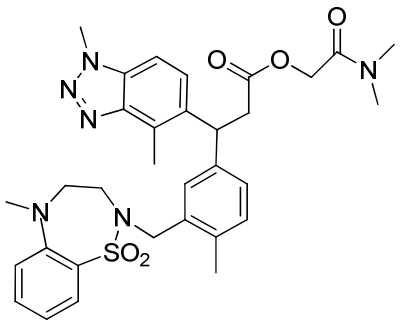
Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-

metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (659 mg, 1.173 mmol) en MeOH (5 mL) se agregaron varias gotas de THF. La mezcla se agitó a TA se agregó solución 2M de LiOH (5,87 mL, 11,73 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 17 h. El pH se ajustó hasta 1 con HCl 1N. No se precipitó ningún sólido de la solución. Se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título (652mg, 1,222mmol, 104 % de rendimiento) como sólido. LC-MS *m/z* 533,9 $(M+H)^+$, 0,99 min (tiempo de ret.).

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(Dimetilamino)-2-oxoetilo

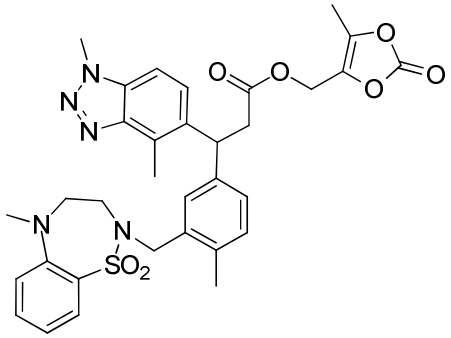


A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (50 mg, 0,094 mmol) en acetona (1 mL) se agregó 2-bromo-N,N-dimetilacetamida (31,1 mg, 0,187 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 50 min a 100 °C. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado con HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el compuesto del título (35,35 mg, 0,057 mmol, 61,0 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 619,3 $(M+H)^+$, 1,03 min (tiempo de ret.). ^1H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,62 - 7,48 (m, 3 H), 7,30 (s, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,18 - 7,05 (m, 3 H), 4,86 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 4,74 - 4,62 (m, 2 H), 4,25 (s, 3 H), 4,10 (s, 2 H), 3,30 - 3,16 (m, 6 H), 2,99 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 2,76 (d, *J* = 4,0 Hz, 6 H), 2,24 (s, 3 H).

Ejemplo 92

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de (5-Metil-2-oxo-

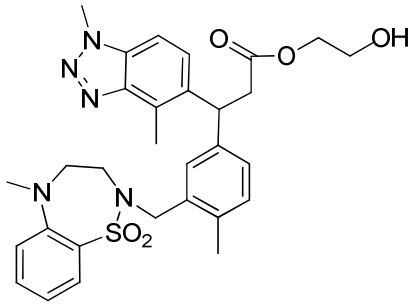
1,3-dioxol-4-il)metilo



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (60 mg, 0,112mmol) en acetona (1 mL) se agregó 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (33,4 mg, 0,225 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 50 min a 100 °C, otros 50 min a 100 °C. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado con HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el compuesto del título (31 mg, 0,048 mmol, 42,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS *m/z* 646,4 $(M+H)^+$, 1,10 min (tiempo de ret.) ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,64 - 7,46 (m, 3 H), 7,34 - 7,03 (m, 5 H), 4,94 - 4,75 (m, 3 H), 4,23 (s, 3 H), 4,08 (s, 2 H), 3,29 - 3,16 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 1,96 (s, 3 H).

Ejemplo 93

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-Hidroxietilo

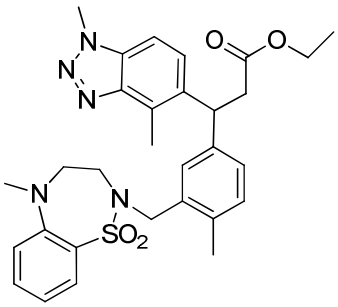


A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 mL) se agregó dicloruro de oxalilo (0,059 mL,

0,412mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se agregó etano-1,2-diol (64,0 mg, 1,031 mmol) y se agitó durante 2 h. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado con HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el compuesto del título (36 mg, 0,062mmol, 60,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 578,4 $(M+H)^+$, 0,96 min (tiempo de ret.) ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,62 - 7,46 (m, 3 H), 7,31 - 7,02 (m, 5 H), 4,85 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 4,75 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 4,25 (s, 3 H), 4,09 (s, 2 H), 3,91 (t, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 3,46 (q, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 3,30 - 3,25 (m, 2 H), 3,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 4 H), 2,99 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H).

Ejemplo 94

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de Etilo

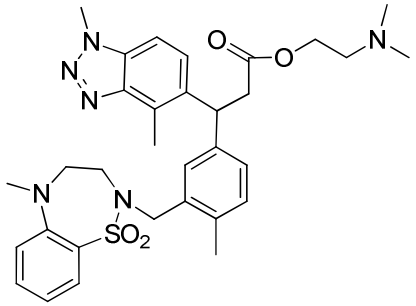


A una solución de 1,1-dióxido de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,136 mmol), 5-metill-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina (43,3 mg, 0,204 mmol) y ADDP (68,7 mg, 0,272mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se agregó tri-n-butilfosfina (0,067 mL, 0,272mmol). Luego de la adición, se retiró el baño de hielo y se agitó a TA durante 20 h. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones neutras para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 0,055 mmol, 40,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 562,3 $(M+H)^+$, 1,18 min (tiempo de ret.) ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,63 - 7,45 (m, 3 H), 7,33 - 7,04 (m, 5 H), 4,83 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 4,25 (s, 3 H), 4,09 (s, 2 H), 3,94 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 3,30 - 3,12 (m, 6 H), 2,99 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 1,03 (t, 3 H).

Ejemplo 95

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-

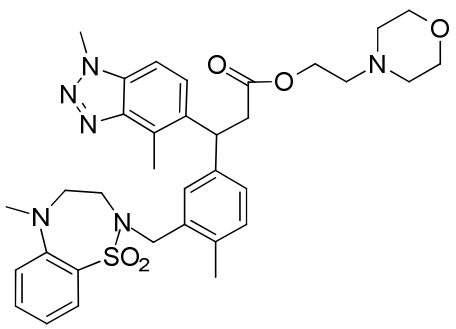
(Dimetilamino)etilo



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,036 mL, 0,412mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se agregó 2-(dimetilamino)etanol (0,104 mL, 1,031 mmol) y se agitó durante 2 h. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado por HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el compuesto del título (31 mg, 0,051 mmol, 49,7 % de rendimiento) como sólido. LC-MS *m/z* 605,3 $(M+H)^+$, 0,88 min (tiempo de ret.) ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,62 - 7,46 (m, 3 H), 7,31 - 7,04 (m, 5 H), 4,83 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 4,25 (s, 3 H), 4,09 (s, 2 H), 3,96 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 3,28 (br, s,, 2 H), 3,17 (t, *J* = 8,5 Hz, 4 H), 2,99 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,32 - 2,19 (m, 5 H), 2,03 (s, 6 H).

Ejemplo 96

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-Morpholinoetilo

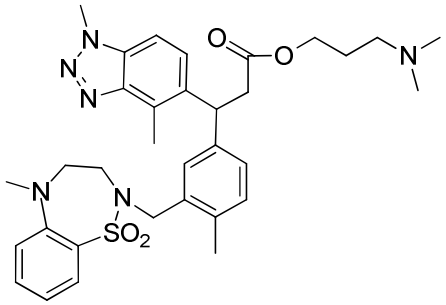


A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico

(55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,036 mL, 0,412mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se agregó 2-morfolinoetanol (13,52mg, 0,103 mmol) y se agitó durante 2 h. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado con HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el compuesto del título (32,9 mg, 0,051 mmol, 49,4 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS *m/z* 647,4 $(M+H)^+$, 0,86 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 97

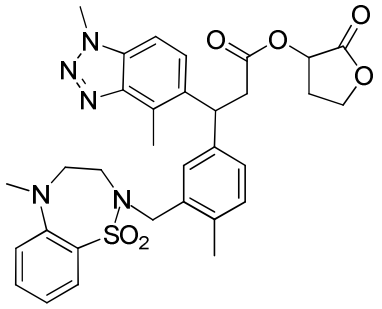
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(Dimetilamino)propilo



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,036 mL, 0,412mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se agregó 3-(dimetilamino)propan-1-ol (106 mg, 1,031 mmol) y se agitó durante 2 h. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado con HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el compuesto del título (50,8 mg, 0,082mmol, 80 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS *m/z* 619,5 $(M+H)^+$, 0,89 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 98

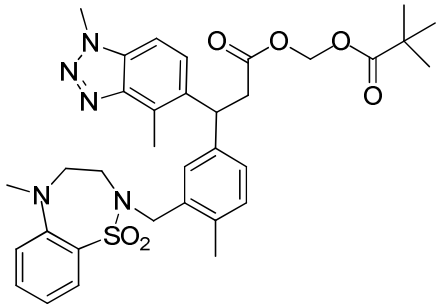
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-Oxotetrahidrofuran-3-ilo



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (60 mg, 0,112mmol) en acetona (1 mL) se agregó 3-bromodihidrofuran-2(3H)-ona (0,026 mL, 0,281 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 50 min a 100 °C. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado con HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el compuesto del título (50 mg, 0,081 mmol, 72,0 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS *m/z* 618.2 $(M+H)^+$, 1,03 min (tiempo de ret.) ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,56 - 7,41 (m, 3 H), 7,21 (s, 1 H), 7,17 - 7,06 (m, 2 H), 7,05 - 6,95 (m, 2 H), 5,32 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,78 (br, s,, 1 H), 4,29 - 4,07 (m, 5 H), 4,02 (s, 2 H), 3,23 - 3,18 (m, 4 H), 3,15 - 3,08 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 2,39 - 2,27 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 1,94 - 1,78 (m, 1 H).

Ejemplo 99

Pivalato de ((3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoil)oxi)metilo

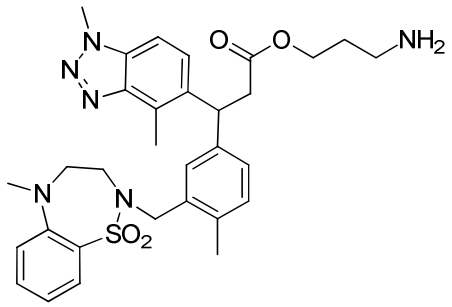


A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (60 mg, 0,112mmol) en acetona (1 mL) se agregó pivalato de clorometilo (33,9 mg, 0,225 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 50 min a 100 °C. Se agregó pivalato de clorometilo (33,9 mg, 0,225 mmol) y se agregó Et_3N

(0,047 mL, 0,337 mmol) y se calentó en microondas durante 50 min a 100 °C. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones neutras para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 0,054 mmol, 48,1 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS *m/z* 648,4 $(M+H)^+$, 1,24 min (tiempo de ret.) ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,62 - 7,49 (m, 3 H), 7,27 (s, 1 H), 7,24 - 7,13 (m, 2 H), 7,13 - 7,04 (m, 2 H), 5,60 (s, 2 H), 4,84 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 4,24 (s, 3 H), 4,08 (s, 2 H), 3,30 - 3,22 (m, 4 H), 3,19 (br, s,, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 0,92 (s, 9 H).

Ejemplo 100

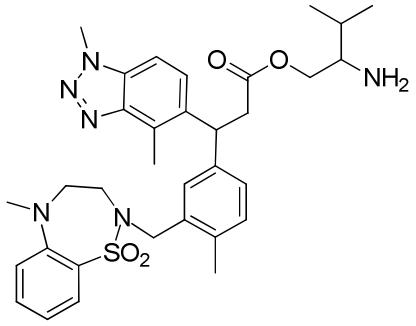
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-Aminopropilo



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 mL) se agregó dicloruro de oxalilo (0,059 mL, 0,412mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se agregó (3-hidroxipropil)carbamato de terc-butilo (0,040 mL, 0,412mmol) y se agitó durante 2 h. Se agregó HCl 4M en dioxano (0,129 mL, 0,515 mmol) y se agitó durante 2 h. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado por HPLC preparativa en condiciones ácidas para proveer el compuesto del título (28 mg, 0,040 mmol, 38,5 % de rendimiento) como sólido rosa claro. LC-MS *m/z* 591,3 $(M+H)^+$, 0,86 min (tiempo de ret.) ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,47 (m, 5 H), 7,28 (s, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,18 - 7,05 (m, 3 H), 4,84 (s, 1 H), 4,25 (s, 3 H), 4,09 (s, 2 H), 3,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 6 H), 2,99 (s, 3 H), 2,77 (s, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 1,76 (d, 2 H).

Ejemplo 101

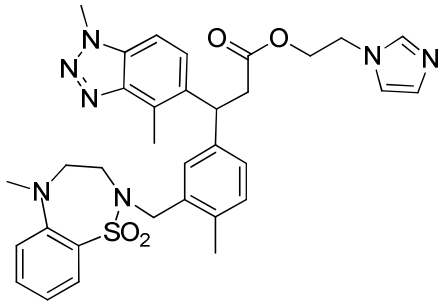
2-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-Amino-3-metilbutilo



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (60 mg, 0,112mmol) en DCM (2 mL) se agregó dicloruro de oxalilo (0,064 mL, 0,450 mmol) y una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se agregó (1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo (68,6 mg, 0,337 mmol) y se agitó durante 2 h. Se agregó 30 mg of (1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo y se agitó durante 18 h. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado por HPLC preparativa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (50 mg, 0,068 mmol, 60,7 % de rendimiento) como sólido rosa. LC-MS *m/z* 619,4 $(M+H)^+$, 0,89 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 102

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(1H-Imidazol-1-il)etilo

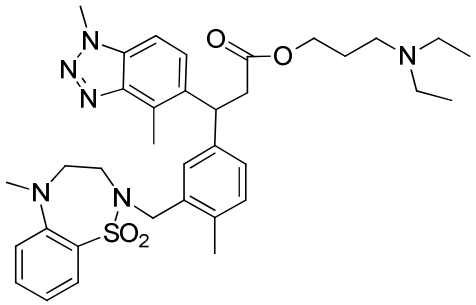


A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico

(50 mg, 0,094 mmol) en acetona (1 mL) se agregó 1-(2-cloroetil)-1H-imidazol clorhidrato (31,3 mg, 0,187 mmol) y Et_3N (0,065 mL, 0,468 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 2 h a 100 °C. Se filtró la sal y el filtrado se volvió a disolver en DMF (1 mL). 1-(2-cloroetil)-1H-imidazol clorhidrato (31,3 mg, 0,187 mmol) y se agregó Et_3N (0,065 mL, 0,468 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 1 h a 120 °C. Se filtró el sólido y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el título (31 mg, 0.049 mmol, 52,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS *m/z* 628,3 $(M+H)^+$, 0.89 min (tiempo de ret.) ^1H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,64 - 7,44 (m, 4 H), 7,28 - 7,17 (m, 2 H), 7,16 - 7,01 (m, 4 H), 6,83 (s, 1 H), 4,79 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,25 (s, 3 H), 4,21 - 4,05 (m, 6 H), 3,29 - 3,14 (m, 6 H), 2,98 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H).

Ejemplo 103

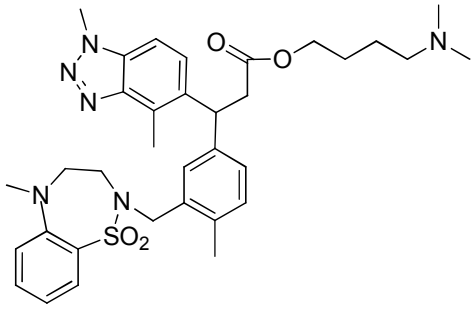
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(Dietilamino)propilo



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,036 mL, 0,412mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se agregó 3-(dietilamino)propan-1-ol (135 mg, 1,031 mmol) y se agitó durante 18 h. Se agregó 1 mL de THF y se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado por HPLC preparativa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (31,6 mg, 0,049 mmol, 47,4 % de rendimiento) como sólido. LC-MS *m/z* 647,4 $(M+H)^+$, 0,92Min (tiempo de ret.).

Ejemplo 104

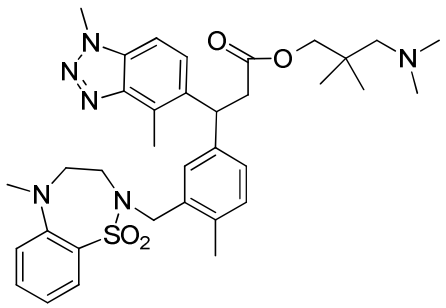
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 4-(Dimetilamino)butilo



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,036 mL, 0,412mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se agregó 4-(dimetilamino)butan-1-ol (121 mg, 1,031 mmol) y se agitó durante 18 h. Se agregó 1 mL de THF y se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado por HPLC preparativa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (38,6 mg, 0,061 mmol, 59,2 % de rendimiento) como sólido. LC-MS *m/z* 633,5 $(M+H)^+$, 0,93 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 105

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(Dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo

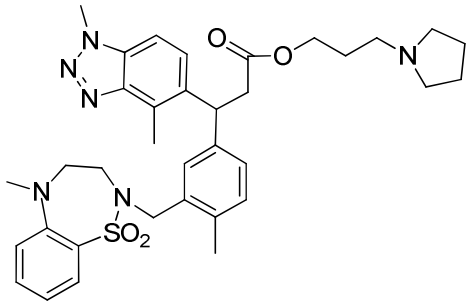


A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico

(50 mg, 0,094 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,033 mL, 0,375 mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se agregó 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol (123 mg, 0,937 mmol) y se agitó durante 20 h. Se calentó a 50 °C durante 17 h. Se agregó 1 mL de THF y se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado por HPLC preparativa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (11,8 mg, 0,018 mmol, 19,47 % de rendimiento) como sólido. LC-MS *m*/*z* 647,5 $(M+H)^+$, 0,94 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 106

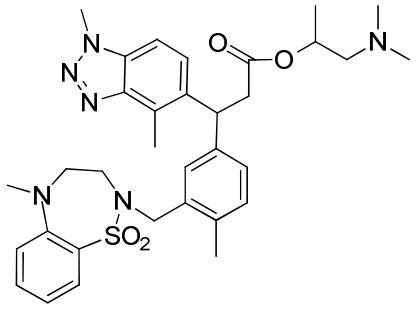
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(Pirrolidin-1-il)propilo



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (55 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,036 mL, 0,412mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se agregó 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (12,11 mg, 0,094 mmol) y THF (1 mL) y se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado por HPLC preparativa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (11,2mg, 0,017 mmol, 18,54 % de rendimiento) como sólido. LC-MS *m*/*z* 645,3 $(M+H)^+$, 0,93 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 107

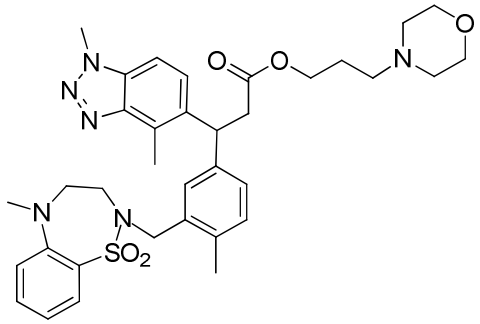
1-(Dimetilamino)propan-2-ilo 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (50 mg, 0,094 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,033 mL, 0,375 mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se agregó 1-(dimetilamino)propan-2-ol (97 mg, 0,937 mmol) y se agitó durante 17 h. Se agregó 1 mL de THF y se calentó en un microondas Biotage a absorción normal durante 40 min a 100 °C. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado por HPLC preparativa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (14,9 mg, 0,024 mmol, 25,7 % de rendimiento) como sólido. LC-MS *m/z* 619,4 $(M+H)^+$, 0,91 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 108

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-morfolinopropilo

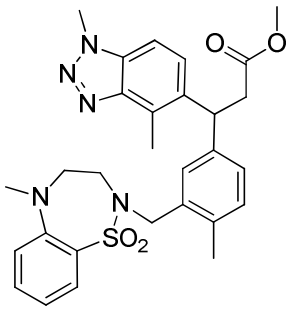


A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (50 mg, 0,094 mmol) en DMF (1 mL) se agregó 4-(3-cloropropil)-morfolina clorhidrato (37,5 mg, 0,187 mmol) y Et_3N (0,065 mL, 0,468 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 1 h a 120 °C, 1 h a 150 °C. La reacción se filtró y el filtrado se concentró y purificó con HPLC preparativa en condiciones neutras para dar el

compuesto del título (27,5 mg, 0.042mmol, 44,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS *m/z* 661,3 $(M+H)^+$, 0,92 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 109

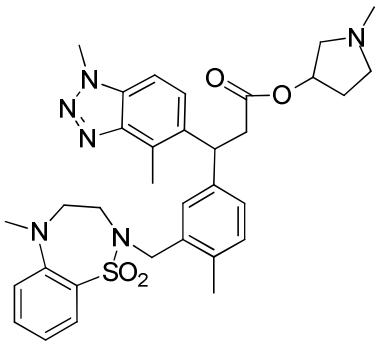
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de Metilo



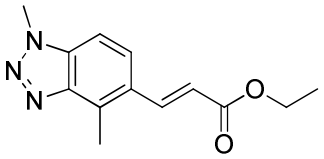
Se obtuvo el compuesto del título (7,8 mg, 0,014 mmol) del procedimiento de purificación de 1,1-dióxido de 2-(5-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-hidroxipropil)-2-metilbencil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina. LC-MS: *m/z* 548,2 $(M+H)^+$, 1,11 min. (tiempo de ret.)

Ejemplo 110

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de Metilpirrolidin-3-ilo;

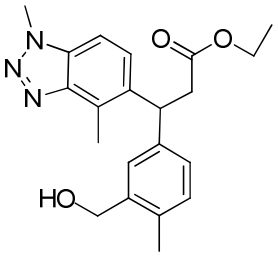


3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-Etilo



A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (1100 mg, 4,87 mmol) en DMF (5 mL) a TA se agregó acrilato de etilo (3,11 mL, 29,2mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,40 mL, 19,46 mmol), tri-o-tolilfosfina (444 mg, 1,460 mmol), seguido por $Pd(OAc)_2$ (164 mg, 0,730 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (1x), y salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 1,835 mmol, 37,7 % de rendimiento) y un lote impuro. El lote impuro se trituró con éter para dar el compuesto del título (740 mg, 3,02mmol, 62,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS *m/z* 246,0 $(M+H)^+$, 0,88 min (tiempo de ret.).

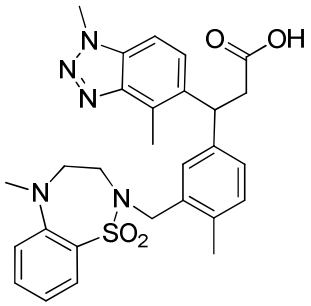
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de Etilo



A una suspensión de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato (E)-etilo (1200 mg, 4,89 mmol), ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (974 mg, 5,87 mmol), y $[RhCl(cod)]_2$ (241 mg, 0,489 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) a TA se agregó Et_3N (2,046 mL, 14,68 mmol). La suspensión resultante se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 60 min a 150 °C. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (1,04 g, 2,83 mmol, 57,9 % de rendimiento) como aceite. LC-MS *m/z* 367,9 $(M+H)^+$, 0,89 min (tiempo de ret.).

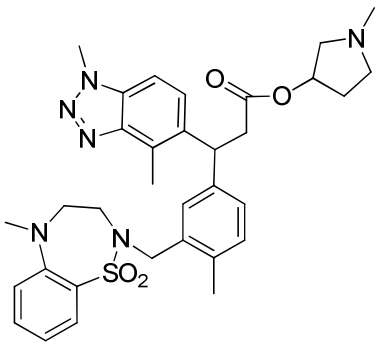
Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-

4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico



A una solución de 1,1-dióxido de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1040 mg, 2,83 mmol), 5-metill-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina (631 mg, 2,97 mmol), y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1428 mg, 5,66 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se agregó tri-n-butilfosfina (1,397 mL, 5,66 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a TA durante 20 h. Se agregó una solución 2M de LiOH (9,91 mL, 19,81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N, se diluyó y extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica se combinó y concentró. Se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (818 mg, 1,533 mmol, 54,2 % de rendimiento) como aceite y un lote menos puro (401 mg, 0,751 mmol, 26,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 534,1 $(M+H)^+$, 0,98 min (tiempo de ret.).

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-Metilpirrolidin-3-ilo

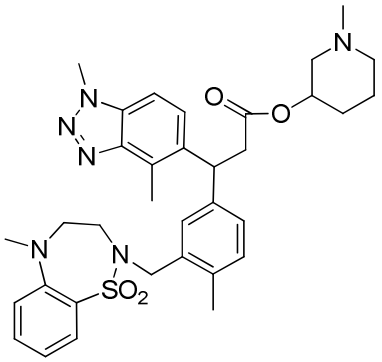


A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico

(50 mg, 0,094 mmol) (N26428-95-A1) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,033 mL, 0,375 mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se agregó 1-metilpirrolidin-3-ol (95 mg, 0,937 mmol) y se agitó durante 20 h. Se agregó un mL de DMF y la reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado por HPLC preparativa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (12mg, 0,019 mmol, 20,77 % de rendimiento) como sólido. LC-MS *m/z* 617,2 $(M+H)^+$, 0,91 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 111

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-Metilpiperidin-3-ilo

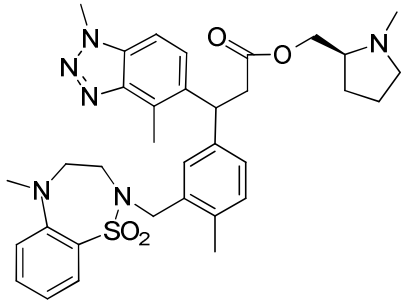


A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (50 mg, 0,094 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,033 mL, 0,375 mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se agregó 1-metilpiperidin-3-ol (108 mg, 0,937 mmol) y se agitó durante 20 h. Se agregó 1 mL de DMF y se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado por HPLC preparativa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (14 mg, 0,022mmol, 23,69 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 631,5 $(M+H)^+$, 0,92Min (tiempo de ret.).

Ejemplo 112

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de ((S)-1-

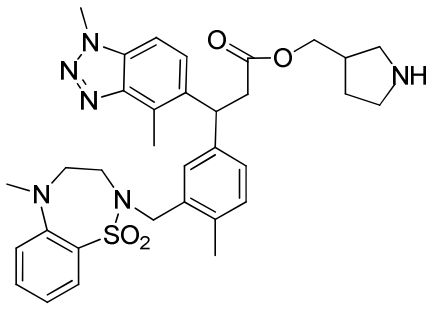
Metilpirrolidin-2-il)metilo



A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (40 mg, 0,075 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,026 mL, 0,300 mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se agregó (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (86 mg, 0,750 mmol) y se agitó durante 20 h. Se calentó a 50 °C durante 17 h. Se agregó 1 mL de THF y se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado por HPLC preparativa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (14,2mg, 0,023 mmol, 30,0 % de rendimiento) como sólido. LC-MS *m/z* 647,5 $(M+H)^+$, 0,94 min (tiempo de ret.)

Ejemplo 113

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de Pirrolidin-3-ilmetilo

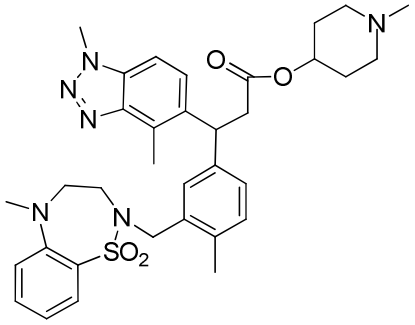


A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (40 mg, 0,075 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,026 mL, 0,300 mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta

absorción durante 40 min a 100 °C, 30 min a 100 °C. Se agregó HCl 4M en dioxano (0,094 mL, 0,375 mmol) y se agitó durante 20 h. El solvente se secó y el producto bruto se purificó con HPLC preparativa en condiciones neutras para proporcionar el compuesto del título (12mg, 0,019 mmol, 26,0 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 617,4 $(M+H)^+$, 0,89 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 114

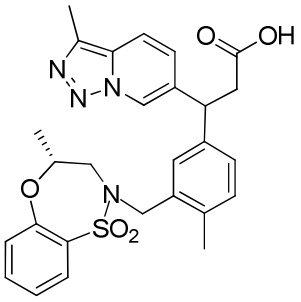
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-Metilpiperidin-4-ilo



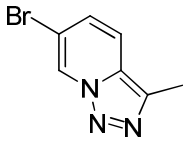
A una solución de ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (50 mg, 0,094 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,033 mL, 0,375 mmol) seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se agregó 1-metilpiperidin-4-ol (108 mg, 0,937 mmol) y se agitó durante 1 h. Se agregó 1 mL de DMF y se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 40 min a 100 °C. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado por HPLC preparativa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (24,7 mg, 0,039 mmol, 41,8 % de rendimiento) como sólido. LC-MS *m/z* 631,6 $(M+H)^+$, 0,91 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 115

Ácido 3-(4-Metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)propanoico

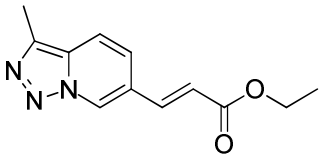


6-Bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina



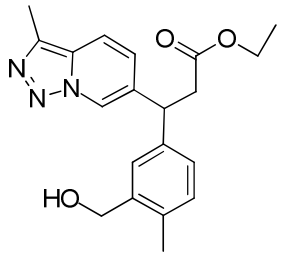
Una mezcla de 1-(5-bromopiridin-2-il)etanona (1 g, 5,00 mmol), hidrato de hidrazina (2,67 mL, 55,0 mmol) en MeOH (15 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. Se agregó NaOH 1N (5 mL) y se extrajo con DCM dos veces. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 8 mL de $CHCl_3$, se agregó dióxido de manganeso (1,043 g, 12,00 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 19 h y luego durante otras 4 h. Se enfrió, se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el compuesto del título (960 mg, 4,53 mmol, 91 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS *m/z* 213,9 $(M+H)^+$, 0,67 min (tiempo de ret.).

3-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)acrilato de (E)-Etilo



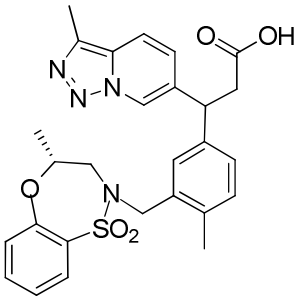
A una solución de 6-bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (200 mg, 0,943 mmol) en DMF (3 mL) a TA se agregó acrilato de etilo (0,602 mL, 5,66 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,659 mL, 3,77 mmol), tri-o-tolilfosfina (86 mg, 0,283 mmol), seguido por $Pd(OAc)_2$ (31,8 mg, 0,141 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a alta absorción a 150 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción bruta se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera (1x). La capa orgánica se recogió y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 0,303 mmol, 32,1 % de rendimiento) como sólido. LC-MS *m/z* 246,0 $(M+H)^+$, 0,88 min (tiempo de ret.).

3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)propanoato de Etilo



A una suspensión de 3-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)acrilato de (E)-etilo (220 mg, 0,951 mmol), ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (189 mg, 1,142mmol), Et_3N (0,396 mL, 2,85 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (2,000 mL) se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (46,9 mg, 0,095 mmol). La suspensión resultante se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 60 min a 130 °C. Se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (194 mg, 0,549 mmol, 57,7 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS *m/z* 354,2 $(M+H)^+$, 0,85 min (tiempo de ret.).

Ácido 3-(4-Metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)propanoico

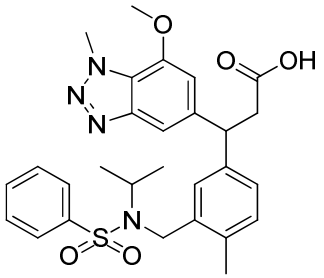


A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)propanoato de etilo (90 mg, 0,255 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (57,0 mg, 0,267 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (129 mg, 0,509 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se agregó tri-n-butilfosfina (0,126 mL, 0,509 mmol). El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la

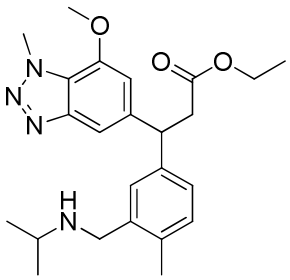
agitación continuó a TA durante 20 h. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones neutras para proporcionar el intermedio 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)propanoato de etilo. Este disolvió en MeOH (2 mL). Se agregó una solución de LiOH 2M (0,891 mL, 1,783 mmol) y la mezcla se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se agregó HCl 1N para ajustar el pH a 2. Se purificó con HPLC preparativa en condiciones ácidas para proporcionar el compuesto del título (64,4 mg, 0,124 mmol, 48,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS *m/z* 521,2 $(M+H)^+$, 0,97 min (tiempo de ret.)

Ejemplo 116

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



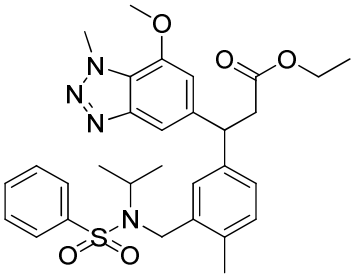
3-(3-((isopropilamino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,391 mmol) y Et_3N (0,271 mL, 1,956 mmol) en DCM (4 mL) a -78 °C se agregó gradualmente cloruro de metanosulfonilo (0,076 mL, 0,978 mmol). La mezcla se agitó luego durante 2,5 a esta temperatura en una atmósfera de nitrógeno. Luego de este momento se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,076 mL, 0,978 mmol) luego se agitó durante 2 h más. Luego se agregó propan-2-

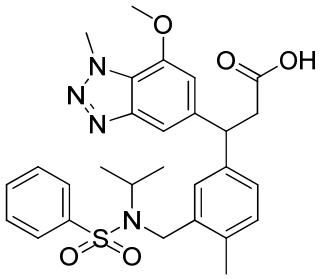
amina (0,333 mL, 3,91 mmol) y la mezcla se dejó volver a TA mientras se agitaba durante otras 18 h. La mezcla se absorbió luego en DCM y se lavó con una solución de NaCl (4x) y $NaHCO_3$ (1x). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo (231 mg, 83%). LC-MS *m/z* 425 $(M+H)^+$, 0,78 min. (tiempo de ret.).

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



A una solución de 3-(3-((isopropilamino)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (231 mg, 0,544 mmol) y Et_3N (0,379 mL, 2,72 mmol) en DCM (6 mL) en DCM (6 mL) en un baño de hielo se agregó cloruro de bencenosulfonilo (0,105 mL, 0,816 mmol). Esta mezcla se calentó luego a TA y se agitó durante 18 h. Luego de este momento se agregó cloruro de bencenosulfonilo (0,035 mL, 0,272 mmol) y se agitó durante 1 h, luego se agregó Et_3N (0,152 mL, 1,088 mmol). La reacción se agitó durante 3 h más. Luego de esto la solución se diluyó adicionalmente con DCM se lavó con agua (3x) y salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó luego por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0-60 % EtOAc/Hex para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 22,78 %). LC-MS *m/z* 565 $(M+H)^+$, 1,25 min. (tiempo de ret.).

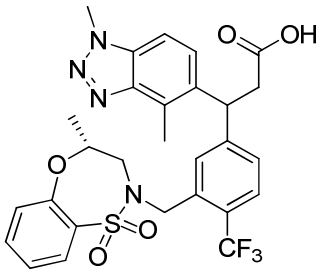
Ácido 3-(3-((N-isopropilfenilsulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



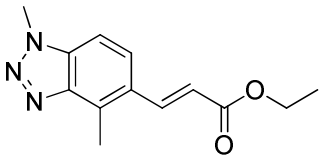
A una solución de 3-(3-((N-isopropilfenilsulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (70 mg, 0,110 mmol) en THF (1 mL) y agua (1 mL) se agregó LiOH (13,21 mg, 0,552 mmol). Esto se dejó agitar durante 17 h. Luego de esto, se agregó HCl 1 N a la mezcla de reacción gota a gota hasta que la mezcla estuvo a pH 1. La solución ácida se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se retiraron a presión reducida para proporcionar un sólido. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna preparatoria Sunfire 19x100 mm 5u) eluyendo a 18 mL/min a un gradiente de 0-80% CH_3CN/agua durante 10 min para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 86%). LC-MS *m/z* 537 $(M+H)^+$, 1,06 min. (tiempo de ret.).

Ejemplo 117

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



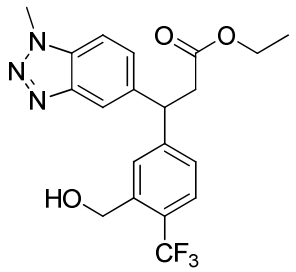
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (2 g, 8,85 mmol) en DMF (60 mL) se agregó acrilato de etilo (5,78 mL, 53,1 mmol) N-etil-N-isopropilpropan-

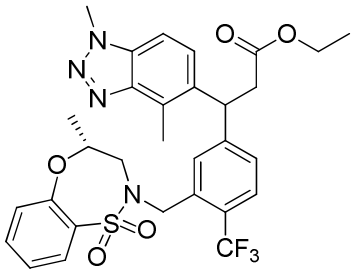
2-amina (6,16 mL, 35,4 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,808 g, 2,65 mmol), y $Pd(OAc)_2$ (0,298 g, 1,327 mmol). Las mezclas se separaron uniformemente en 4 viales de microondas de 20 mL luego se sometieron a microondas a 120 °C a alta absorción durante 2 h. Luego de esto, las mezclas de reacción separadas se combinaron y filtraron a través de celite que se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó luego con agua (3x) y salmuera (1x), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó luego por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0-40 % EtOAc/Hex para proporcionar el compuesto del título (1,719 g, 71,3%). LC-MS *m/z* 246 $(M+H)^+$, 0,86 min. (tiempo de ret.).

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



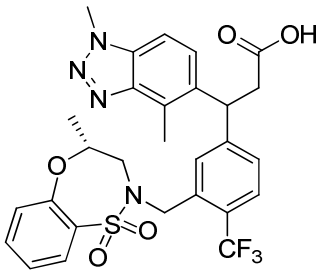
A una suspensión de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (369 mg, 1,223 mmol), 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (200 mg, 0,815 mmol) y Et_3N (0,170 mL, 1,223 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (6 mL) se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (20,10 mg, 0,041 mmol) y se dejó agitar a 95 °C durante 1 h. El 1,4-dioxano se retiró a presión reducida y la mezcla se filtró a través de celite que se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x), salmuera (1x), se secaron sobre $MgSO_4$ y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. El residuo resultante se purificó luego por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0-60 % EtOAc/Hex para proporcionar el compuesto del título (238 mg, 69,3 %). LC-MS *m/z* 422 $(M+H)^+$, 0,96 min. (tiempo de ret.).

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



Bajo argón y en un baño de hielo, 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (238 mg, 0,565 mmol)), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (516 mg, 1,694 mmol), se disolvieron en THF (5 mL), y luego tributilfosfina (0,282 mL, 1,130 mmol)). La mezcla de reacción se agitó 5 min y luego se agregó ADDP (285 mg, 1,130 mmol). Esto se agitó durante 10 min y luego se calentó hasta 23 C y se agitó durante 64 h. La solución se enfrió luego hasta 0 °C en un baño de hielo y más tributilfosfina (0,282 mL, 1,130 mmol) y ADDP (285 mg, 1,130 mmol) y se dejó agitar durante 3 h más. Después de esto el solvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó luego por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0-50 % EtOAc/Hex para proporcionar el compuesto del título (344 mg, 95 %). LC-MS *m/z* 617 $(M+H)^+$, 1,23 min. (tiempo de ret.).

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

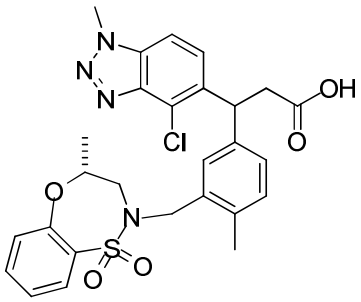


A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil) propanoato de etilo (344 mg, 0,558 mmol) en THF (4 mL) y agua (2 mL) se agregó LiOH (66,8 mg, 2,79 mmol). Esto se dejó agitar durante 18 h. Luego de esto, se agregó HCl 1 N a la mezcla de reacción gota a gota hasta que la mezcla estuvo a pH 1. La solución ácida se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se retiraron a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. El residuo resultante

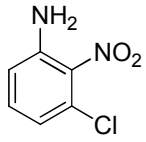
se purificó por HPLC de fase inversa (columna prep. Atlantics T3, 19x100mm, 5u) eluyendo a 18 mL/min a un gradiente de 40-70% CH_3CN/agua durante 10 min para proporcionar el compuesto del título (169 mg, 51,5 %). LC-MS *m/z* 589 $(M+H)^+$, 1,1 min. (tiempo de ret.).

Ejemplo 118

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

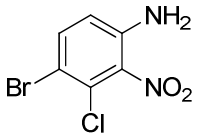


3-cloro-2-nitroanilina



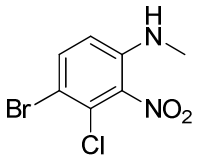
Una solución de ácido 3-cloro-2-nitrobenzoico (20 g, 99 mmol) y Et_3N (20,74 mL, 149 mmol) en DMF (100 mL) se trató con fosforazidato de difenilo (32,8 g, 119 mmol) seguido por agitación a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se trató luego con agua (200 mL) seguido por calentamiento a 100 °C durante 1 h. La solución se enfrió y el matraz se equipó con un cabezal de destilación de trayectoria corta y el DMF se retiró por destilación a alto vacío. El residuo sólido se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. Se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con agua (3x), salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 10 g (53,4%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 173,1 $(M+H)^+$, 1,67 (tiempo de ret.).

4-bromo-3-cloro-2-nitroanilina



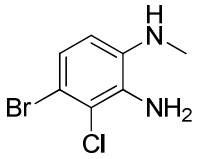
3-cloro-2-nitroanilina (10 g, 57,9 mmol) y NBS (10,31 g, 57,9 mmol) se disolvieron en AcOH (500 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 45 min. Luego de enfriarse, la mezcla de reacción se agregó a 1,5L de agua. El precipitado resultante se filtró y secó a alto vacío para proporcionar 10 g (68,6%) del compuesto del título.

4-bromo-3-cloro-N-metil-2-nitroanilina



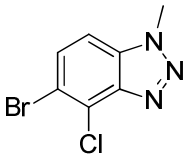
A una solución de 4-bromo-3-cloro-2-nitroanilina (10 g, 39,8 mmol) en DMF (300 mL) a 0 °C se le agregó NaH (1,145 g, 47,7 mmol). Luego de agitar durante 30 min, se agregó MeI (2,98 mL, 47,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min. Se agregó agua (10 mL). El precipitado rojo se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 6 g (56,8%) del compuesto del título.

4-bromo-3-cloro-N1-metilbenceno-1,2-diamina



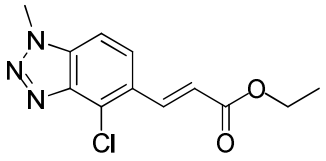
A 4-bromo-3-cloro-N-metil-2-nitroanilina (6 g, 22,60 mmol) en AcOH (200 mL), se agregó zinc (4,43 g, 67,8 mmol) en pequeñas porciones. Luego la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el sólido se lavó copiosamente con EtOAc. Las soluciones combinadas se concentraron para proporcionar 5 g (80%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 235,0 $(M+H)^+$, 1,76 (tiempo de ret.).

5-bromo-4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo



A 4-bromo-3-cloro-N1-metilbenceno-1,2-diamina (5 g, 21,23 mmol) en H_2SO_4 (10 mL, 188 mmol) a 0 °C, se agregó $NaNO_2$ (2,051 g, 29,7 mmol) en pequeñas porciones durante 20 minutos. Luego de agitarse otros 30 min, se agregaron 200 mL de agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Los licores madre se dejaron reposar durante 16 h y se formó un segundo lote de precipitado, que se recogió como antes. Los sólidos combinados se colocaron en columnas en EtOAc para retirar las sales inorgánicas para proporcionar 3,73 g (71,3%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 245,9 $(M+H)^+$, 1,69 (tiempo de ret.).

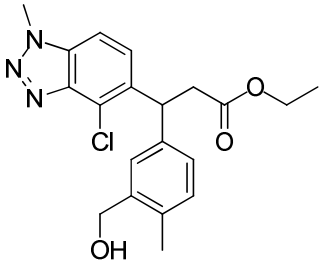
3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



Una solución de 5-bromo-4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (739 mg, 3,0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (135 mg, 0,600 mmol), tri-o-tolilfosfina (365 mg, 1,200 mmol), DMF (3 mL), acrilato de etilo (3,93 mL, 36,0 mmol), y base de Hunig (4,19 mL, 24,00 mmol) se combinaron en un vial de microondas y se burbujeó una corriente de Ar a través de la mezcla durante 1 min y luego el vial se cerró y calentó en el microondas a 130 °C a alta absorción durante 3 h. Se enfrió, se agregó más $Pd(OAc)_2$ (0,067g, 0,30 mmol) y tri-tolifosfina (183 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente con una corriente de Ar y la mezcla resultante se cerró y calentó en un microondas durante 2 h a 130 °C. La reacción se diluyó con EtOAc (75 mL), se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y el filtrado se lavó con agua (3 x 50 mL) y NaCl acuoso saturado (50 mL), se secó (Na_2SO_4) y concentró a un sólido pardo oscuro. El producto bruto se pre-absorbió en un soporte inerte y se purificó en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente que se ejecutó de hexanos a 60% EtOAc/hexanos durante 35 min. Las fracciones deseadas se agruparon y concentraron para proporcionar 535 mg (67%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 266,0 $(M+H)^+$, 0,84 (tiempo de ret.).

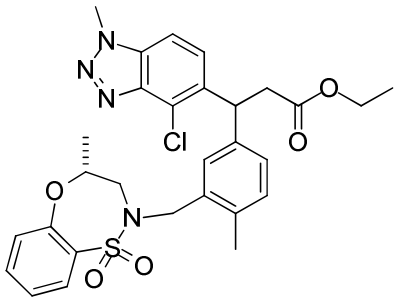
3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-

metilfenil)propanoato de etilo



A 3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,8 g, 3,01 mmol) en 1,4-dioxano (20,00 mL) y agua (10 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,750 g, 4,52 mmol), Et_3N (0,420 mL, 3,01 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (0,074 g, 0,151 mmol). Se burbujeó argón a través de la reacción durante 3 min y luego la mezcla se calentó hasta 95 °C de temperatura interna durante 1,5 h. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2 X 50 mL), y NaCl acuoso saturado (50 mL), se secó (Na_2SO_4), se concentró, se pre-absorbió en un soporte inerte y el producto bruto se purificó en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente que se ejecutó de hexanos a 100% EtOAc durante 30 min. Las fracciones deseadas se agruparon y concentraron para proporcionar 953 mg (82 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 388,0 390,3 $(M+H)^+$, 0,85 (tiempo de ret.).

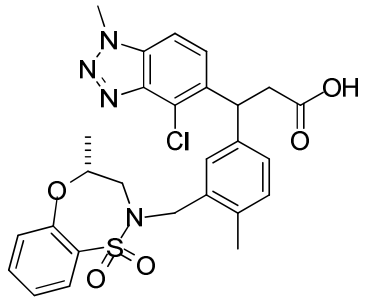
3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo



Bajo argón, se disolvió 3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (125 mg, 0,322 mmol), y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (84 mg, 0,394 mmol), en THF (2.5 mL), y se enfrió hasta 4 °C en un baño de hielo y luego se agregó tributilfosfina (0,161 mL, 0,645 mmol). Se agitó 5 min y luego se agregó ADDP (163 mg, 0,645 mmol). Se agitó

10 min y luego se calentó hasta 23 °C y se agitó durante 3 h para proporcionar una suspensión parda. Los volátiles se retiraron al vacío y la reacción bruta se pre-absorbió en un soporte inerte y el producto bruto se purificó en un cartucho de sílice (12 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de hexanos a 70% EtOAc/hexanos durante 25 min. Las fracciones deseadas se agruparon para proporcionar 180 mg (96%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 582,9 585,0 $(M+H)^+$, 1,14 (tiempo de ret.).

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

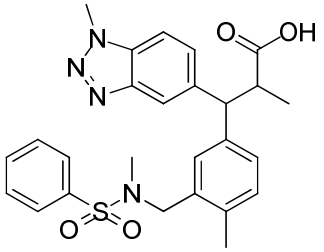


3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (178 mg, 0,305 mmol) se disolvió en THF (3 mL) y se agregó una solución de LiOH (146 mg, 6,11 mmol) disuelta en agua (3 mL). La mezcla de fase 2 resultante se diluyó con MeOH (1 mL) y se obtuvo una suspensión homogénea aunque turbia. Se agitó 1,5 h y la reacción se concentró al vacío y la mezcla residual se combinó con HCl 1M (20 mL) y EtOAc (75 mL) y EtOAc se lavó con H2O (20 mL) y NaCl acuoso saturado (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y concentró. El producto bruto se disolvió en DMSO (4 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm, y se purificó por HPLC de fase inversa (columna preparativa YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 10% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) a 90% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) durante 10 min. Las fracciones deseadas se agruparon y concentraron al vacío para proporcionar 153 mg de ácido 3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (90 %). LC-MS *m/z* 555,0 556,9 $(M+H)^+$, 0,99 (tiempo de ret.).

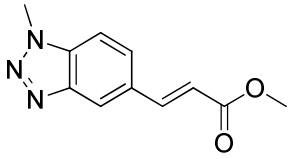
Ejemplo 119

Ácido 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-

metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico

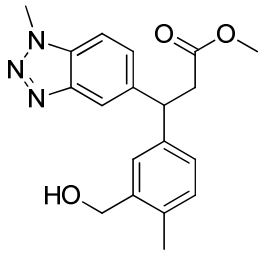


3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-metilo



A una solución de KOt-Bu (2,61 g, 23,27 mmol) en THF (115 mL) a 0 °C se agregó a 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (4,50 mL, 27,9 mmol). Luego de 1 h y 15 mins se agregó 1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo-5-carbaldehído (3 g, 18,61 mmol) en pequeñas porciones durante 15 min. La solución resultante se agitó durante otra 1 h y 15 mins. Se agregó NH_4Cl saturado y agua para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar un polvo anaranjado (3,678g, 91%). LC-MS *m/z* 218 $(M+H)^+$, 0,67 min (tiempo de ret.), 100 % de pureza.

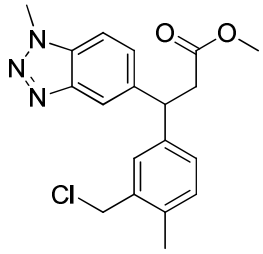
3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo



A una suspensión de ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (1,142 g, 6,88 mmol), 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-metilo (1 g, 4,60 mmol), y $[RhCl(cod)]_2$ (0,255 g, 0,517 mmol) en agua (20,00 mL) y 1,4-dioxano (50 mL), en un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con una barra agitadora y condensador de reflujo, se agregó Et_3N (1,276 mL, 9,21 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta

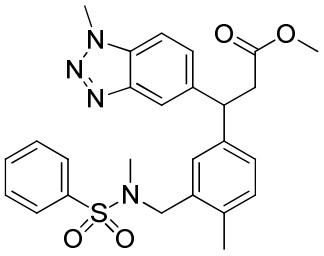
95 ºC y se dejó agitar durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite pardo. El residuo resultante se purificó luego por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0-40 % EtOAc/DCM para proporcionar el compuesto del título (583 mg, 33,6 %). LC-MS *m/z* 340 $(M+H)^+$, 0,77 min (tiempo de ret.), 90 % de pureza.

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



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (580 mg, 1,538 mmol) y Et_3N (2 mL, 14,35 mmol) en DCM (26 mL) a -78 °C se agregó gradualmente cloruro de mesilo (0,300 mL, 3,85 mmol). La mezcla se calentó luego hasta 23 °C durante 1 h y se agitó durante 22 h en una atmósfera de argón. La mezcla se diluyó luego con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y con salmuera (1x), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo como un sólido pardo (1,323g, 240 %). LC-MS *m/z* 358,2, 360,2 $(M+H)^+$, 1,09 min (tiempo de ret.), 79 % pureza.

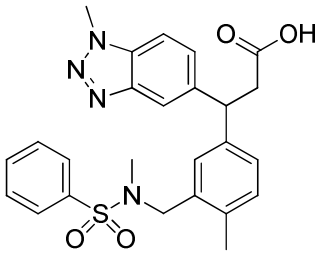
3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato de metilo



A una solución de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-

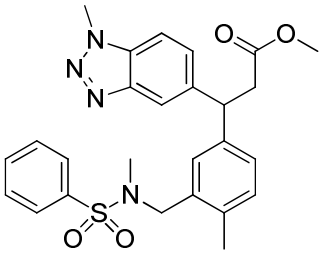
benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (1,3 g, 2,87 mmol) en CH_3CN (20 mL) se agregó yoduro de potasio (0,238 g, 1,435 mmol), carbonato de potasio (0,754 g, 5,45 mmol) y N-metilbencenosulfonamida (0,483 mL, 3,44 mmol) y la solución resultante se dejó agitar a 23 °C durante otras 19,5 h. La temperatura alcanzó luego 50º C durante otras 20 h y la mezcla de reacción se enfrió hasta 4 °C durante ~60 h (durante el fin de semana). La reacción se diluyó luego con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se combinaron luego y se lavaron con agua (3x), salmuera (1x), se secaron sobre $MgSO_4$ y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó luego por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0-20 % EtOAc/DCM para proporcionar el compuesto del título (323 mg, 22,85 %). LC-MS *m/z* 494 $(M+H)^+$, 1,08 min (tiempo de ret.), 100 % de pureza.

Ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico



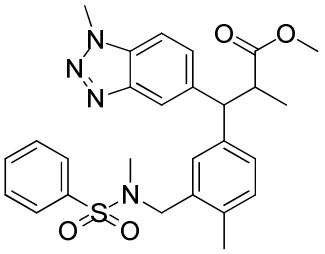
A una solución de 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato de metilo (0,32 g, 0,650 mmol) en THF (10 mL), MeOH (5,00 mL) y agua (5,00 mL) se agregó LiOH (78 mg, 3,26 mmol) y esto se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 23 h. Luego de esto, se agregó HCl 1 N a la mezcla de reacción gota a gota hasta que la mezcla estuvo a pH 1. La solución ácida se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se retiraron a presión reducida para proporcionar un sólido blanco (310 mg, 100%). LC-MS *m/z* 479 $(M+H)^+$, 0,94 min (tiempo de ret.),100 % de pureza.

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



A una solución de ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico (100 mg, 0,209 mmol) en DMF (5 mL) se agregó carbonato de potasio (116 mg, 0,836 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de metilo (117 mg, 0,627 mmol) y esto se dejó en agitación a 23 °C durante 1 h 20 mins. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se lavó luego con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. El residuo se combinó luego con una segunda reacción descrita a continuación para purificación adicional. En una segunda reacción una solución de ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico (201 mg, 0,420 mmol) en DMF (11 mL) se trató con carbonato de potasio (232 mg, 1,680 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de metilo (235 mg, 1,260 mmol) y esto se dejó en agitación a 23 °C durante 40 mins. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se lavó luego con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. En este momento el residuo se combinó con lo del primer experimento para purificación. Los residuos resultantes se purificaron luego por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0-20 % EtOAc/DCM para proporcionar el compuesto del título (143 mg, 46 % de rendimiento combinado). LC-MS *m/z* 493 $(M+H)^+$, 1,08 min (tiempo de ret.), 100 % de pureza.

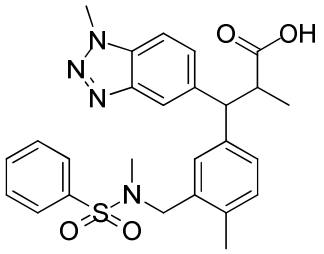
2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato de metilo



n-BuLi 2M en hexano (0,780 mL, 1,559 mmol) se agregó gota a gota a un baño de hielo seco-acetona (~ -70 °C) solución enfriada de diisopropilamina (0,273 mL, 1,949 mmol) en THF (2 mL). Se agitó 10 min y luego el baño de hielo seco-acetona se remplazó con un baño de hielo y se agitó durante otros 10 min para proporcionar 0,52 M LDA en THF.

Una parte de 0,52M LDA en THF (0,325 mL, 0,169 mmol) se agregó a THF (1 mL) y se enfrió en hielo seco-acetona hasta cerca de -70 °C. A esto, se agregó 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato de metilo (64 mg, 0,130 mmol) en THF (2 mL) gota a gota con enfriamiento con baño de hielo seco-acetona (T interna = < -65 °C) y la solución de color amarillo claro se agitó a < -65 °C durante 30 min, el baño se remplazó con un baño de hielo seco CH_3CN (~ -40 °C) y se agitó 15 min. Luego se agregó MeI (0,162 mL, 2,60 mmol) en una porción y la mezcla se calentó hasta 23 °C y se agitó 30 min. La reacción se inactivó con agua (10 mL), se diluyó con (75 mL), se diluyó adicionalmente con HCl 1N (20 mL) y la fase orgánica resultante se lavó nuevamente con NaCl acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 61 mg de una goma parda que fue una mezcla 78:22 de isómeros en función de LCMS. Los diastereoisómeros se separaron por HPLC preparativa. (Sunfire C18, 19x100mm, 5u; A= agua+0,1%TFA: B = MeCN+0,1%TFA; 18 mL/min; 35%B a 65% B en 12 min) para proporcionar 20 mg (34%) del diastereómero principal del compuesto del título como mezcla de enantiómeros de este, estereoquímica relativa indefinida como C-2 y C-3 principal (20 mg) LC-MS *m/z* 506,9 $(M+H)^+$, 1,08 (tiempo de ret.), y 7 mg (10%) del diastereómero menor del compuesto del título como mezcla de enantiómeros de este, estereoquímica relativa indefinida en C-2 y C-3 principal LC-MS *m/z* 507,0 $(M+H)^+$, 1,08 (tiempo de ret.).

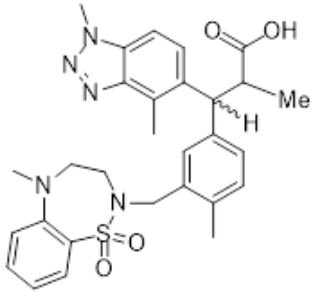
Ácido 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico



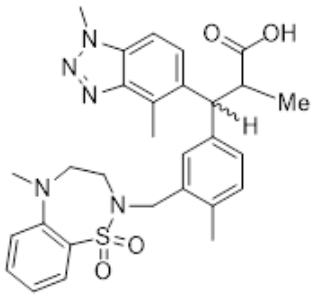
2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoato (20 mg, 0,039 mmol) (un solo diastereómero como mezcla de enantiómeros de este, estereoquímica relativa indefinida en C-2 y C-3 principal) (el producto principal del paso anterior), se disolvió en THF (1 mL) y se agregó LiOH 1M acuoso (0,790 mL, 0,790 mmol) para proporcionar un sistema de 2 fases. Se agregó MeOH (1 mL) formando una sola fase turbia y la suspensión se agitó 3 días. El solvente volátil se retiró y el residuo se disolvió con EtOAc (75 mL) y HCl 1M acuoso (25 mL). El EtOAc se lavó con agua y NaCl acuoso saturado y se secó (Na_2SO_4) y concentró para proporcionar 16 mg que se purificó por HPLC preparativa (Atlantics T3, 19x100mm, 5u; A = agua+0,1%TFA: B = MeCN +0,1%TFA; 18 mL/min; 20%B a 65% B en 15 min) para proporcionar 11mg del compuesto del título como un solo diastereómero que es una mezcla de enantiómeros de este, estereoquímica relativa indefinida en C-2 y C-3 principal. LC-MS *m/z* 493,1 $(M+H)^+$, 1,00 (tiempo de ret.).

Ejemplo 120

Ácido 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico

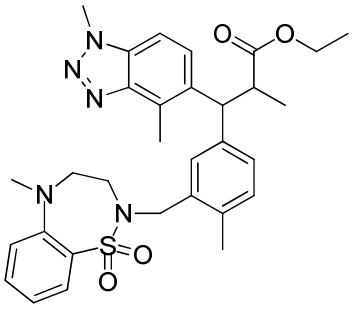


Diastereómero 1
Ejemplo 121



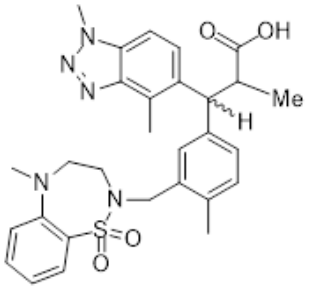
Diastereómero 2
Ejemplo 122

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo

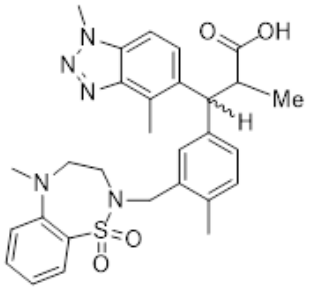


Se agregó una solución de n-BuLi 2M en hexanos (1,100 mL, 2,200 mmol) a una solución enfriada con un baño de hielo seco acetona (~ - 70 °C) de diisopropilamina (0,381 mL, 2,67 mmol) en THF (2 mL). La solución transparente se agitó a la temperatura del baño de acetona y hielo seco durante 10 min y luego se calentó en un baño de agua helada y se agitó durante 10 min para proporcionar 0,63 M de LDA.

Una parte de 0,63M LDA (0,367 mL, 0,231 mmol) diluido con THF (1 mL) se enfrió en un baño de hielo seco acetona y se agregó 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,178 mmol) disuelto en THF (2 mL) gota a gota (T < -65 °C). La solución roja se agitó con enfriamiento de hielo seco y acetona durante 30 min y luego el baño de hielo seco y acetona se remplazó por un baño de hielo seco CH_3CN (~ -40 °C) y la solución roja se agitó durante 15 min, se agregó MeI (0,223 mL, 3,56 mmol) en una porción y la solución amarilla se calentó hasta 23 °C y se agitó 15 min. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó con HCl 0,5 M acuoso (25 mL) y NaCl ac. saturado (25 mL), se secó Na_2SO_4 y concentró para proporcionar 103 mg de una espuma parda. El producto bruto se disolvió en CH_3CN (4 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 mm, y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC C18 S-5 mm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparatoria), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) a 90% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron al vacío para proporcionar 99 mg (97 %) del compuesto del título como mezcla de isómeros. LC-MS *m/z* 576,3 $(M+H)^+$, 1,20 (tiempo de ret.).



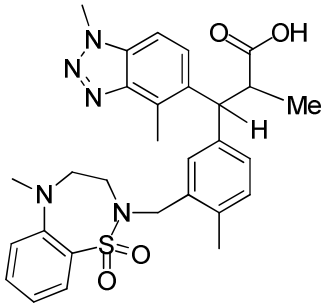
Diastereómero 1
Ejemplo 121



Diastereómero 2
Ejemplo 122

Ácido 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico

.



3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (99 mg, 0,172 mmol) se disolvió en THF (3 mL) y luego LiOH (82 mg, 3,44 mmol) se disolvió en agua (3 mL) y se agregó MeOH (1 mL) y se obtuvo una solución transparente. Se agitó 20 h a 23 °C y luego se calentó hasta 50 °C durante 6 h y se enfrió hasta 23 °C y se agitó en un vial sellado durante 3 días. Luego la reacción se volvió a calentar hasta 50 °C durante 6 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se combinó con EtOAc (75 mL) y HCl 1M acuoso (25 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL) y el EtOAc combinado se lavó con agua (25 mL) y NaCl acuoso saturado (25 mL) se secó (Na_2SO_4), se concentró para proporcionar 69 mg. El producto bruto se disolvió en DMSO (3,5 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 mm, y se purificó por HPLC de fase inversa (columna preparatoria YMC C18 S-5 mm/12 nm 50 x 20 mm), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 20% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) a 85% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) durante 10 min (0,5 mL/inyección).

Ejemplo 121

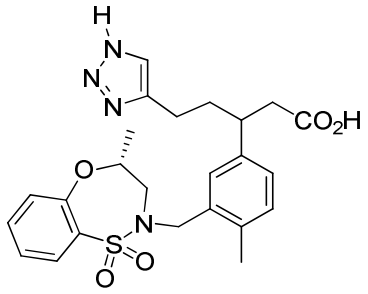
La primera fracción en eluir: 16 mg ((17%) LC-MS *m/z* 548,2 $(M+H)^+$, 0,99 (tiempo de ret.).

Ejemplo 122

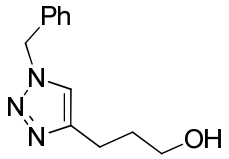
La segunda fracción en eluir: 26 mg (28 %) LC-MS *m/z* 548,2 $(M+H)^+$, 1,04 (tiempo de ret.).

Ejemplo 123

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico

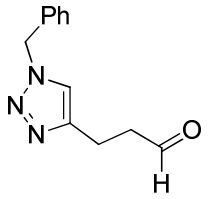


3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol



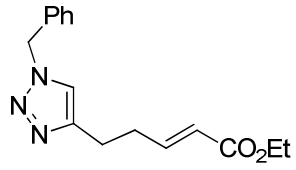
Se agregaron $CuSO_4$ (0,60 g, 15 mol%), ascorbato de sodio (1,0 g, 20 mol%) y pent-4-in-1-ol (2,32 mL, 24,97 mmol) a una solución de (azidometil)benceno (3,12 mL, 24,97 mmol) en MeOH (100 mL). La solución se agitó a 23 °C durante 2 días. MeOH se evaporó y la mezcla restante se diluyó con EtOAc y se filtró a través de sílice. La mezcla se concentró, proporcionando 4,8 g (88%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 218,1 $(M+H)^+$, 0,59 (tiempo de ret.).

3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanal



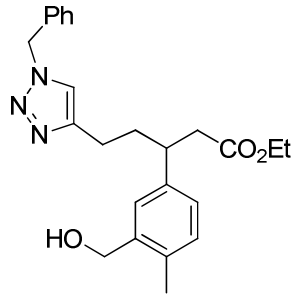
Se agregó DMSO (2,61 mL, 36,8 mmol) gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (1,61 mL, 18,41 mmol) en CH_2C1_2 (15 mL) a -78 °C. Luego de 2 min, se agregó lentamente una solución de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (1,0 g, 4,6 mmol) en CH_2C1_2 (5 mL) durante 5 min. Luego de otros 15 min, se agregó Et_3N (5,14 mL, 36,8 mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 5 min y luego la mezcla se calentó hasta 23 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y purificaron sobre gel de sílice (40 g) con Combiflash Companion eluyendo a 40 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-100% EtOAc/Hexano durante 25 min. El producto que contenía fracciones se combinó y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 0,48 g (48%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 216,0 $(M+H)^+$, 0,72 (tiempo de ret.).

5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo



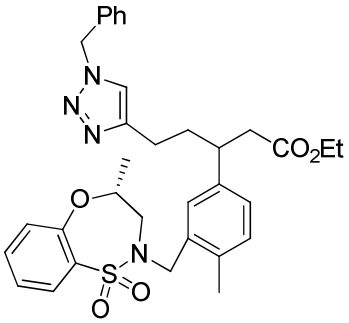
Se agregó NaH (106 mg, 2,66 mmol) a una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (325 mg, 1,45 mmol) en DCM (6 mL) en pequeñas porciones a 0 °C, la mezcla se agitó a 23 °C durante 10 min. Luego se agregó 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanal (260 mg, 1,21 mmol) a 23 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. Se agregó NH_4Cl (acuoso saturado) y la solución se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y purificaron sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-100% EtOAc/Hexano durante 20 min. El producto que contenía fracciones se combinó y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 0,63 g (52%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 286,1 $(M+H)^+$, 0,91 (tiempo de ret.).

5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo



Se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,24 g, 1,47 mmol), Et_3N (0,21 mL, 1,47 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (24 mg, 49 µmol) a una solución de 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (0,28 g, 0,98 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (2,5 mL). La reacción se calentó en un microondas a 120 °C (alta absorción) durante 1 h, y luego se calentó en un microondas a 140 °C (alta absorción) durante otras 2 h. La mezcla de reacción se concentró para deshacerse de la mayoría de 1,4-dioxano y se diluyó en EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y purificaron sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-100% EtOAc/Hexano durante 20 min. El producto que contenía fracciones se combinó y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 0,28 g (70%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 408,3 $(M+H)^+$, 0,97 (tiempo de ret.).

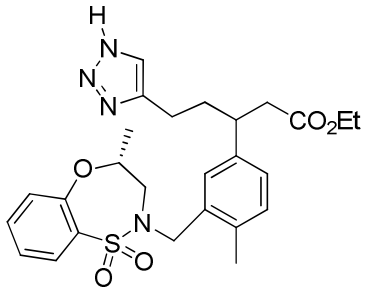
5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo



Se agregó tri-n-butilfosfina (0,121 mL, 0,491 mmol) a una solución de 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (100 mg, 0,26 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (54,9 mg, 0,26 mmol), y ADDP (124 mg, 0,49 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C. El baño de hielo se retiró luego de 20 min y se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró

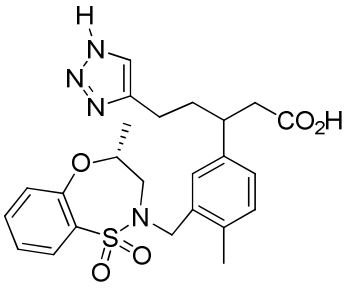
y purificó sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-100% EtOAc/Hexano durante 25 min. El producto que contenía fracciones se combinaron y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 0,11 g (77%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 603,5 $(M+H)^+$, 1,26 (tiempo de ret.).

3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo



Se agregó Pd/C (30 mg, 0,028 mmol, 10% en peso) a una solución de 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (113,6 mg, 0,19 mmol) en MeOH (2 mL) a 23 °C, en 1 atm H_2 durante 3 días, se filtró y concentró para proporcionar 47,8 mg (50%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 513,3 $(M+H)^+$, 1,04 (tiempo de ret.).

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico

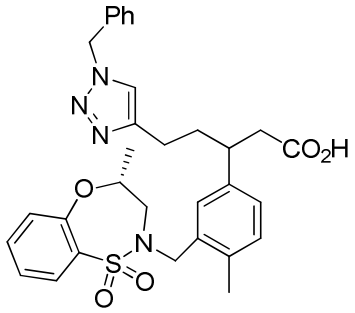


Se agregó LiOH (26 mg, 1,09 mmol) a una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (27,8 mg, 0,054 mmol) en THF (2,5 mL) y H_2O (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N, 1 mL), se concentró y purificó por HPLC Gilson (columna preparatoria YMC C18 5

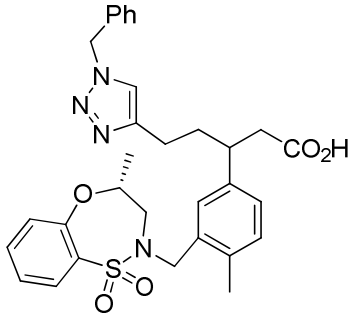
mm/12 nm 50 x 20 mm), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 10% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 9 mg (34%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 485,1 $(M+H)^+$, 0,90 (tiempo de ret.).

Ejemplo 124

Ácido 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



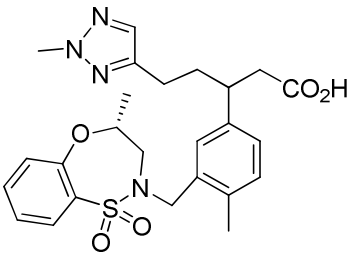
Ácido 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



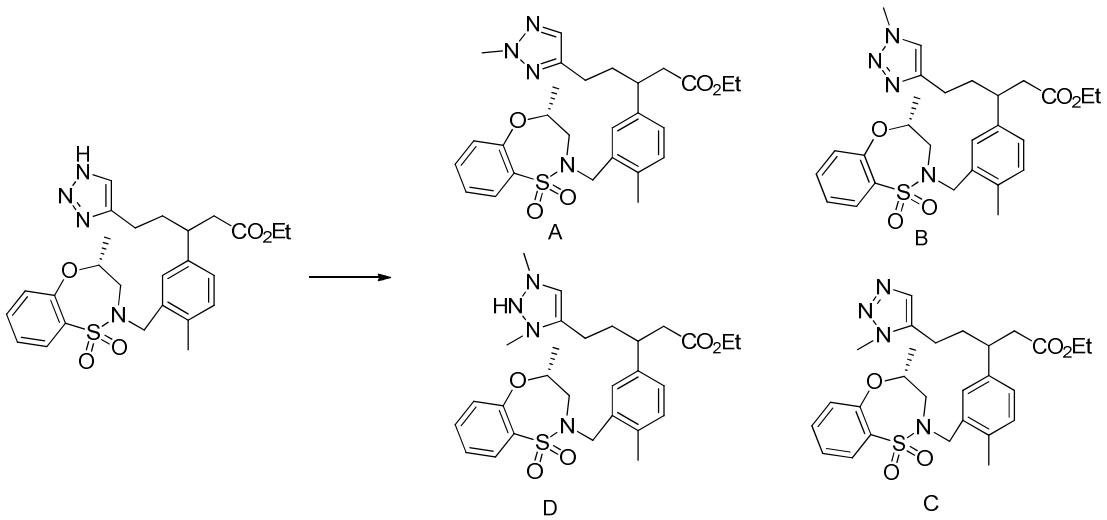
Se agregó LiOH (63,6 mg, 2,65 mmol) a una solución de 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (80 mg, 0,13 mmol) en THF (5 mL) y H_2O (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C 18 h y se calentó a 50 °C durante otras 12 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N, 2,65 mL), se concentró y purificó por HPLC Gilson (columna preparativa YMC C18 5 mm/12 nm 50 x 20 mm), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 10% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min proporcionando 42 mg (55%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 575,3 $(M+H)^+$, 1,09 (tiempo de ret.).

Ejemplo 125

Ácido 5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (A)



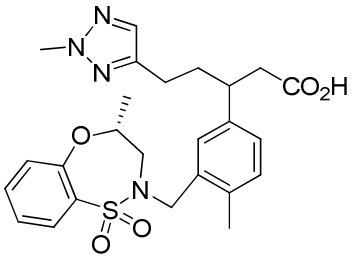
Se agregó K_2CO_3 (13,35 mg, 0,097 mmol) y yoduro de metilo (6,0 µL, 0,097 mmol) a 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (45 mg, 0,088 mmol) en DMF (1 mL) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se dejó calentar hasta 23 °C y se agitó durante 16 h. El solvente se evaporó, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y purificaron sobre gel de sílice (4 g) con Combiflash Companion eluyendo a 18 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-100% EtOAc/hexano durante 25 min. El producto que contenía fracciones eluidas en primer lugar, se combinó y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 11 mg (24%) del compuesto del título (A) LC-MS *m/z* 527,2 $(M+H)^+$, 1,19 (tiempo de ret.),

Luego se obtuvieron fracciones posteriores que contenían una mezcla no separada de 5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-

dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (B) y 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fneil)pentanoato de etilo (C) LC-MS *m/z* 527,2 $(M+H)^+$, 1,11 (tiempo de ret.);

La cromatografía en la misma columna continuó eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 0-20% MeOH/DCM durante 10 min. Las fracciones del sistema de solventes más polar se combinaron y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5-(1,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (D) LC-MS *m/z* 541,2 $(M+H)^+$, 0,94 (tiempo de ret.).

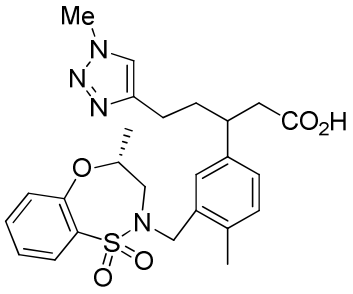
Ácido 5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



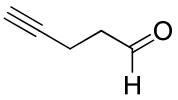
Se agregó LiOH (9,09 mg, 0,38 mmol) a una solución de 5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (10 mg, 0,019 mmol) en THF (1 mL) y H_2O (0,2 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 23 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se acidificó con 23 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N, 0,38 mL), se concentró y purificó por HPLC Gilson (columna preparatoria YMC C18 5 mm/12 nm 50 x 20 mm), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 10% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 5,9 mg (63%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 499,3 $(M+H)^+$, 1,01 (tiempo de ret.)

Ejemplo 126

Ácido 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

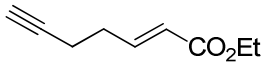


Pent-4-inal



Se agregó DMSO (5,58 g, 71,4 mmol) gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (4,53 g, 35,7 mmol) en CH_2Cl_2 (80 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, se agregó 3-pentin-1-ol (2,0 g, 23,8 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó 15 min. Se agregó Et_3N (10,84 g, 107,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó otros 15 min, luego la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró para proporcionar 0,6 g (31%) del compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,54 (td, *J*=7,03, 2,51 Hz, 2 H); 2,68 - 2,76 (m, 2 H); 4,72 (s, 1 H); 9,83 (s, 1 H),

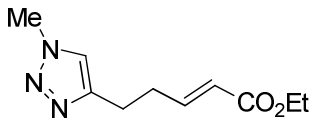
Hept-2-en-6-inoato de (E)-etilo



Se agregó NaH (1,056 g, 26,4 mmol) en pequeñas porciones a una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (3,03 mL, 14,4 mmol) en DCM (15 mL). La mezcla se agitó a 23 °C durante 5 min, se agregó pent-4-inal bruto (~1 mL, 12 mmol) en DCM (10 mL) lentamente, y la mezcla se agitó a 23 °C durante 30 min. Se agregó NH_4Cl (acuoso saturado) y la solución se extrajo con DCM. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (12 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-60% EtOAc/hexano durante 20 min. El producto que contenía fracciones se combinó y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 1,32 g (72%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 153,0 $(M+H)^+$, 0,82

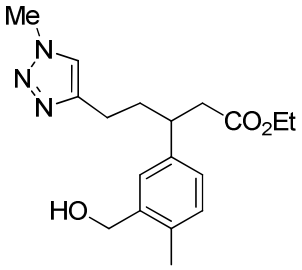
(tiempo de ret.).

5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo



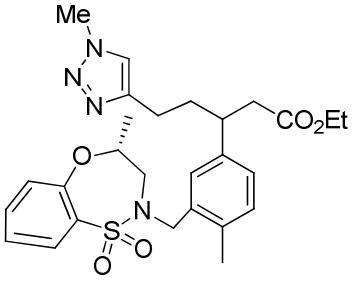
Se agregó NaN_3 (0,077 g, 1,183 mmol), CuI (0,2 mg, 1,183 umol) y yoduro de metilo (0,074 mL, 1,18 mmol) a una solución de hept-2-en-6-inoato de (E)-etilo (0,2 mL, 1,18 mmol) en agua (5 mL), la mezcla se agito a 70 °C durante 14 h. La mezcla se concentró y purificó sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-20% MeOH/DCM durante 16 min para proporcionar 80 mg (32%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 210,0 $(M+H)^+$, 0,63 (tiempo de ret.).

3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo



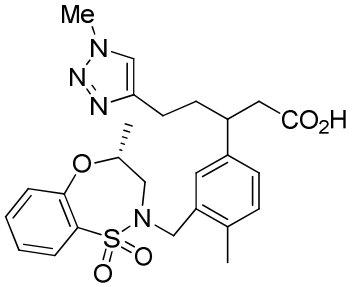
Se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,095 g, 0,57 mmol), Et_3N (0,08 mL, 0,57 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (9,43 mg, 0,019 mmol) a una solución de 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (0,08 g, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0,5 mL). La reacción se calentó en un microondas a 140 °C (alta absorción) durante 4 h. La mezcla se concentró y purificó sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-20% MeOH/DCM durante 16 min para proporcionar 0,12 g (95%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 332,2 $(M+H)^+$, 0,77 (tiempo de ret.).

5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo



Se agregó lentamente tri-n-butilfosfina (0,089 mL, 0,36 mmol) a una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (60 mg, 0,18 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (41 mg, 0,19 mmol), y ADDP (91 mg, 0,36 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C. El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a 23 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó con cromatografía Combiflash sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-70% EtOAc/Hexano durante 25 min para proporcionar 87 mg (91%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 527,3 $(M+H)^+$, 1,06 (tiempo de ret.).

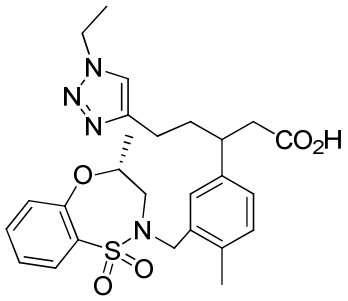
Ácido 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



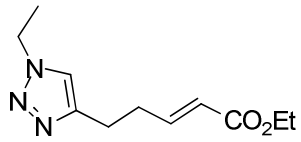
Se agregó LiOH (79 mg, 3,3 mmol) a una solución de 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (87 mg, 0,17 mmol) en THF (1,5 mL) y H_2O (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C 16 h. La mezcla se lavó con EtOAc y la capa acuosa se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. El extracto de fase ácida se concentró para proporcionar 44 mg (53%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 499,2 $(M+H)^+$, 0,91 (tiempo de ret.).

Ejemplo 127

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

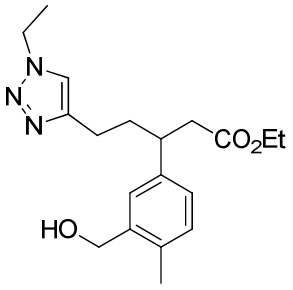


5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo



Se agregó NaN_3 (0,085 g, 1,31 mmol), CuI (0,25 mg, 1,31 umol) y yodoetano (0,090 mL, 1,31 mmol) a una solución de hept-2-en-6-inoato de (E)-etilo (0,2 g, 1,31 mmol) en agua (5 mL), la mezcla se agito a 70 °C durante 14 h. La mezcla se concentró y purificó sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-30% MeOH/DCM durante 20 min para proporcionar 100 mg (34%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 224,1 $(M+H)^+$, 0,65 (tiempo de ret.).

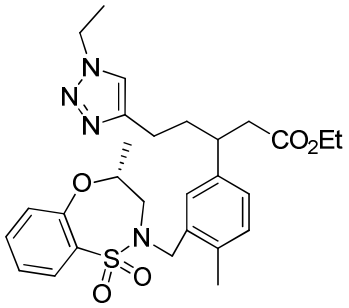
5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo



Se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,11 g, 0,67 mmol), Et_3N (0,094 mL, 0,67 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (11 mg, 0,022 mmol) a una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (0,1 g, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0,5 mL). La reacción se calentó en un microondas a 140 °C (alta absorción) durante 4 h. La mezcla se concentró y purificó sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash

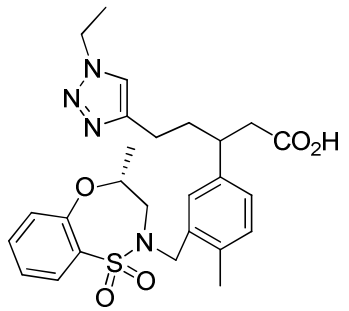
Companion eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-10% MeOH/DCM durante 20 min para proporcionar 64 mg (41%) del compuesto del título y 50 mg de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo recuperado. LC-MS *m/z* 346,2 $(M+H)^+$, 0,81 (tiempo de ret.).

5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo



Se agregó lentamente tri-n-butilfosfina (0,091 mL, 0,37 mmol) a una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (64 mg, 0,19 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (41 mg, 0,2 mmol), y ADDP (93 mg, 0,37 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C. El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a 23 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-100% EtOAc/Hexano durante 25 min para proporcionar 100 mg (100%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 541,2 $(M+H)^+$, 1,09 (tiempo de ret.).

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

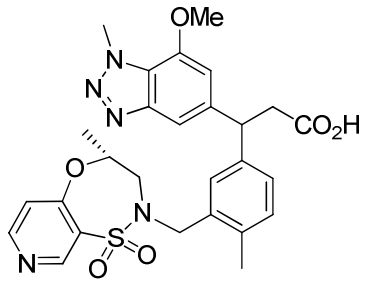


Se agregó LiOH (79 mg, 3,3 mmol) a una solución de 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-

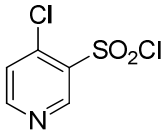
il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (105 mg, 0,2 mmol) en THF (2 mL) y H_2O (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 23 °C durante la noche. La mezcla se lavó con EtOAc y la capa acuosa se acidificó con HCl 1N, se extrajo con EtOAc. Luego de la concentración el producto bruto se disolvió en DMSO (1 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 mm, y se purificó por HPLC Gilson (columna preparatoria YMC C18 5 mm/12 nm 50 x 20 mm), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 10% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 92 mg (92 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 513,4 $(M+H)^+$, 0,97 (tiempo de ret.).

Ejemplo 128

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

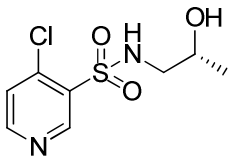


Cloruro de 4-cloropiridina-3-sulfonilo



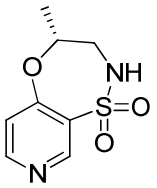
Se agregó pentaclorofosforano (7,29 g, 35 mmol), tricloruro de fosforilo (1,86 mL, 20 mmol) a ácido 4-hidroxipiridina-3-sulfónico (1,75 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a 125 °C durante 1 h. La solución se dejó enfriar hasta 23 °C y luego se concentró para retirar el exceso de $POCl_3$, diluido con Et_2O y vertido en hielo. El residuo se agitó durante 5 min y luego se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido, la mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar 2,02 g (95%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 211,8 $(M+H)^+$, 0,74 (tiempo de ret.).

3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanal



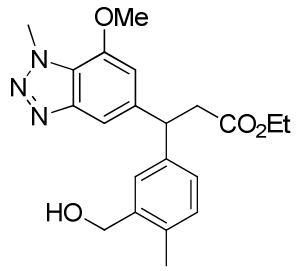
Se agregó K_2CO_3 (0,36 g, 2,59 mmol) y cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (0,5 g, 2,36 mmol) lentamente a una solución de (R)-1-aminopropan-2-ol (0,2 g, 2,59 mmol) en THF (5 mL) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró para proporcionar 0,55 g (93%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 251,0 $(M+H)^+$, 0,45 (tiempo de ret.).

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



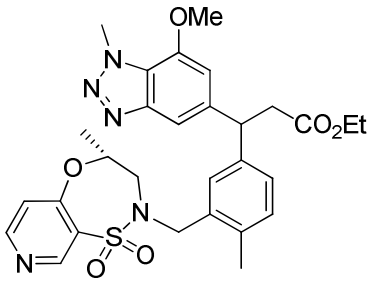
Se agregó KOt-Bu (0,74 g, 6,57 mmol) en pequeñas porciones a una solución de (R)-4-cloro-N-(2-hidroxipropil)piridina-3-sulfonamida (0,55 g, 2,19 mmol) en DMSO (10 mL) luego se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, se acidificó con HCl (1 N) a pH ~7 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y purificaron sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-100% EtOAc/Hexano durante 30 min. El producto que contenía fracciones se combinó y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 0,19 g (41%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 215,0 $(M+H)^+$, 0,29 (tiempo de ret.).

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



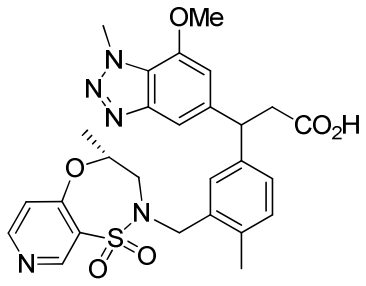
Se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,95 g, 5,74 mmol), Et_3N (0,8 mL, 5,74 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (0,094 g, 0,19 mmol) a una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1,0 g, 3,83 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (10 mL). La reacción se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó para deshacerse de la mayoría de 1,4-dioxano, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y purificaron sobre gel de sílice (40 g) con Combiflash Companion eluyendo a 40 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-100% EtOAc/Hexano durante 35 min para proporcionar 1,07 g (73%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 384,2 $(M+H)^+$, 0,89 (tiempo de ret.).

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



Se agregó tri-n-butilfosfina (0,13 mL, 0,52 mmol) a una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,26 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina (58,7 mg, 0,27 mmol) y ADDP (132 mg, 0,52 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C. El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a 23 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró para proporcionar el compuesto del título. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS *m/z* 580,4 $(M+H)^+$, 1,08 (tiempo de ret.).

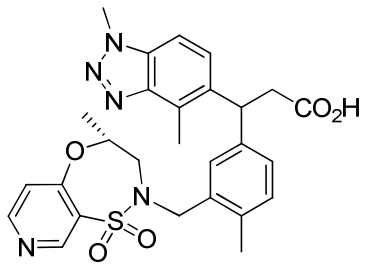
Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



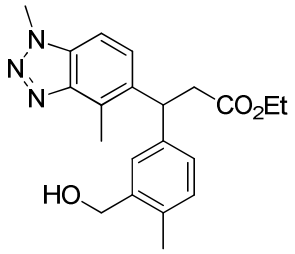
Se agregó LiOH (125 mg, 5,22 mmol) a una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (151 mg, 0,26 mmol) en THF (12,5 mL) y H_2O (2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 30 h. La mezcla se lavó con EtOAc y la capa acuosa se acidificó con HCl 1N, se extrajo con EtOAc. Luego de la concentración el producto bruto se disolvió en DMSO (1 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 mm, y se purificó por HPLC Gilson neutra (columna preparatoria YMC C18 5 mm/12 nm 50 x 20 mm), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 10% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 36,8 mg (26%, 2 pasos) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 552,3 $(M+H)^+$, 0,92 (tiempo de ret.).

Ejemplo 129

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

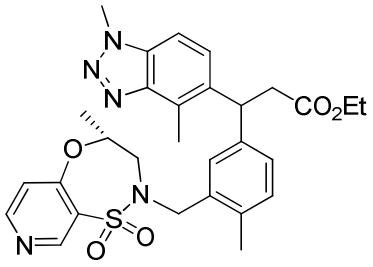


3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



Se agregó ácido 3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,51 g, 3,06 mmol), Et_3N (0,43 mL, 3,06 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (0,05 g, 0,1 mmol) a 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,50 g, 2,04 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó para deshacerse de la mayoría de 1,4-dioxano, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y purificaron sobre gel de sílice (12 g) con Combiflash Companion eluyendo a 30 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 0-100% EtOAc/Hexano durante 25 min para proporcionar 550 mg (73%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 368,2 $(M+H)^+$, 0,87 (tiempo de ret.).

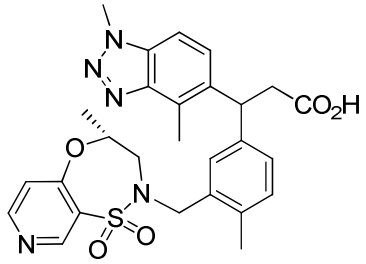
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo



Se agregó tri-n-butilfosfina (0,13 mL, 0,54 mmol) a una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,27 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina (61,2 mg, 0,29 mmol) y ADDP (137 mg, 0,54 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C. El baño de hielo se retiró luego de 20 min y la agitación continuó a 23 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró para proporcionar el compuesto del título. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS *m/z* 564,4 $(M+H)^+$, 1,06 (tiempo de ret.).

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-

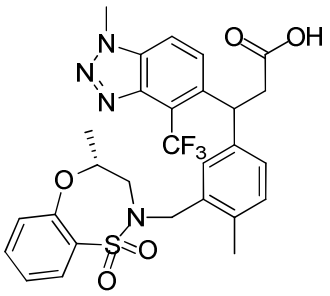
3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



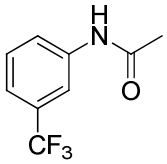
Se agregó LiOH (8,47 mg, 0,35 mmol) a una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (153 mg, 0,27 mmol) en THF (1 mL) y H_2O (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 30 h. La mezcla se lavó con EtOAc y la capa acuosa se acidificó con HCl 1N, se extrajo con EtOAc. Luego de la concentración del extracto de fase ácida el producto bruto se disolvió en DMSO (1 mL), se filtró a través de un acrodisco de 0,45 microm, y se purificó por HPLC Gilson (columna preparatoria YMC C18 5 mm/12 nm 50 x 20 mm), eluyendo a 20 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 10% CH_3CN/H_2O a 90% CH_3CN/H_2O durante 10 min para proporcionar 32 mg (22%, 2 pasos) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 536,1 $(M+H)^+$, 0,89 (tiempo de ret.).

Ejemplo 130

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico

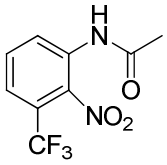


N-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida



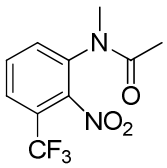
Una solución de 3-(trifluorometil)anilina (20 g, 124 mmol) en anhídrido acético (70 mL, 741 mmol) se agitó a TA durante 16 h. Se agregó agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y concentró para proporcionar 20g (79%) del producto del título.

N-(2-nitro-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



Se agregó N-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,0g, 24,61 mmol) en pequeñas porciones al ácido nítrico humeante frío (10 mL, 224 mmol) tomado en un matraz de fondo redondo seco a -30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante otros 10 min a la misma temperatura luego se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano: EtOAc: 4:1) para proporcionar 1,0 g (6,37 %) del compuesto del título.

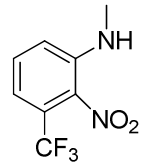
N-metil-N-(2-nitro-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



Se agregó NaH (0,484 g, 20,15 mmol) a una solución de N-(2-nitro-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,0g, 20,15 mmol) en DMF (3 mL), NaH (0,484 g, 20,15 mmol). Luego de 30 min, se agregó MeI (1,254 mL, 20,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se agregó una solución de $NaHCO_3$ acuoso, y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: EtOAc = 2: 1) para proporcionar 4,6 g (87 %) del

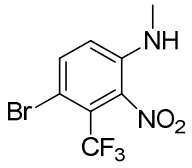
compuesto del título. LC-MS *m/z* 263,0 $(M+H)^+$, 1,65 (tiempo de ret.).

N-metil-2-nitro-3-(trifluorometil)anilina



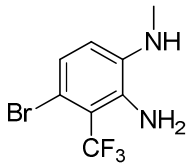
A una solución de N-metil-N-(2-nitro-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (100 mg, 0,381 mmol) en EtOH (5 mL), se agregó una solución de NaOH (100 mg, 2,500 mmol) en 2 mL de agua. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar 40 mg, (47,6 %) del compuesto del título.

4-bromo-N-metil-2-nitro-3-(trifluorometil)anilina



A una solución de N-metil-2-nitro-3-(trifluorometil)anilina (3,9 g, 17,72 mmol) en DMF (2 mL), se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (3,15 g, 17,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se agregó agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y concentró para proporcionar 4,2g (79%) del producto del título bruto. LC-MS *m/z* 299,0 $(M+H)^+$, 1,22 (tiempo de ret.).

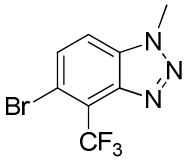
4-bromo-N1-metil-3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina



A una solución de 4-bromo-N-metil-2-nitro-3-(trifluorometil)anilina (14,4g, 48,2 mmol) en AcOH (5 mL) a 0 °C se le agregó zinc (3,15 g, 48,2 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se

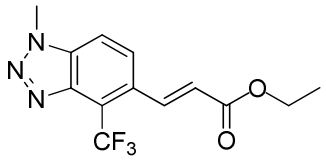
concentró a presión reducida para proporcionar 8,6 g (66,4 %) del compuesto del título bruto. LC-MS *m/z* 271,0 $(M+H)^+$, 1,77 (tiempo de ret.).

5-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo



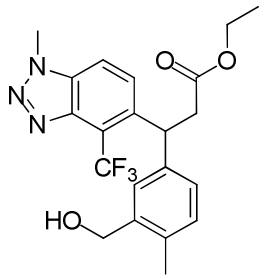
A 4-bromo-N1-metil-3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (8,6g, 32,0 mmol) en H_2SO_4 (350 mL, 1400 mmol) a 0 °C, se agregó $NaNO_2$ (2,205 g, 32,0 mmol) en agua (20 mL) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se alcalinizó con amoníaco concentrado, y luego se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó con MgSO4, se filtró y el disolvente se evaporó en presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: EtOAc = 4: 1) para proporcionar 4,2g (42,7 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 281 $(M+H)^+$, 1,71 (tiempo de ret.).

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



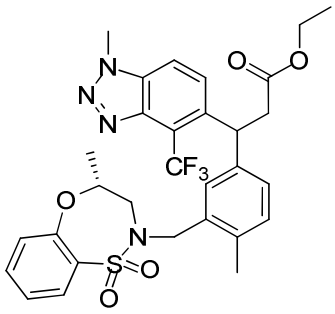
A una solución de 5-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (1,00 g, 3,57 mmol) en DMF (10 mL) en un recipiente de reacción en microondas 20 mL se agregó acrilato de etilo (1,425 mL, 13,06 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,199 g, 0,654 mmol), y DIPEA (1,524 mL, 8,73 mmol). La solución se enjuagó con nitrógeno durante 3 min luego de lo cual se agregó $Pd(OAc)_2$ (0,073 g, 0,325 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. La reacción se filtró luego a través de Celite y se lavó con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con agua (3X). La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc y los orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron con $MgSO_4$. El solvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0 a 40% EtOAc/ Hexano y luego 5% MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (0,680g, 52%) LC-MS *m/z* 300 $(M+H)^+$, 0,95 min (tiempo ret).

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



A una solución de 3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,680 g, 1,886 mmol) y ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,509 g, 3,07 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) y agua (15 mL) se agregó Et_3N (0,394 mL, 2,83 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (0,052 g, 0,105 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 1,5 h. Luego, la reacción se enfrió y la mayoría del solvente se retiró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3X), los orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron con $MgSO_4$. El solvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0 a 40% EtOAc/ DCM para proporcionar el compuesto del título (0,649g, 80%) LC-MS *m/z* 422 $(M+H)^+$, 0,95 min (tiempo ret).

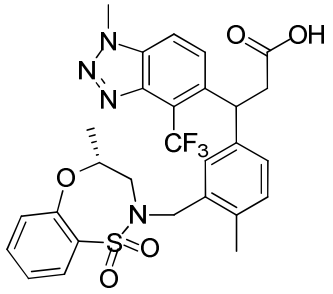
3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (0,100 g, 0,237 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,061 g, 0,285 mmol) en THF seco (10 mL), a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,119 mL, 0,475 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y luego se agregó ADDP (0,120 g, 0,475 mmol) y se agitó a 0 °C durante

10 min y luego a TA durante 19 h. El solvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0 a 50% EtOAc/ Hexano para proporcionar el compuesto del título (0,132, 90%) LC-MS *m/z* 422 $(M+H)^+$, 1,22 min (tiempo de ret).

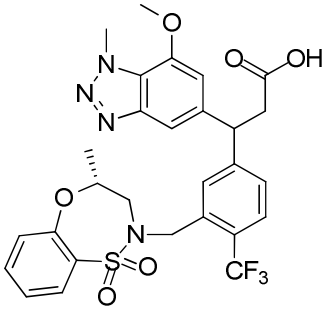
Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



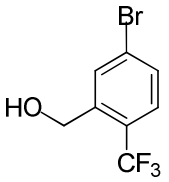
A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (0,132 g, 0,214 mmol) en THF (1 mL), MeOH (1,000 mL), y agua (1,000 mL) se agregó LiOH (0,015 g, 0,642 mmol) y se agitó a TA durante 18 h. El solvente se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (2X), salmuera, se secaron con $MgSO_4$, y se concentró el solvente. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna preparatoria Atlantics T3 19x150 mm 5u), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 40% a 65% con CH_3CN y agua durante 10 min para proporcionar el compuesto del título (81 mg, 64%), LC-MS *m/z* 589 $(M+H)^+$, 1,03 min (tiempo de ret).

Ejemplo 131

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

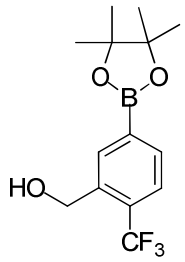


(5-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol



A una solución de ácido 5-bromo-2-(trifluorometil)benzoico (2,50 g, 9,29 mmol) en THF (25 mL) en un baño de hielo se agregó BH_3•THF 1,7M (24,78 mL, 37,2 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h. La reacción se enfrió luego en un baño de hielo y se agitó BH_3•THF 1,0M (27,9 mL, 27,9 mmol) adicional durante 9 h. Luego, la reacción se inactivó con MeOH y todos los solventes se concentraron. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOAc/NaHCO3 sat y se extrajo agua con EtOAc (3X), salmuera, se secó con $MgSO_4$. El solvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0 a 3% EtOAc/ DCM para proporcionar el compuesto del título (1,20g, 81%) LC-MS *m/z* 254 $(M+H)^+$, 0,99 min (tiempo ret).

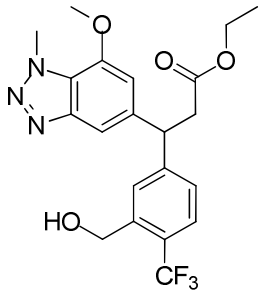
(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol



Esta reacción se dividió en 2 reacciones iguales en 3 recipientes de reacción de microondas. A una solución de (5-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol (1,918 g, 7,52 mmol) en 1,4-dioxano (34,2 mL) en un recipiente de reacción de microondas 20 mL se agregó bis(pinacolato)diboro (2,292 g, 9,02 mmol), y acetato de potasio (2,214 g, 22,56

mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y luego se agregó $(PPh_3)_2PdCl_2$ (0,317 g, 0,451 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 20 min. Las muestras combinadas se filtraron a través de una columna de Celite y se lavaron con EtOAc. Todos los solventes se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (4X), salmuera, y se secó con $MgSO_4$. El solvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0 a 20% EtOAc/ DCM. El producto se volvió a purificar mediante el uso de 0 a 20% Acetona/Hexano para proporcionar el compuesto del título (0,722g, 31%). El producto fue inestable para las condiciones de LCMS de modo que la estructura se confirmó por NMR. ^{1}H NMR (400 MHz CDCl3) δ ppm 1,39 (s, 12 H) 1,82 (t, *J*=6,40 Hz, 1 H) 4,91 (d, *J*=6,02 Hz, 2 H) 7,67 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H).

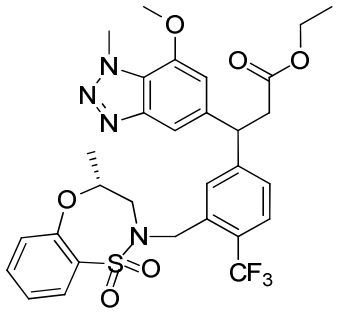
3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,200 g, 0,765 mmol) y (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,168 g, 0,556 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (6,25 mL) se agregó Et_3N (0,160 mL, 1,148 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (0,019 g, 0,038 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. Se agregó (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,062 g, 0,205 mmol) adicional en este punto y se calentó durante otras 2 h. El solvente se concentró y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con $MgSO_4$. El solvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0 a 40% EtOAc/ DCM para proporcionar el compuesto del título (1,23g, 28%) LC-MS *m/z* 438 $(M+H)^+$, 1,02 min (tiempo ret).

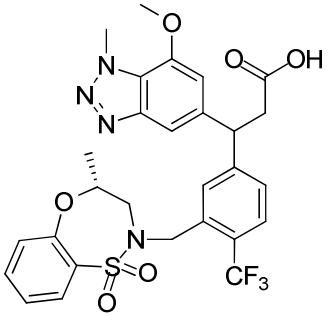
3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-

dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (0,123 g, 0,217 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,055 g, 0,260 mmol) en THF seco (10 mL), a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,108 mL, 0,433 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y luego se agregó ADDP (0,109 g, 0,433 mmol) y se agitó a 0 °C durante 10 min y luego a TA durante 2 h. Luego se calentó hasta 50 °C durante 2 h. Luego, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó una parte adicional de tributilfosfina (0,108 mL, 0,433 mmol) y se agitó a TA durante 18 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó una parte adicional de tributilfosfina (0,054 mL, 0,217 mmol) y se agitó durante 10 min. Se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (9,23 mg, 0,043 mmol) y ADDP (0,055 g, 0,217 mmol) y se agitaron durante 5 h. El solvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de Isco Combiflash Rf y eluyendo, 0 a 50% EtOAc/ Hexano y se volvió a purificar eluyendo, 0 a 10% EtOAc/ DCM para proporcionar el compuesto del título (0,080g, 47%) LC-MS *m/z* 633 $(M+H)^+$, 1,22 min (tiempo de ret).

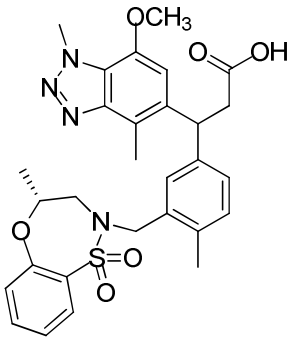
Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico



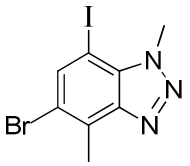
A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (0,080 g, 0,102 mmol) en THF (1 mL), MeOH (1,000 mL), y agua (1,000 mL) se agregó LiOH (7,36 mg, 0,307 mmol) y se agitó a TA durante 5 h. El solvente se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X) y los orgánicos combinados se lavaron con agua (2X), salmuera y se secaron con $MgSO_4$, y se concentró el solvente. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna preparatoria Atlantics T3 19x150 mm 5u), eluyendo a 18 mL/min con un gradiente lineal que se ejecutó de 40% a 70% con CH_3CN y agua durante 10 min para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 62%), LC-MS *m/z* 605 $(M+H)^+$, 1,11 min (tiempo de ret).

Ejemplo 132

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

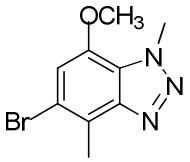


5-bromo-7-yodo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo



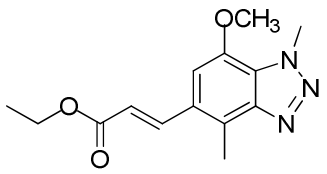
$NaIO_4$ (0,378 g, 1,769 mmol) se suspendió en una mezcla agitada de AcOH (2 mL) con Ac_2O (2,98 mL, 31,5 mmol) se enfrió hasta 5-10 °C. Se agregó lentamente gota a gota H_2SO_4 concentrado (1,792 mL, 33,6 mmol). Luego se agregó 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (1 g, 4,42 mmol), y la agitación continuó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en agua helada que contenía Na_2SO_3 disuelto previamente. Luego de 15 min, el precipitado recogido se trabajó con EtOAc y solución de Na_2SO_3. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% hexanos a 80% EtOAc/hexanos durante 35 min) para proporcionar 286 mg (18,34 %) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 351,9, 353,9 $(M+H)^+$, 1,03 (tiempo de ret.).

5-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo



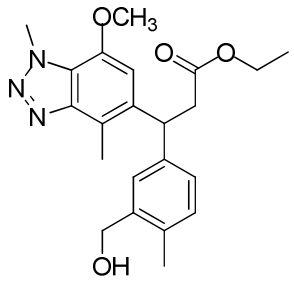
A una solución de 5-bromo-7-yodo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (286 mg, 0,813 mmol) en MeOH (5 mL) a TA, se agregó yoduro de cobre(I) (77 mg, 0,406 mmol) y Cs_2CO_3 (530 mg, 1,625 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 40 min. El solvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (12 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 20 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% hexanos a 80% EtOAc/hexanos durante 35 min) para proporcionar 68 mg (32,7%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 256,1, 258,0 $(M+H)^+$, 0,91 (tiempo de ret.).

3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



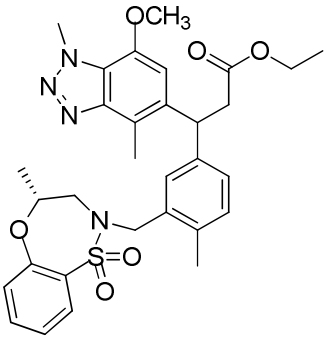
A una solución de 5-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (88 mg, 0,344 mmol) en DMF (1 mL), se agregó acrilato de etilo (206 mg, 2,062 mmol), DIPEA (0,240 mL, 1,374 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (11,57 mg, 0,052 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 110 ºC durante 1 h. Se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% hexanos a 80% EtOAc/hexanos durante 35 min) para proporcionar 90 mg (95%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 276,1 $(M+H)^+$, 0,93 (tiempo de ret.).

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



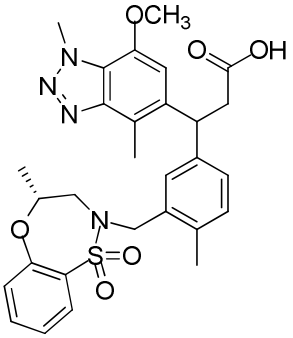
A una suspensión de 3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato (E)-etilo (90 mg, 0,327 mmol), ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (65,1 mg, 0,392 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (16,12 mg, 0,033 mmol) a TA en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (1,000 mL) se agregó Et_3N (0,137 mL, 0,981 mmol). La suspensión resultante se calentó a 95 ºC durante 4 h. El solvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (12 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 20 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% hexanos a 80% EtOAc/hexanos durante 35 min) para proporcionar 90 mg (69,3%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 398,0 $(M+H)^+$, 0,94 (tiempo de ret.).

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



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de metilo (43 mg, 0,112 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (26,3 mg, 0,123 mmol), ADDP (56,6 mg, 0,224 mmol) en THF (1 mL) a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,056 mL, 0,224 mmol). Luego de la adición el baño de hielo se retiró y la agitación continuó a TA durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (12 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 20 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% hexanos a 80% EtOAc/hexanos durante 35 min) para proporcionar 53 mg (71,8%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 593,3 $(M+H)^+$, 1,14 (tiempo de ret.).

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

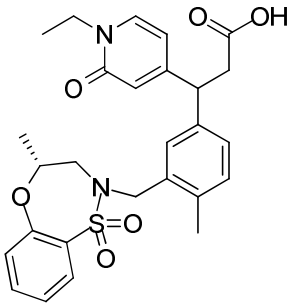


A una solución de 3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil) propanoato de etilo (53 mg, 0,089 mmol) en MeOH (1 mL), se agregó NaOH (35,8 mg, 0,894 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 2 h. El producto bruto se enfrió hasta TA. Se agregó HCl (1N) hasta pH = 1. El sólido se filtró y purificó por HPLC de fase inversa en condición neutra para obtener 23,4 mg (45,5%) del compuesto del

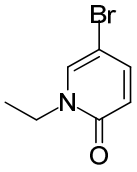
título. LC-MS *m/z* 565,2 $(M+H)^+$, 1,02 (tiempo de ret.).

Ejemplo 133

Ácido 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

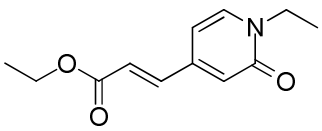


5-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona



A una solución de 5-bromo-2-metoxipiridina (600 mg, 3,19 mmol) en DMF (10 mL), se agregó yodoetano (747 mg, 4,79 mmol) y K_2CO_3 (1323 mg, 9,57 mmol). La reacción se agitó a 70 ºC durante 4 h. Luego se evaporó el solvente. Se agregaron 20 mL de agua al residuo, luego se ajustó hasta pH=8. Se extrajo EtOAc (3x30 mL) en la capa de agua. La capa orgánica combinada, se secó con Mg_2SO_4 y se concentró para obtener producto bruto. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 a 80% MeOH/CH_2CH_2 durante 35 min) para proporcionar 300 mg (46,5%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 202,1 $(M+H)^+$, 0,61 (tiempo de ret.).

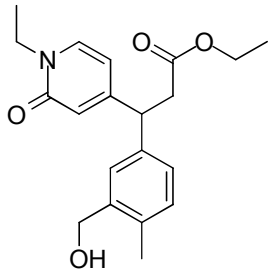
3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) de (E)-etilo



A una solución de 4-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona (285 mg, 1,411 mmol) en DMF (20 mL), se agregó acrilato de etilo (847 mg, 8,46 mmol), tri-o-tolilfosfina (129 mg, 0,423

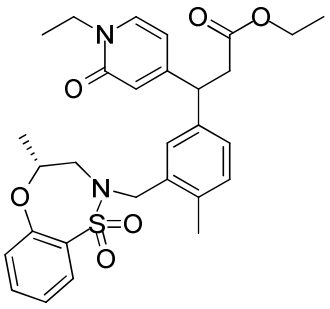
mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (729 mg, 5,64 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (47,5 mg, 0,212 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 ºC durante 2 h. Se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 s a 80% MeOH/ CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 208 mg (66,6%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 221,9 $(M+H)^+$, 0,71 (tiempo de ret.).

3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



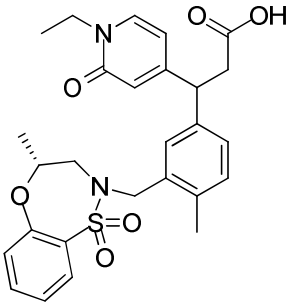
A una solución de 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (100 mg, 0,452 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (4,5 mL) y agua (1,5 mL), ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (90 mg, 0,542 mmol), se agregó Et3N (0,189 mL, 1,356 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (22,29 mg, 0,045 mmol). Luego se calentó en un microondas a 150 °C durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (12 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 20 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 s a 80% MeOH/ CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 88,5 mg (57%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 344,3 $(M+H)^+$, 0,78 (tiempo de ret.).

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



A una solución de 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (86,5 mg, 0,263 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C, se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (88 mg, 0,289 mmol), y ADDP (133 mg, 0,525 mmol). Luego se añadió tributilfosfina (106 mg, 0,525 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (12 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 20 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 s a 80% MeOH/ CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 56 mg (39,6%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 539,3 $(M+H)^+$, 1,05 (tiempo de ret.).

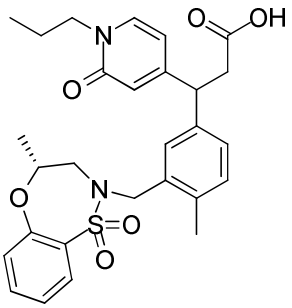
Ácido 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



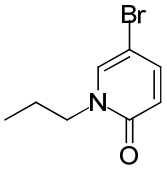
A una solución de 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (56 mg, 0,104 mmol) en MeOH (1 mL) y agua (0,1 mL), se agregó LiOH (24,90 mg, 1,040 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Se agregó HCl (1N) hasta pH=1. El sólido se filtró y purificó por HPLC de fase inversa en condición neutra para obtener 40 mg (75%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 511,3 $(M+H)^+$, 0,91 (tiempo de ret.).

Ejemplo 134

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico

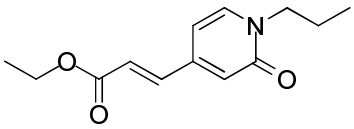


5-bromo-1-propilpiridin-2(1H)-ona



A una solución de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (600 mg, 3,45 mmol) en DMF (10 mL) se agregó K_2CO_3 (1906 mg, 13,79 mmol) y 1-yodopropano (879 mg, 5,17 mmol). Luego la reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. Se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 s a 80% MeOH/ CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 600 mg (83%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 216,2 $(M+H)^+$, 0,68 (tiempo de ret.).

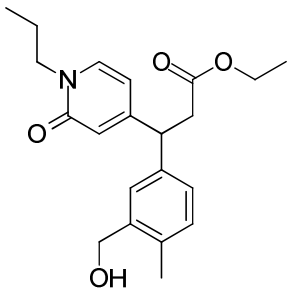
3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 4-bromo-1-propilpiridin-2(1H)-ona (620 mg, 2,87 mmol) en DMF (20 mL), se agregó acrilato de etilo (1724 mg, 17,22 mmol), tri-o-tolilfosfina (262 mg,

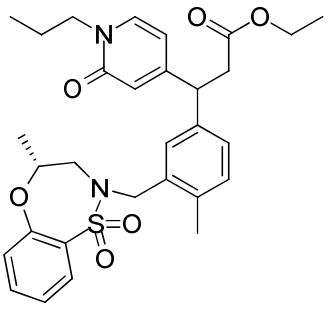
0,861 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1483 mg, 11,48 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (97 mg, 0,430 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 ºC durante 2 h. Se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 a 80% MeOH/CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 532 mg (79%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 235,9 $(M+H)^+$, 0,77 (tiempo de ret.).

3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo



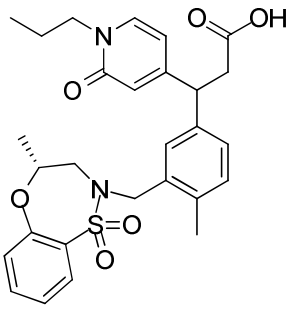
A una solución de 3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (150 mg, 0,638 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (4,5 mL) y agua (1,5 mL), se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (127 mg, 0,765 mmol), Et_3N (194 mg, 1,913 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (31,4 mg, 0,064 mmol). Luego se calentó en un microondas a 150 ºC durante 1 hr. El solvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (12 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 20 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 s a 80% MeOH/ CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 107 mg (47%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 358,1 $(M+H)^+$, 0,82 (tiempo de ret.).

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



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de metilo (107 mg, 0,312 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C, se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (104 mg, 0,343 mmol), y ADDP (157 mg, 0,623 mmol). Luego se añadió tributilfosfina (126 mg, 0,623 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (12 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 20 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 s a 80% MeOH/ CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 160 mg (93%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 553,5 $(M+H)^+$, 1,10 (tiempo de ret.).

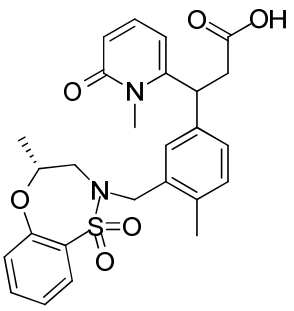
Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico



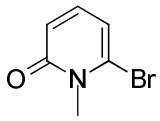
A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de etilo (160 mg, 0,289 mmol) en MeOH (1 mL) y agua (0,1 mL), se agregó LiOH (69,3 mg, 2,89 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Se agregó HCl (1N) hasta pH=1. El sólido se filtró y purificó por HPLC de fase inversa en condición neutra para obtener 31,8 mg (20,94%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 525,4 $(M+H)^+$, 0,95 (tiempo de ret.).

Ejemplo 135

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoico

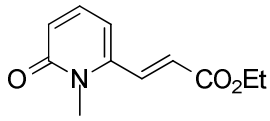


6-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona



A una solución de 6-bromopiridin-2(1H)-ona (500 mg, 2,87 mmol) en DMF (10 mL) se agregó K_2CO_3 (1191 mg, 8,62 mmol) y MeI (612 mg, 4,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 s a 80% MeOH/CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 280 mg (51,8%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 188,0 $(M+H)^+$, 0,54 (tiempo de ret.).

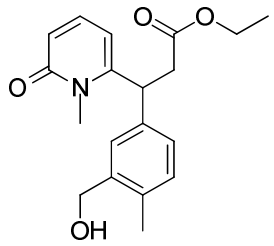
3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 6-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (280 mg, 1,489 mmol) en DMF (10 mL), se agregó tri-o-tolilfosfina (136 mg, 0,447 mmol), acrilato de etilo (895 mg, 8,94 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (770 mg, 5,96 mmol). Luego se agregó $Pd(OAc)_2$ (50,2 mg, 0,223 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a

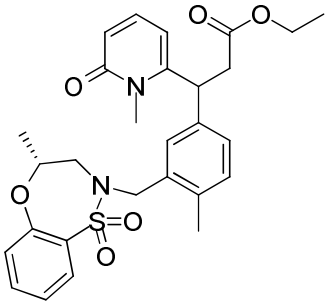
120 ºC durante 4 h. Se agregó agua para inactivar la reacción. Se agregó EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (40 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 a 80% MeOH/CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 96 mg (31,1%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 208,1 $(M+H)^+$, 0,62 (tiempo de ret.).

3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoato de etilo



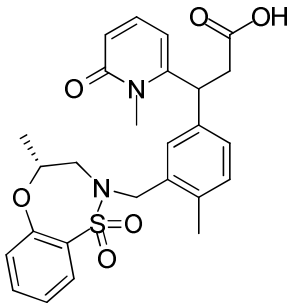
A una solución de 3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)acrilato de (E)-etilo (95 mg, 0,458 mmol) en 1,4-dioxano (4,5 mL) y agua (1,5 mL), se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (91 mg, 0,550 mmol), y $[RhCl(cod)]_2$ (22,60 mg, 0,046 mmol). Luego la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (12 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 20 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 s a 80% MeOH/ CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 130 mg (86%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 330,2 $(M+H)^+$, 0,75 (tiempo de ret.).

3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoato de metilo (95 mg, 0,301 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C, se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (101 mg, 0,331 mmol), y ADDP (152 mg, 0,602 mmol). Luego se añadió tributilfosfina (122 mg, 0,602 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó luego en un cartucho de sílice (12 g) con Combiflash Companion, eluyendo a 20 mL/min con un gradiente que se ejecutó de 100% CH_2Cl_2 s a 80% MeOH/ CH_2Cl_2 durante 35 min) para proporcionar 150 mg (95%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 525,4 $(M+H)^+$, 1,02 (tiempo de ret.).

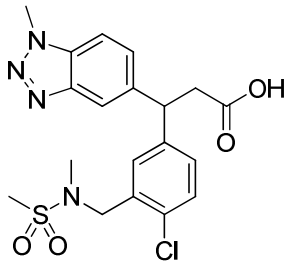
Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoico



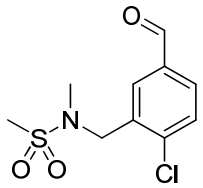
A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoato de etilo (95 mg, 0,181 mmol) en MeOH (2 mL) a 0 °C, se agregó LiOH (4,34 mg, 0,181 mmol). Luego la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 1,5 h. Se agregó HCl (1N) hasta pH=1. El sólido se filtró y purificó por HPLC de fase inversa en condición neutra para obtener 31,8 mg (20,94%) del compuesto del título. LC-MS *m/z* 497,3 $(M+H)^+$, 0,87 (tiempo de ret.).

Ejemplo 136

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metilmetanosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico

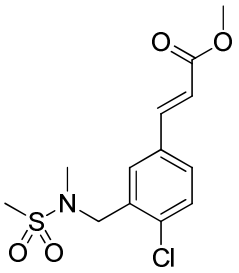


N-(2-cloro-5-formil-bencil)-N-metil-metanosulfonamida



Una mezcla de 4-cloro-3-(bromometil)benzaldehído (0,25g, 1,07 mmol), metanosulfonamida de N-metilo (0,129g, 1,18 mmol) y K_2CO_3 (0,163g, 1,18 mmol) en MeCN se agitó a TA bajo N_2 durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. La filtración y concentración a sequedad proporcionó el producto como un aceite amarillo (0,247g, 88%), se usó sin purificación adicional. LCMS (M+18)+ 279, RT 1,15 min.

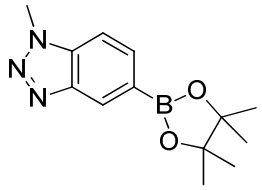
Éster metílico de ácido (E)-3-{4-cloro-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-fenil}-acrílico



Una solución agitada de t-BuOK (0,212g, 1,89 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C en N_2 se trató con fosfonoacetato de trimetilo (0,403g, 2,17 mmol). Luego de 30 mins, se agregó una solución de N-(2-cloro-5-formil-bencil)-N-metil-metanosulfonamida (0,247g, 0,94 mmol) en THF (2 mL). La mezcla se agitó durante 3 h, luego se trató con NH_4Cl (ac., sat.), se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. La filtración y concentración a

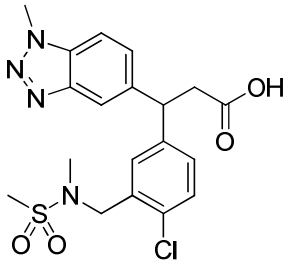
sequedad seguido por purificación por cromatografía de gel de sílice (100% DCM) proporcionó el producto como sólido incoloro (0,277g, 92%). LCMS (M+18)+ 335/337|(Cl), RT 1,30 min.

1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzotriazol



Una mezcla agitada de 5-bromo-1-metilbenzotriazol (preparado según la Solicitud internacional PCT, 2012119046; 1,28 g, 6,04 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,69 g, 6,04 mmol), KOAc (1,18 g, 12,08 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,221 g, 0,30 mmol) en dioxano se desgasificó con N_2 durante 10 mins y luego se calentó a 90°C durante 5 h. Luego de enfriarse la mezcla se dividió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO4), se filtró y concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc/gradiente de petróleo 0-40%) para proporcionar el producto (1,21g, 72%). LCMS $(M+H)^+$ 260, RT 1,30 min.

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metilmetanosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico



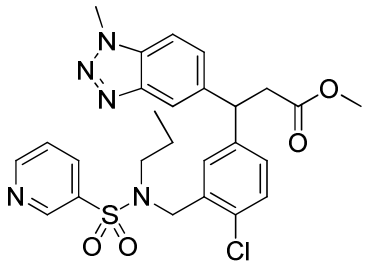
Una mezcla agitada de éster metílico del ácido (E)-3-{4-cloro-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-fenil}-acrílico (0,117 g, 0,37 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzotriazolo (0,191 g, 0,74 mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,009 g, 0,02 mmol), Et_3N (0,056 g, 0,55 mmol), 1,4-dioxano (0,18 mL) y agua (1,23 mL) se calentó en un vial reactivo a 95 °C durante 18 h. Se agregó LiOH (1M, 2 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se trató con ácido cítrico (5%, ac.) y se extrajo con $CHCl_3$:IPA (3:1, x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron a sequedad. La

purificación por HPLC preparativa (Agilent, método de ácido fórmico y Agilent TFA) proporcionó el producto como un aceite incoloro (0,028g, 17%). LCMS $(M+H)^+$ 437/439(Cl), RT 0,99 min.

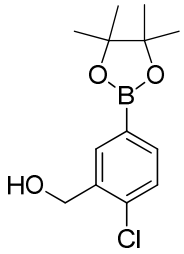
^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7,92 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,56-7,46 (2H, m), 7,37 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 4,75 (1H, t), 4,44 (2H, s), 4,31 (3H, s), 3,18 (2H, d), 2,92 (3H, s), 2,76 (3H, s).

Ejemplo 137

3-{4-cloro-3-[(N-propilpiridina-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoato de metilo

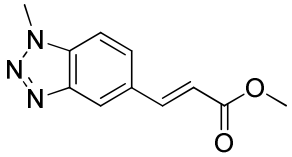


[2-cloro-5-(3,3,4,4-tetrametil-borolan-1-il)-fenil]-metanol



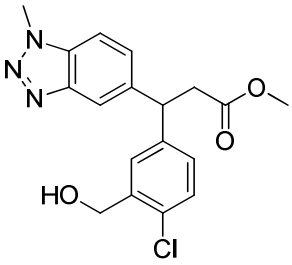
Una mezcla agitada de 5-bromo-2-clorobencil alcohol (4,10 g, 18,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,53 g, 21,6 mmol) y KOAc (7,05 g, 71,8 mmol) en dioxano se desgasificó con N_2, se trató con $(PPh_3)_2PdCl_2$ (0,756 g, 1,08 mmol), y se calentó a reflujo durante 2,5 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (50% DCM/petróleo) para proporcionar un sólido incoloro (3,5 g, 73%). Otra fracción de material apenas menos puro se aisló como un aceite amarillo (1,0 g, 12%). LCMS (M+18)+ 286/288(Cl), RT 1,38 min.

Éster metílico del ácido (E)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-acrílico



Una solución agitada de t-BuOK (2,10 g, 18,6 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C en N_2 se trató con fosfonoacetato de trimetilo (4,30 g, 23,3 mmol). Luego de 30 mins, se agregó lentamente en porciones 1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído (2,50 g, 15,5 mmol). Luego de 1 h, la mezcla se trató con NH_4Cl (ac., sat.), se diluyó con agua y luego se extrajo con n-heptano (x3), resultando en un precipitado que se aisló por filtración. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron a sequedad, para proporcionar un sólido beige que se lavó con tolueno y se secó al vacío. Este material se combinó con el precipitado anterior para proporcionar el producto como un sólido beige (3,1 g, 92%). LCMS $(M+H)^+$ 218, RT 1,12 min.

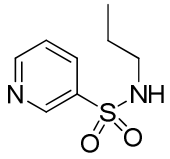
Éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-hidroximetil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico



Una mezcla agitada de [2-cloro-5-(3,3,4,4-tetrametil-borolan-1-il)-fenil]-metanol (0,927 g, 3,45 mmol), éster metílico del ácido (E)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-acrílico (0,500 g, 2,30 mmol),$[RhCl(cod)]_2$ (0,057 g, 0,12 mmol), Et_3N (0,349 g, 3,45 mmol), 1,4-dioxano (1,2 mL) y agua (7,7 mL) se calentó a 95 °C durante 6 h. Se agregó más [2-cloro-5-(3,3,4,4-tetrametil-borolan-1-il)-fenil]-metanol (0,5 eq) y $[RhCl(cod)]_2$ (0,050 g, 0,10 mmol) y la mezcla se calentó nuevamente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con $CHCl_3$:IPA (3:1, x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se absorbió en MeOH y la solución se trató con 2 gotas de HCl conc., luego se agitó a reflujo durante 4 h. La concentración a sequedad

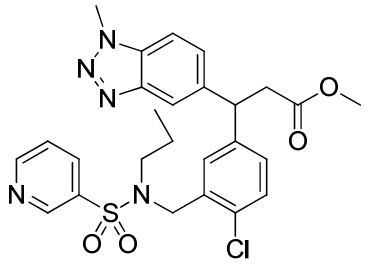
seguida por la purificación por cromatografía de gel de sílice (100% DCM) proporcionó el producto como un sólido blanco (0,560 g, 68%). LCMS $(M+H)^+$ 360/362(Cl), RT 1,18 min.

Propilamida del ácido piridina-3-sulfónico



Una solución agitada de cloruro de 3-piridilsulfonilo clorhidrato (0,240 g, 1,12 mmol) y iPr_2NEt (0,217 g, 1,68 mmol) en DCM (4 mL) a 4°C se trató con n-propilamina (0,166 g, 2,80 mmol). Luego de 3 h la reacción se diluyó con $NaHCO_3$ (ac.,sat.) y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar un aceite amarillo (0,217 g, 97%). LCMS MH+ 201, (M-H)- 199, RT 0,95 min.

3-{4-cloro-3-[(N-propilpiridina-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoato de metilo



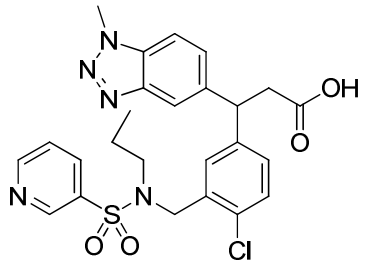
Una solución agitada de éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-hidroximetil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,250 g, 0,69 mmol), propilamida del ácido piridina-3-sulfónico (0,139 g, 0,69 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,354 g, 1,39 mmol) en THF (2 mL) a 4°C en N_2 se trató con tri-n-butilfosfina (0,284 g, 1,39 mmol). Se formó una suspensión espesa y la mezcla se diluyó con THF (4 mL), luego se calentó a TA. Luego de 16 h la mezcla se enfrió hasta 4°C y se trató con más 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,354 g, 1,39 mmol) y tri-n-butilfosfina (0,284 g, 1,39 mmol). Luego de otras 6 h a TA la mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de gel

de sílice por elución del gradiente (100% DCM a 40 % EtOAc en DCM) seguido por HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido incoloro (0,040 g, 11%). LCMS MH+ 542/544(Cl), RT 1,38 min.

^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,94 (1H, s), 8,78 (1H, d), 8,19 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,32-7,25 (2H, m), 4,73 (1H, t), 4,51 (2H, s), 4,32 (3H, s), 3,61 (3H, s), 3,20 (2H, dd), 3,17-3,08 (2H, m), 1,35-1,27 (2H, m), 0,66 (3H, t).

Ejemplo 138

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-propilpiridina-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico

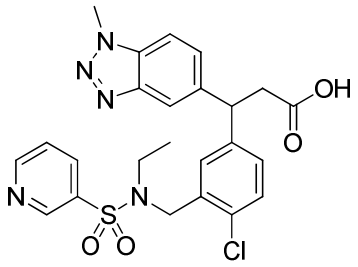


Una solución de 3-{4-cloro-3-[(N-propilpiridina-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoato de metilo (0,10 g, 0,18 mmol) en MeOH (6 mL) se trató con LiOH (1M, ac., 4 mL) y se agitó durante la noche a TA. La solución se diluyó con agua, se ajustó a pH 4-5 y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cartucho de sílice phenomenix. LC/MS mostró pureza insuficiente: el residuo se absorbió en EtOAc y se extrajo en NaOH (x2, 2M). Las capas acuosas combinadas se lavaron con EtOAc, luego se acidificaron con ácido cítrico (pH ~4-5). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (x3), y estas capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron a sequedad para proporcionar un sólido incoloro (0,019 g, 20%). LCMS $(M+H)^+$ 528/530(Cl), RT 1,09 min.

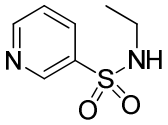
^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,93 (1H, s), 8,77 (1H, d), 8,20-8,15 (1H, m), 7,90 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,44-7,39 (1H, m), 7,29 (2H, s), 4,70 (1H, t), 4,51 (2H, s), 4,32 (3H, s), 3,18-3,09 (4H, m), 1,35-1,28 (2H, m), 0,65 (3H, t).

Ejemplo 139

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-etilpiridina-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico

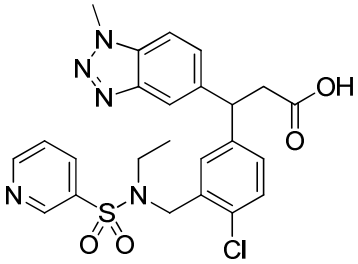


Etilamida del ácido piridina-3-sulfónico



Se preparó usando un procedimiento análogo a propilamida del ácido piridina-3-sulfónico, mediante el uso de cloruro de 3-piridilsulfonilo clorhidrato (0,300 g, 1,40 mmol), iPr_2NEt (0,217 g, 1,68 mmol), etilamina (2M en THF, 1,40 mL, 2,8 mmol) y DCM (4 mL), para proporcionar un aceite amarillo (0,161 g, 62%). LCMS M-H 185, RT 0,58 min.

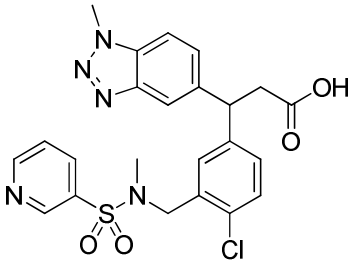
Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-etilpiridina-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico



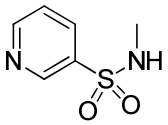
Se preparó a partir del éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-hidroximetil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,250 g, 0,69 mmol) y etilamida del ácido piridina-3-sulfónico (0,129 g, 0,69 mmol), mediante el uso de un procedimiento análogo al ácido 3-{4-cloro-3-[(N-propilpiridina-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico, para proporcionar un aceite incoloro (0,043 g, 12%). LCMS (M-H)- 514,00, RT 1,04 min. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,94 (1H, d), 8,76 (1H, dd), 8,18 (1H, dt), 7,89 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,43 (1H, s), 7,29 (2H, s), 4,70 (1H, t), 4,54 (2H, s), 4,32 (3H, s), 3,30-3,24 (2H, m), 3,21-3,09 (2H, m), 0,95 (3H, t).

Ejemplo 140

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metilpiridina-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico

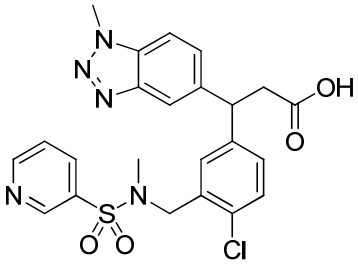


Metilamida del ácido piridina-3-sulfónico



Se preparó usando un procedimiento análogo a propilamida del ácido piridina-3-sulfónico, mediante el uso de cloruro de 3-piridilsulfonilo clorhidrato (0,355 g, 1,40 mmol), metilamina (33% en MeOH, 3 mL, exceso) y DCM (3 mL), para proporcionar un sólido blanco (0,357 g, cuant.). LCMS M-H 173, RT 0,54 min.

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metilpiridina-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico

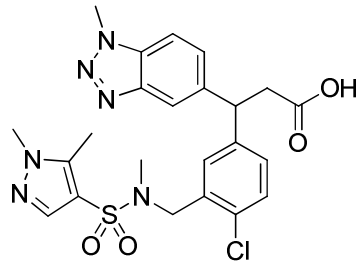


Una solución agitada de éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-hidroximetil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,120 g, 0,33 mmol), metilamida del ácido piridina-3-sulfónico (0,057 g, 0,33 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,168 g, 0,67 mmol) en THF (4 mL) en N2 se trató con tri-n-butilfosfina (0,135 g, 0,67 mmol). Luego de 16 h la mezcla se trató con más 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,168 g, 0,67 mmol) y tri-n-butilfosfina (0,135 g, 0,67 mmol). Luego de otras 4 h la mezcla se trató con LiOH (1M, ac.,

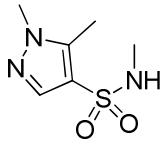
3 mL) y se agitó durante otras 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con EtOAc (x3). La fase acuosa se acidificó con HCl 1M y se extrajo con iPrOH/CHCl3 (1/3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (0,022 g, 13%). LCMS M-H 500/502, RT 1.00 min. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,98 (1H, d), 8,88-8,76 (1H, m), 8,30-8,18 (1H, m), 7,89 (1H, s), 7,76-7,60 (2H, m), 7,60-7,44 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,36-7,25 (2H, m), 4,75 (1H, t), 4,53-4,34 (2H, m), 4,34-4,25 (3H, m), 3,08-2,88 (2H, m), 2,82-2,64 (3H, m).

Ejemplo 141

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico

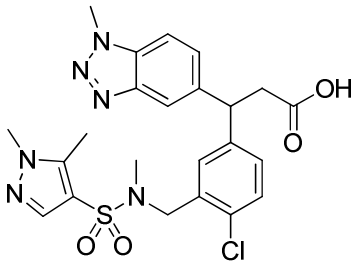


Metilamida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico



Se preparó por un procedimiento análogo a propilamida del ácido piridina-3-sulfónico, mediante el uso de cloruro de 1,4-dimetilpirazol-4-ilsulfonilo (0,389 g, 2,00 mmol), metilamina (33% en MeOH, 3 mL, exceso) y DCM (2 mL), para proporcionar un sólido blanco (0,312 g, 83%). LCMS M-H 190, RT 0,59 min.

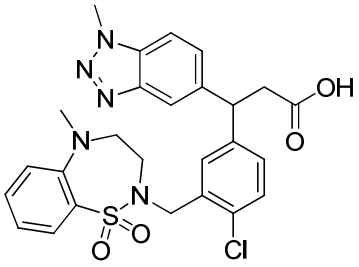
Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico



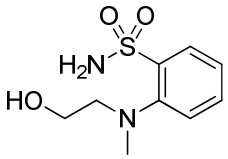
Una solución agitada de éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-hidroximetil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,125 g, 0,35 mmol), metilamida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (0,066 g, 0,35 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,177 g, 0,69 mmol) en THF (2 mL) en N_2 se trató con tri-n-butilfosfina (0,139 g, 0,69 mmol). Luego de 16 h la mezcla se trató con más 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,177 g, 0,69 mmol) y tri-n-butilfosfina (0,139 g, 0,69 mmol). Luego de otras 6 h a TA la mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de MeOH/DCM 0-10%) para proporcionar un sólido que se absorbió en MeOH (0,5 mL), se trató con LiOH (1M, ac., 3 mL) y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con DCM. La fase acuosa se acidificó con HCl 1M y se extrajo con iPrOH/CHCl3 (2x, 1/3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido incoloro (0,009 g, 5%). LCMS (M-H)- 515, RT 1.03 min. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7,93-7,85 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,45-7,36 (1H, m), 7,36-7,25 (2H, m), 4,79-4,70 (1H, m), 4,31 (3H, s), 4,25 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,00 (2H, d), 2,58 (3H, s), 2,52 (3H, s).

Ejemplo 142

Ácido 3-(4-cloro-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico

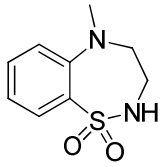


2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencenosulfonamida



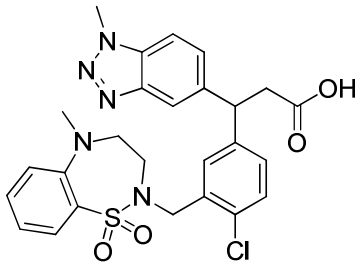
Una mezcla agitada de 2-fluorobencenosulfonamida (3,00g, 17,1 mmol), 2-(metilamino)etanol (2,57 g, 34,3 mmol), Cs_2CO_3 (11,2g, 34,3 mmol) y DMSO (11 mL) se calentó a 120°C durante 48 h. La mezcla se enfrió hasta TA, se trató con más 2-(metilamino)etanol (2,57 g, 34,3 mmol) y Cs_2CO_3 (112g, 34,3 mmol), y se calentó a 120°C durante otras 16 h. Luego de enfriarse la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar un aceite incoloro (1,8 g, 46%). LCMS MH+ 231, RT 0,93 min.

1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,2,5]tiadiazepina



Una solución agitada de 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencenosulfonamida (1,20 g, 5,21 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,66 g, 10,4 mmol) en THF (260 mL) a 4°C se trató con tri-n-butilfosfina (2,13 g, 10,4 mmol). La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante la noche y luego se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en sílice (eluyendo con 50% DCM/petróleo seguido por 100% DCM). Se formó un precipitado en una fracción, que se aisló por filtración y se secó al vacío, para proporcionar el producto como un sólido amarillo (0,383 g, 76%). Se obtuvieron otros 0,080 g por HPLC preparativa a partir de fracciones impuras. LCMS MH+ 213, RT 0,98 min.

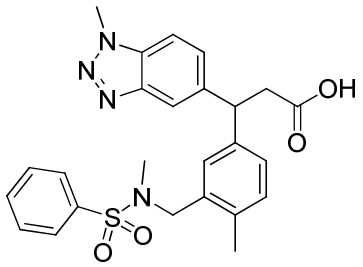
Ácido 3-(4-cloro-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



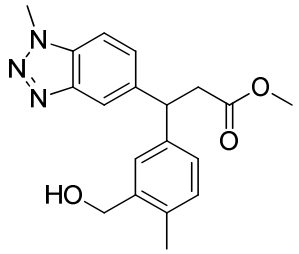
Una solución agitada de éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-hidroximetil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,254 g, 0,71 mmol), 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,2,5]tiadiazepina (0,100g, 0,47 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,240 g, 0,94 mmol) en THF (2 mL) a 4°C se trató con tri-n-butilfosfina (0,193 g, 0,94 mmol). Se agregó más THF (4 mL) debido a la formación de una suspensión espesa, y la mezcla se calentó hasta TA. Luego de 4 h la mezcla se enfrió hasta 4°C, y se trató con más 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,240 g, 0,94 mmol) y tri-n-butilfosfina (0,193 g, 0,94 mmol). La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 16 h a TA, luego se trató con NaOH (2M, 2 mL) y se agitó durante otras 3 h. La mezcla se acidificó mediante el uso de ácido cítrico y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación por HPLC repetida proporcionó el producto como un aceite incoloro (0,004 g, 2%). LCMS MH+ 540, RT 1,12 min. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7,88 (1H, s), 7,85 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,50 (3H, d), 7,34-7,25 (2H, m), 7,18 (1H, d), 7,06 (1H, t), 4,75 (1H, t), 4,31 (5H, s), 3,41 (2H, s), 3,03 (3H, s), 2,99 (2H, dd).

Ejemplo 143

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

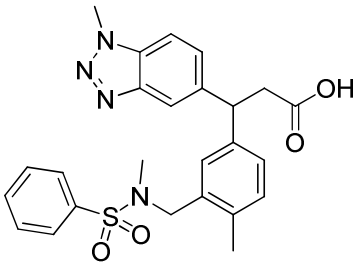


Éster metílico del ácido 3-(3-hidroximetil-4-metil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico



Una mezcla agitada de éster metílico del ácido (E)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-acrílico (0,325 g, 1,50 mmol), ácido 3-hidroximetil-4-metilbencenoborónico (0,498 g, 3,0 mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,037 g, 0,08 mmol), Et_3N (0,3 mL, 2,25 mmol), 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se calentó a 95 °C durante 3 h. Luego de enfriarse hasta TA la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación mediante el uso de cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/petróleo 30-80%) proporcionó el producto como un sólido blanco (0,406 g, 80%). LCMS $(M+H)^+$ 340, RT 1,16 min.

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

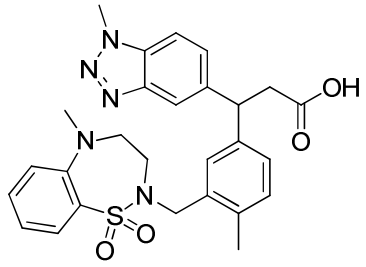


Se preparó por un procedimiento similar a ácido 3-(4-cloro-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico, mediante el uso de éster metílico del ácido 3-(3-hidroximetil-4-metil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,123 mg, 0,36 mmol) y bencenosulfonamida de N-metilo (0,062 g, 0,36 mmol), con purificación por HPLC (ácido fórmico Agilent) para proporcionar el producto como un aceite incoloro (0,040 g, 23%). LCMS $(M+H)^+$ 479, RT 1,06 min.

^1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7,91-7,82 (3H, m), 7,74-7,60 (4H, m), 7,46 (1H, d), 7,21-7,10 (3H, m), 4,67 (1H, t), 4,29 (3H, s), 4,13 (2H, s), 3,01 (2H, d), 2,46 (3H, s), 2,40-2,30 (3H, m).

Ejemplo 144

Ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico

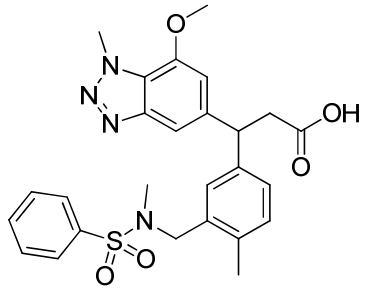


Se preparó usando un procedimiento similar a ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metilpiridina-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)propanoico, mediante el uso de 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,2,5]tiadiazepina (0,080 g, 0,38 mmol) y éster metílico del ácido 3-(3-hidroximetil-4-metil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,192 g, 0,57 mmol), con purificación por HPLC (Agilent, ácido fórmico) para proporcionar un sólido incoloro (0,038 g, 19%). LCMS $(M+H)^+$ 520, RT 1,10 min.

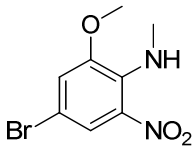
^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7,90-7,85 (2H, m), 7,66 (1H, d), 7,58-7,50 (1H, m), 7,48 (1H, dd), 7,27-7,13 (4H, m), 7,08 (1H, t), 4,68 (1H, t), 4,31 (3H, s), 4,20 (2H, s), 3,26 (4H, s), 3,14 (2H, d), 3,02 (3H, s), 2,33 (3H, s).

Ejemplo 145

Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico

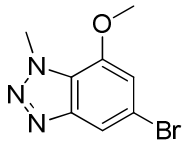


4-bromo-2-metoxi-6-nitro-N-metilanilina



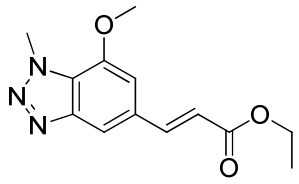
Una solución agitada de 2-metoxi-4-bromo-6-nitroanilina (0,525 g, 2,13 mmol) en DMF (3 mL) a 4°C se trató con NaH (0,051 g, 2,13 mmol). Luego de 30 min la mezcla se trató con MeI. Luego de otro 30 min la mezcla se diluyó con agua y se filtró. El filtrado se secó para proporcionar el producto como un sólido colorado, que se usó sin purificación adicional (0,486 g, 87%). LCMS MH+ 261/263, RT 1,42 min.

5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzotriazol



Una mezcla de 4-bromo-2-metoxi-6-nitro-N-metilanilina (0,527 g, 2,02 mmol) y polvo de zinc (0,65 g, 10 mmol) en AcOH (glacial, 15 mL) se agitó a TA durante 20 mins. La mezcla se filtró a través de celite, y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a sequedad, y el residuo se disolvió en H2SO4 (10% ac., 20 mL). Luego de enfriarse hasta 4°C, la solución agitada se trató con $NaNO_2$ (0,167 g, 2,42 mmol) en tres porciones. Luego de 30 mins, la solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO4), se filtraron y concentraron a sequedad para proporcionar el producto, que se usó sin purificación adicional (0,515 g, cuant.). LCMS $(M+H)^+$ 242/244, RT 1,23 min.

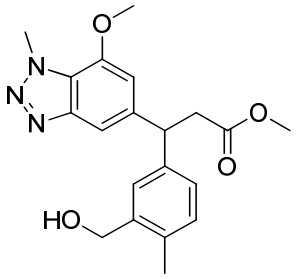
Éster etílico del ácido (E)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-acrílico



Una solución agitada de 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzotriazol (564 mg, 2,33 mmol) en DMF (15 mL) se trató con acrilato de etilo (0,43 mL, 4,66 mmol) y DIPEA (1,03 mL, 5,81 mmol) y se desgasificó con N2 durante 10 min, luego se trató con $Pd(OAc)_2$ (0,052 g, 0,23 mmol) y tri-2-tolilfosfina (0,143 g, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a 140°C durante 90

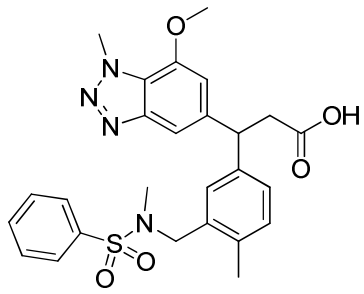
min, luego se enfrió y diluyó con agua. La extracción con DCM (3x), el secado sobre $MgSO_4$, filtración, concentración a sequedad y cromatografía de sílice (EtOAc/petróleo, gradiente 20-70%) proporcionó el producto como un sólido blanco (0,582 g, 96%). LCMS $(M+H)^+$ 262, RT 1,28 min.

Éster etílico del ácido 3-(3-hidroximetil-4-metil-fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico



Se preparó por un procedimiento similar a éster metílico del ácido 3-(3-hiidroximetil-4-metil-fenil)-3-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico, mediante el uso del éster etílico del ácido (E)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-acrílico (0,261 g, 1 mmol), ácido 3-hidroximetil-4-metilbencenoborónico (0,249 g, 1,5 mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,025 g, 0,05 mmol), Et_3N (0,20 mL, 1,5 mmol), 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL), seguido por cromatografía de sílice (gradiente de EtOAc/petróleo 0-60%) para proporcionar un sólido blanco (0,143 g, 37%). LCMS $(M+H)^+$ 384, RT 1,26 min.

Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico

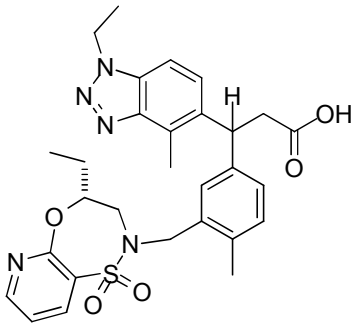


Se preparó por un procedimiento similar a ácido 3-(4-cloro-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico, mediante el uso de éster etílico del ácido 3-(3-hidroximetil-4-metil-fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-propiónico (0,116 mg, 0,30 mmol) y

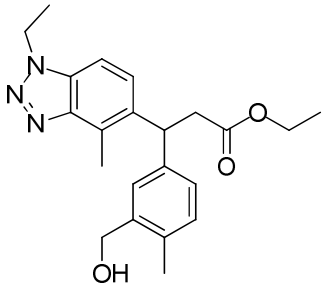
bencenosulfonamida de N-metilo (0,052 g, 0,30 mmol), con purificación por HPLC para proporcionar el producto como un vidrio incoloro (0,039 g, 26%). LCMS $(M+H)^+$ 509, RT 1.10 min. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7,84 (2H, d), 7,73-7,55 (3H, m), 7,36 (1H, s), 7,27-7,15 (2H, m), 7,12 (1H, d), 6,83 (1H, s), 4,64 (1H, t), 4,37 (3H, s), 4,11 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,01-2,84 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,33 (3H, s).

Ejemplo 146

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



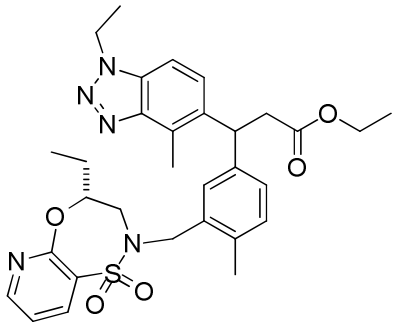
3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metil fenil)propanoato de etilo



3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1,037 g, 4,0 mmol), ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,996 g, 6,00 mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,099 g, 0,200 mmol), y Et_3N (0,558 mL, 4,00 mmol) se agregaron a 1,4-dioxano (28 mL), y agua (14 mL) y una corriente de Ar se burbujeó a través de la mezcla durante ~2 min. La reacción se agitó en Ar durante 3 h a 23 °C. El solvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con DCM (15 mL) y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con un gradiente que se ejecutó de DCM a 60% EtOAc en DCM durante 30 min. Las fracciones deseadas se agruparon y concentraron para proporcionar 3-(1-etil-4-metil-

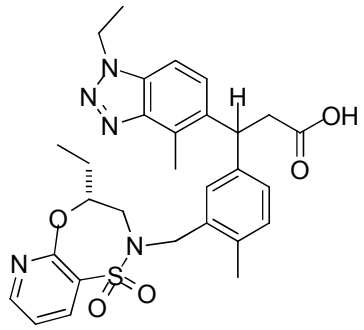
1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil) propanoato de etilo (1,50 g, 3,93 mmol, 98 % de rendimiento) como una espuma amarilla gomosa. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,90 - 1,09 (m, 3 H) 1,46 - 1,68 (m, 3 H) 2,13 - 2,33 (m, 3 H) 2,68 - 2,87 (m, 3H) 2,88 - 3,19 (m, 2 H) 3,80 - 4,04 (m, 2 H) 4,43 - 4,65 (m, 4 H) 4,84 - 4,99 (m, 1 H) 6,87 - 7,06 (m, 2 H) 7,09 - 7,17 (m, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 3 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H). LC-MS *m/z* 382,3 $(M+H)^+$, 0,92 (tiempo de ret.).

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



3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1,5 g, 3,93 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (0,942 g, 4,13 mmol), y ADDP (1,984 g, 7,86 mmol) se disolvieron en THF (42 mL) y se agregó tributilfosfina (1,964 mL, 7,86 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. El solvente se retiró al vacío y el producto bruto se volvió a disolver en DCM. y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones deseadas se agruparon y concentraron para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (2,3 g, 3,89 mmol, 99 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,78 - 0,97 (m, 3 H) 0,98 - 1,13 (m, 3 H) 1,43 - 1,56 (m, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,68 - 2,82 (m, 3 H) 2,86- 3,18 (m, 3 H) 3,34 - 3,61 (m, 1 H) 3,86 - 4,00 (m, 2 H) 4,16 - 4,42 (m, 1 H) 4,46 - 4,70 (m, 2 H) 4,79 - 4,98 (m, 1 H) 6,87 - 7,00 (m, 1 H) 7,00 -7,10 (m, 2 H) 7,19 (s, 5 H) 8,01 - 8,25 (m, 1 H) 8,11 - 8,22 (m, 1 H) 8,23 - 8,48 (m, 1 H) 8,29 - 8,50 (m, 1 H) 8,30 - 8,54 (m, 1 H).). LC-MS *m/z* 592,4 $(M+H)^+$, 1,12 (tiempo de ret.).

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

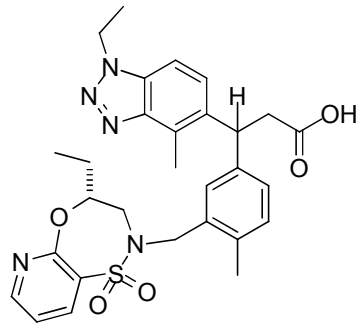


Se disolvió 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (2,3 g, 3,89 mmol) en THF (30 mL) y se agregó una solución de LiOH (1,862 g, 78 mmol) disuelta en H_2O (30,0 mL). Se agregó MeOH (50 mL) suficiente para formar una solución turbia y la mezcla se agitó 2 h. El solvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (40 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se combinó con HCl 6M (20 mL, 120 mmol) extraído nuevamente con EtOAc (75 mL) y los orgánicos combinados se secaron (MgSO4) y concentraron para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (1,84 g, 3,26 mmol, 84 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 564,2 $(M+H)^+$, 0,95 (tiempo de ret.).

La muestra resultante se separó en los isómeros puros por SFC quiral (cromatografía de fluidos supercríticos) Columna: Chiralpak AD, 20x250mm, 5u; co-solvente: 30% de MeOH; velocidad de flujo: 50 g/min; contrapresión: 100bar

Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron al vacío. Las muestras secas se transfirieron a un vial de 20 mL pesado previamente con MeOH, y se secaron bajo una corriente de nitrógeno a 45 °C para proporcionar dos isómeros.

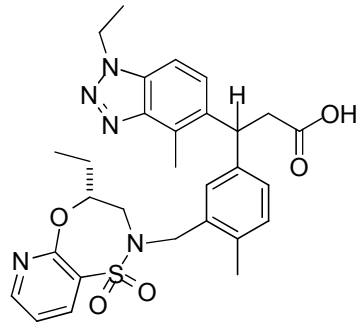
Ácido (S)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



El primer isómero en eluir: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 0,70 - 0,94 (m, 3 H) 1,46 - 1,65 (m, 4 H) 2,10 - 2,31 (m, 3 H) 2,64 - 2,80 (m, 3

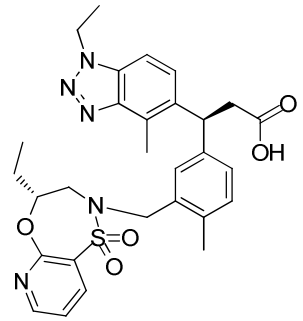
H) 2,84 - 3,16 (m, 3 H) 3,32 - 3,58 (m, 1 H) 3,86 - 4,04 (m, 1 H) 4,15 - 4,40 (m, 2 H) 4,49 - 4,63 (m, 2 H) 4,80 - 4,95 (m, 1 H) 6,91 - 7,01 (m, 1 H)7,01 - 7,10 (m, 2 H) 7,13 - 7,33 (m, 4 H) 8,08 - 8,22 (m, 1 H) 8,33 - 8,50 (m, 1 H).). LC-MS *m/z* 564,2 $(M+H)^+$, 0,99 (tiempo de ret.).

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

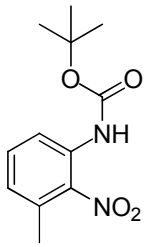


El segundo isómero en eluir: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,59 - 0,86 (m, 3 H) 1,32 - 1,53 (m, 4 H) 2,17 (s, 3 H) 2,55 - 2,77 (m, 3 H) 2,79 - 3,09 (m, 3 H) 3,23-3,50 (m, 3 H) 3,75 - 3,94 (m, 1 H) 4,12 - 4,37 (m, 1 H) 4,42 - 4,59 (m, 2 H) 4,74 - 4,90 (m, 1 H) 6,83 - 6,93 (m, 1 H) 6,94 - 7,04 (m, 2 H) 7,12 (s, 3 H) 7,14 - 7,29 (m, 2 H) 8,00 - 8,19 (m, 1 H) 8,25 - 8,39 (m, 1 H). LC-MS *m/z* 564,2 $(M+H)^+$, 0,97 (tiempo de ret.).

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

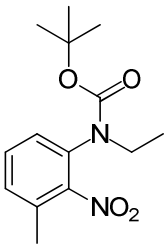


(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo



A la mezcla de ácido 3-metil-2-nitrobenzoico (30 g, 166 mmol) en terc-butanol (250 mL) se agregó fosforazidato de difenilo (50,1 g, 182 mmol) y TEA (25,4 mL, 182 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 82 ºC durante 10 h luego de lo cual se agregaron 2000 mL de agua. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (3-metil-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo (41 g, 135 mmol, 82 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 153,1 $(M\text{-}Boc)^+$, 1,78 (tiempo de ret.).

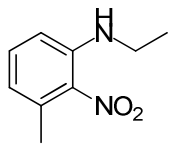
etil(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo



A una solución de (3-metil-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo (36 g, 143 mmol) en DMF (300 mL) se agregó NaH (6,28 g, 157 mmol) a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se agregó yodoetano (12,69 mL, 157 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h luego de lo cual se inactivó con NH_4Cl, se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título etil(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo (39 g, 90%). LC-MS

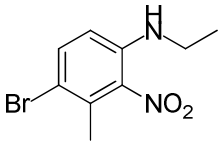
m/z 303,1 $(M+Na)^+$, 1,39 (tiempo de ret.).

N-etil-3-metil-2-nitroanilina



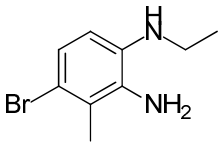
A una solución de (3-metil-2-nitrofenil)carbamato de metilo de terc-butilo (39 g, 146 mmol) en DCM (300 mL), se agregó TFA (110 mL, 1428 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h luego de lo cual el solvente se retiró y el pH se ajustó a pH = 9, se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y se concentró para proporcionar el compuesto del título N-etil-3-metil-2-nitroanilina (22 g, 113 mmol, 84% de rendimiento). LC-MS *m/z* 181 $(M+H)^+$, 1,34 (tiempo de ret.).

4-bromo-N-etil-3-metil-2-nitroanilina



A una solución de N-etil-3-metil-2-nitroanilina (22 g, 113 mmol) en DMF (150 mL), la mezcla de NBS (18,11 g, 102 mmol) en DMF (150 mL) se agregó lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h luego de lo cual se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se lavó con salmuera, se secó con Mg_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título 4-bromo-N-etil-3-metil-2-nitroanilina (28 g, 106 mmol, 94 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 261,0, 262,0 $(M+H)^+$, 1,89 (tiempo de ret.).

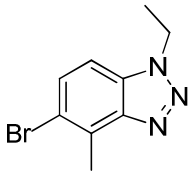
4-bromo-N1-etil-3-metilbenceno-1,2-diamina



A una solución de 4-bromo-N-etil-3-metil-2-nitroanilina (28 g, 108 mmol) en EtOH (100 mL) se agregó $SnCl_2$▪2 H_2O (98 g, 432 mmol) en EtOH (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 2 h. Se agregó solución de NaOH hasta que el pH fue mayor que 14. El sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título 4-bromo-N1-etil-3-

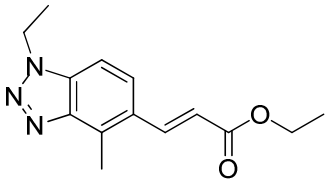
metilbenceno-1,2-diamina (17 g, 68,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 230,9 $(M+H)^+$, 1,58 (tiempo de ret.).

5-bromo-1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo



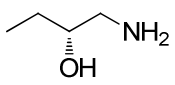
Una suspensión agitada de 4-bromo-N1-etil-3-metilbenceno-1,2-diamina (8 g, 34,9 mmol) en H_2SO_4 (7,44 mL, 140 mmol) se trató con una solución de $NaNO_2$ (3,61 g, 52,4 mmol) en agua (150 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h luego de lo cual se filtró para proporcionar el compuesto del título 5-bromo-1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (6,7 g, 26,5 mmol, 76 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 240,1, 243,1 $[(M+H)^+$, 1,92 (tiempo de ret.).

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



Una mezcla de tri-o-tolilfosfina (0,849 g, 2,79 mmol), acrilato de etilo (5,59 g, 55,8 mmol), 5-bromo-1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (6,7 g, 27,9 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,313 g, 1,395 mmol), y K_2CO_3 (7,71 g, 55,8 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con hexano:EtOAc (4: 1) para proporcionar el compuesto del título 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (5 g, 18,50 mmol, 66,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 260,2 $(M+H)^+$, 1,63 (tiempo de ret.).

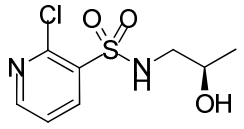
(R)-1-aminobutan-2-ol



A una solución de NH_4OH (~28% solución en H_2O) (21,60 mL, 555mmol) se agregó (R)-2-

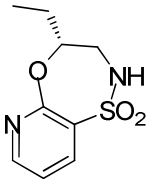
etiloxirano (4 g, 55,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (R)-1-aminobutan-2-ol (4,5 g, 50,5 mmol, 91 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 0,97 (t, J=7,53 Hz, 3 H) 1,42 - 1,53 (m, 2 H) 1,71 (br, s,, 3 H) 2,47 - 2,59 (m, 1 H) 2,85 (dd, J=12,80, 3,26 Hz, 1 H) 3,39 - 3,49 (m, 1 H).

(R)-2-cloro-N-(2-hidroxipropil)piridina-3-sulfonamida



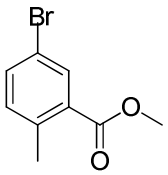
A una solución de (R)-1-amino-2-butanol (2,5 g, 28,0 mmol) en THF (80 mL) y agua (16 mL) se agregó K_2CO_3 (2,477 g, 17,92 mmol) seguido por cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (3,8 g, 17,92 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título 2-cloro-N-(2-hidroxibutil)piridina-3-sulfonamida (5,1 g, 17,56 mmol, 98% de rendimiento). LC-MS *m/z* 265,1 $(M+H)^+$, 1,29 (tiempo de ret.).

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



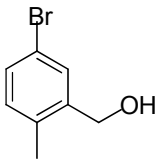
AA una solución de (R)-2-cloro-N-(2-hidroxibutil)piridina-3-sulfonamida (3 g, 11,33 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) se agregó KOtBu (3,81 g, 34,0 mmol). La reacción resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O helada (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía de gel de sílice (Hexano: EtOAc) para proporcionar el compuesto del título 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (2,0 g, 8,76 mmol, 77 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 228,9 $(M + H)^+$, 1,18 (tiempo de ret.).

5-bromo-2-metilbenzoato de metilo



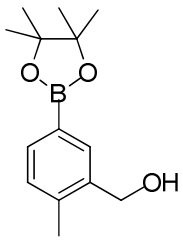
A una solución de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (15 g, 69,8 mmol) en MeOH (100 mL) se agregó H_2SO_4 (1 mL, 18,76 mmol) lentamente en nitrógeno a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó a 65 °C durante 16 h. Se agregó agua (50 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar el compuesto del título 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (15 g, 65,5 mmol, 94 % de rendimiento). LC-MS MS *m/z* 231,1 $(M+H)^+$, 1,98 (tiempo de ret.)

5-bromo-2-metilfenil)metanol



A una solución de 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (108 g, 471 mmol) en THF (1600 mL) se agregó $LiAlH_4$ (21,47 g, 566 mmol) lentamente en nitrógeno a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hr. Luego se agregaron 3,73 mL de agua a la mezcla de reacción, seguido por 3,75 mL de 10% NaOH, y 11,19 mL de agua, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título (5-bromo-2-metilfenil)metanol (88 g, 416 mmol, 88 % de rendimiento). LC-MS MS *m/z* 185,1 (M-OH)+, 1,59 (tiempo de ret.)

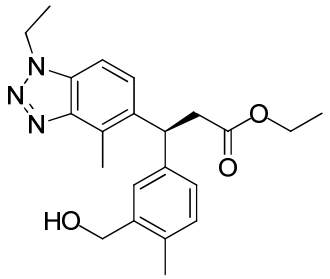
(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol



A una solución de (5-bromo-2-metilfenil)metanol (55 g, 274 mmol) en 1,4-dioxano (1000 mL) se agregó acetato de potasio (81 g, 821 mmol) y bis(pinacolato)diboro (104 g, 410 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 min, y luego se agregó aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (13,40 g, 16,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h luego de lo cual se filtró a través de un lecho de celite. El

filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de EtOAc:Hexano (3:7) para proporcionar el compuesto del título (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (60 g, 230 mmol, 84 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 271,3 $(M + H)^+$, 1,17 (tiempo de ret.).

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



A una solución de (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (11,48 g, 46,3 mmol), 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (4 g, 15,43 mmol), Bis(norbornadieno)rodio(I)tetrafluoroborato (0,577 g, 1,543 mmol), (R)-(+)-2,2'-Bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,131 g, 1,666 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL), se agregó una solución de hidróxido de potasio (0,865 g, 15,43 mmol) en agua (15,43 mL). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C durante 20 h en nitrógeno luego de lo cual se agregaron 800 mL de agua y la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). La fase orgánica se secó sobre Mg_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (Hexano/EtoAc) para proporcionar 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (4,0 g, 9,25 mmol, 97,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 382,2 $(M + H)^+$, 1,58 (tiempo de ret.).

3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (5,2 g) se separó en los isómeros puros por SFC quiral (cromatografía de fluidos supercríticos)

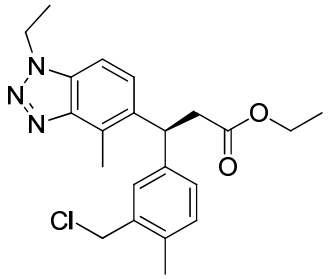
Instrumento: SFC-200 (Thar, Waters); Columna: Chiralpak AD-H 50*250mm 5um (Daicel); temperatura de columna: 35 °C

Fase móvil: CO_2 / MeOH(0,5%DEA)= 60 / 40; Flujo: 160 g/min; Contrapresión: 100 Bar; Tiempo de ciclo de inyección apilada: 10,0 min; Carga por inyección: 208 mg; Disolver muestra en MeOH (41,6mg/mL); Longitud de onda: 214nm

Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron al vacío. La muestra seca se secó en una corriente de nitrógeno a 45 °C para proporcionar 3,8 g de 3-(1-etil-4-metil-

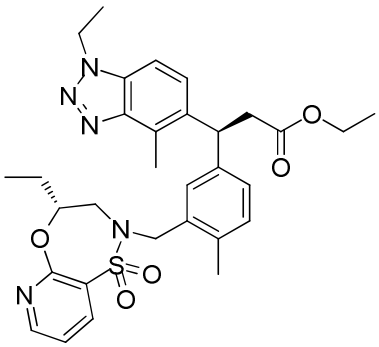
1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de (S)-etilo.

3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo



A una solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de (S)-etilo (3 g, 7,86 mmol) en DCM (30 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,689 mL, 9,44 mmol) y una gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hr. El solvente se retiró por presión reducida para proporcionar el compuesto del título 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo (3,1 g, 7,54 mmol, 96% de rendimiento). LC-MS *m/z* 400,2 $(M + H)^+$, 1,77 (tiempo de ret.).

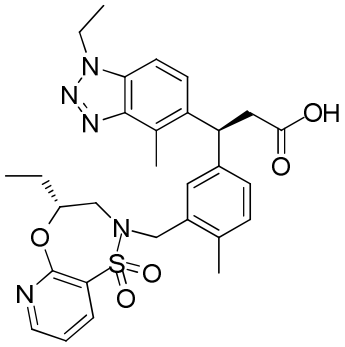
3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (1,946 g, 8,53 mmol) en DMF (50 mL) se agregó NaH (0,465 g, 11,63 mmol) en nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, luego se agregó 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo (3,1 g, 7,75 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 h. Se agregó agua (50 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La

capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar el compuesto del título 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo (4,5 g, 6,90 mmol, 89 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 592,3 $(M + H)^+$, 2,07 (tiempo de ret.).

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



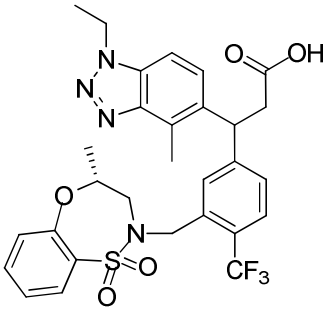
3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (4,5 g, 6,90 mmol) se disolvió en THF (30,0 mL) y se agregó una solución de LiOH (1,657 g, 41,4 mmol) disuelto en agua (30,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 24 h. Se agregó HCl 2 N hasta que el pH = 1 y la mezcla se filtró. El sólido se lavó con éter para proporcionar el compuesto del título ácido (S)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (3,6 g, 6,39 mmol, 93 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 564,2 $(M + H)^+$, 1,88 (tiempo de ret.).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (t, *J*=7,15 Hz, 3 H) 1,27 - 1,57 (m, 4 H) 1,77 (br, s,, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,76 (s, 3 H) 2,84 (d, *J*=15,31 Hz, 1 H) 3,04 (d, *J*=8,03 Hz, 2 H) 3,57 - 3,74 (m, 2 H) 3,94 (d, *J*=14,05 Hz, 1 H) 4,35 (br, s,, 1 H) 4,44 (d, *J*=14,05 Hz, 1 H) 4,68 (q, *J*=7,45 Hz, 2 H) 4,81 (t, *J*=7,91 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 2 H) 7,47 (d, *J*=7,78 Hz, 2 H) 7,60 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H) 8,24 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J*=4,77 Hz, 1 H) 12,13 (s, 1H).

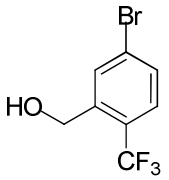
Ejemplo 147

Ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-

dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico

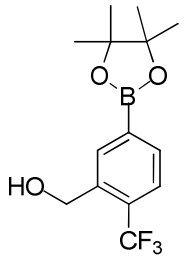


(5-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol



A una solución de ácido 5-bromo-2-(trifluorometil)benzoico (2,44 g, 9,07 mmol) en THF (25 mL) en un baño de hielo se agregó BH_3▪THF 1,0M (27,2 mL, 27,2 mmol). Se agitó a TA durante 18 h. Luego, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregó BH_3▪THF 1,0M (27,2 mL, 27,2 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 h y se inactivó con MeOH y se disolvió en EtOAc/ $NaHCO_3$ sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X), se lavó con agua, (2X), salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentraron los solventes. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título. (1,95 g, 7,28 mmol, 80%) LC-MS *m/z* 236,0 $(M+H)^+$, 0,93 min (tiempo de ret.).

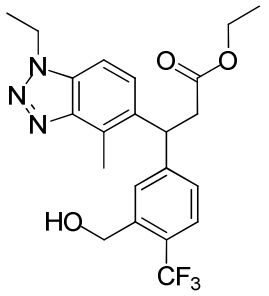
(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol



A una solución de (5-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol (1,00 g, 3,92 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) en un recipiente de reacción de microondas 20 mL se agregó bis(pinacolato)diboro (1,195 g, 4,71 mmol), y acetato de potasio (1,154 g, 11,76 mmol).

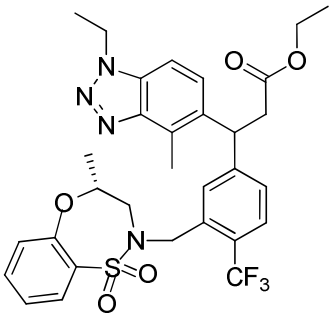
La solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y luego se agregó $(PPh_3)_2PdCl_2$ (0,165 g, 0,235 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 20 min. La reacción se filtró a través de una columna de Celite y se lavó con EtOAc. El solvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (4X), salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-20% acetona/hexano para proporcionar el compuesto del título. (0,727 g, 2,40 mmol, 61%) ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,38 (s, 12 H) 4,91 (s, 2 H) 7,67 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H)

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



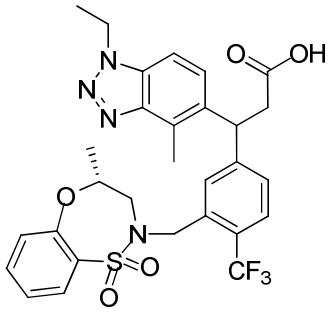
A una solución de 3-(1-etil-4--metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,286 g, 1,103 mmol) y (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,350 g, 1,158 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (9,0 mL) se agregó Et_3N (0,231 mL, 1,654 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (0,030 g, 0,062 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 1,5 h. Luego, se agregó (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,067 g, 0,221 mmol) adicional y se calentó durante 2 h. La reacción se filtró a través de cartucho de Celite y los solventes se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-20% EtOAc/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,280 g, 0,559 mmol, 50%) LC-MS *m/z* 435,0 $(M+H)^+$, 1,03 min (tiempo de ret.).

3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (0,140 g, 0,280 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,072 g, 0,336 mmol) en THF seco (10 mL), a 0 °C se agregó tributilfosfina (0,140 mL, 0,559 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y luego se agregó ADDP (0,141 g, 0,559 mmol) y se agitó a 0 °C durante 10 min y luego a TA durante 6 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregó tributilfosfina (0,070 mL, 0,280 mmol) y se agitó durante 20 min. Luego se agregó ADDP (0,071 g, 0,280 mmol) y la agitación continuó a 0 °C y se calentó lentamente hasta TA durante 18 h. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-10% EtOAc/DCM para proveer el compuesto del título. (0,135 g, 0,214 mmol, 50%) LC-MS *m/z* 630,0 $(M+H)^+$, 1,25 min (tiempo de ret.).

Ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico

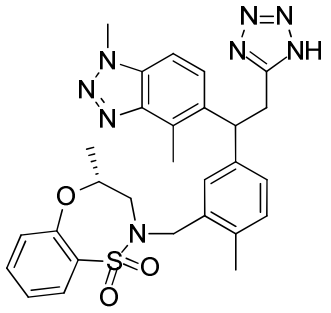


A una solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (0,135 g, 0,214 mmol) en THF (1 mL), MeOH (1,000 mL), y agua (1,000 mL) se agregó LiOH (0,015 g, 0,642 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. El solvente se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se

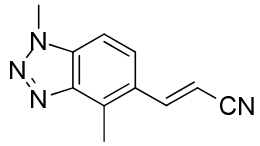
lavaron con agua (2X), salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (0,102g, 0,169mmol, 79%) LC-MS *m/z* 603,0 $(M+H)^+$, 1,11 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 148

1,1-dióxido de (4R)-2-(5-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-2-metilbencil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



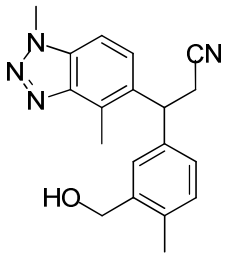
(E)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilonitrilo



A una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (1,00 g, 4,42 mmol) en DMF (11 mL) en un recipiente de reacción en microondas 20 mL se agregó acrilonitrilo (1,747 mL, 26,5 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,404 g, 1,327 mmol), y DIPEA (3,09 mL, 17,69 mmol). La solución se enjuagó con nitrógeno durante 3 min luego de lo cual se agregó $Pd(OAc)_2$ (0,149 g, 0,664 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 2 h. Se agregó más $Pd(OAc)_2$ (0,149 g, 0,664 mmol) y se calentó en microondas a 150 °C durante 1,5 h. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con agua (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-10% EtOAc/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,583 g, 2,94 mmol, 66%) LC-MS *m/z* 199,0 $(M+H)^+$, 0,70 min (tiempo de ret.).

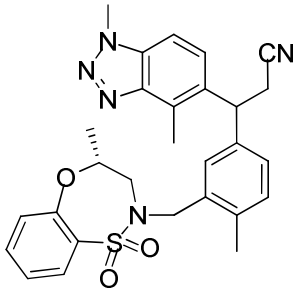
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-

metilfenil)propanonitrilo



A una solución de (E)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilonitrilo (0,583 g, 2,94 mmol) y ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,586 g, 3,53 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) y agua (15 mL) se agregó Et_3N (0,615 mL, 4,41 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (0,145 g, 0,294 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 3,5 h. La reacción se enfrió y los solventes se concentraron. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con agua (2X), y las capas acuosas se extrajeron nuevamente con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-30% EtOAc/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,62 g, 1,93 mmol, 66%) LC-MS *m/z* 320,0 $(M+H)^+$, 0,74 min (tiempo de ret.).

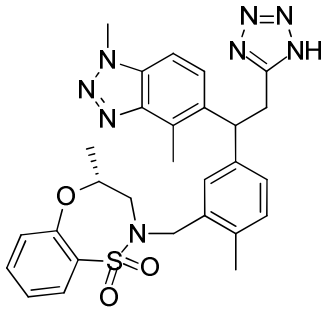
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanonitrilo



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanonitrilo (0,183 g, 0,543 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,122 g, 0,570 mmol) y ADDP (0,274 g, 1,085 mmol) en THF seco (15 mL), se agregó tributilfosfina (0,271 mL, 1,085 mmol) y se agitó durante 2,5 h. El solvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-20% EtOAc/DCM para proveer el compuesto del título. (0,267 g, 0,482 mmol, 89%) LC-

MS *m/z* 516,0 $(M+H)^+$, 1,06min (tiempo de ret.).

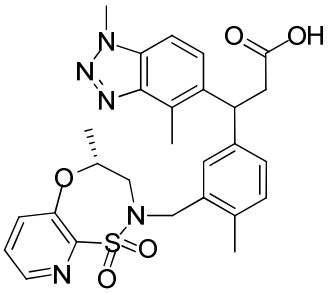
1,1-dióxido de (4R)-2-(5-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-2-metilbencil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



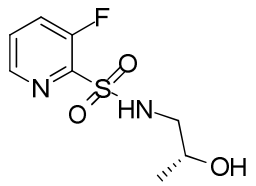
Una mezcla de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanonitrilo (0,217 g, 0,391 mmol), TMSN3 (0,156 mL, 1,174 mmol) y TBAF (0,051 g, 0,196 mmol) en un vial de 20 mL, se calentó a 85 °C durante 3 h. Se agregó más THF (0,50 mL) y la reacción se calentó durante 20 h. Se agregó más $TMSN_3$ (0,156 mL, 1,174 mmol) y la reacción se calentó durante 3 h. Se agregó más TBAF (0,051 g, 0,196 mmol) y la reacción se calentó durante 2,5 días. El solvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (0,101g, 0,181 mmol, 46%) LC-MS *m/z* 559,0 $(M+H)^+$, 0,94 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 149

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

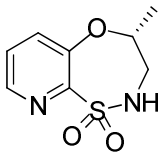


(R)-3-fluoro-N-(2-hidroxipropil)piridina-2-sulfonamida



Se agregó n-BuLi 1,6 M en hexanos (21,31 mL, 34,1 mmol), en nitrógeno a TA, a una solución de cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en THF (17,05 mL, 34,1 mmol) que se diluyó en THF adicional (12 mL), y se agitó durante 15 min. La solución se enfrió luego hasta -10 °C y se agregó 2-bromo-3-fluoropiridina (5,00 g, 28,4 mmol) en THF (12.00 mL) gota a gota a través de una bomba de jeringa durante 30 min a esta solución y se agitó durante 45 min. La mezcla se agregó luego a través de una bomba de jeringa durante 20 min, a una solución de cloruro de sulfonilo (3,47 mL, 42,6 mmol) en tolueno (12,00 mL) a -10 °C y se agitó durante 20 min. La reacción se calentó hasta 10 °C y una mezcla de (R)-1-aminopropan-2-ol (3,20 g, 42,6 mmol) y DIPEA (14,89 mL, 85 mmol) en THF (5 mL) se agregó a través de una bomba de jeringa durante 30 min y se agitó a TA. Se agregaron THF (20 mL) y DCM (20 mL) para ayudar la mezcla. La reacción se agitó a TA durante 18 h. El solvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-40-60% EtOAc/DCM. La columna se enjuagó luego con 5% MeOH/DCM y todos los residuos combinados se purificaron por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-50% EtOAc/DCM para proveer el compuesto del título. (1,29 g, 5,51 mmol, 19%) LC-MS *m/z* 235,0 $(M+H)^+$, 0,47 min (tiempo de ret.).

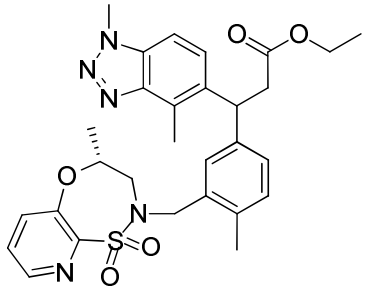
1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepina



A una solución de (R)-3-fluoro-N-(2-hidroxipropil)piridina-2-sulfonamida (1,14 g, 4,38 mmol) en DMF (20 mL) se agregó KOt-Bu (0,983 g, 8,76 mmol). La reacción se agitó luego a 90 °C durante 3,5 h. Se agregó KOt-Bu adicional (0,491 g, 4,38 mmol) y se calentó durante 1,3 h. Se agregó KOt-Bu adicional (0,491 g, 4,38 mmol) y la reacción se calentó durante 19 h. La reacción se enfrió y se llevó a pH neutro por la adición de HCl 1M (8,76 mL, 8,76 mmol). Todos los solventes se concentraron y los sólidos se trituraron con DCM y se filtraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-80% EtOAc/Hexano para proporcionar el compuesto del título. (0,494 g, 1,84

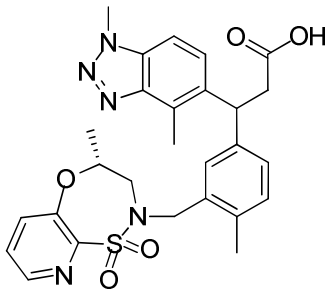
mmol, 42%) LC-MS *m/z* 215,0 $(M+H)^+$, 0,43 min (tiempo de ret.).

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



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,078 g, 0,178 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepina (0,050 g, 0,187 mmol) y ADDP (0,090 g, 0,357 mmol) en THF seco (3 mL), se agregó tributilfosfina (0,089 mL, 0,357 mmol) y se agitó durante 3 h. Se agregó tributilfosfina adicional (0,022 mL, 0,089 mmol) y se agitó durante 1 h. ADDP adicional (0,022 g, 0,089 mmol) y se agitó durante 3,5 h. Todos los solventes se concentraron y los residuos se purificaron por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-50% EtOAc/DCM. El residuo resultante se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-30% EtOAc/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,087 g, 0,120 mmol, 67%) LC-MS *m/z* 564,0 $(M+H)^+$, 1,04 min (tiempo de ret.).

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

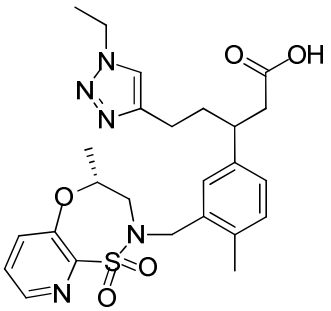


A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (0,087 g, 0,120 mmol), THF (3 mL) y agua (3,00 mL) se agregó LiOH (0,029 g, 1,204 mmol) y se agitó a TA durante 20 h. La solución se acidificó con HCl 1N y los

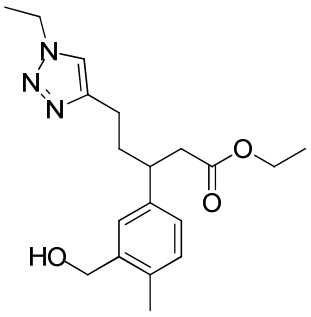
solventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (0,051 g, 0,095 mmol, 79%) LC-MS *m/z* 536,0 $(M+H)^+$, 0,86 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 150

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

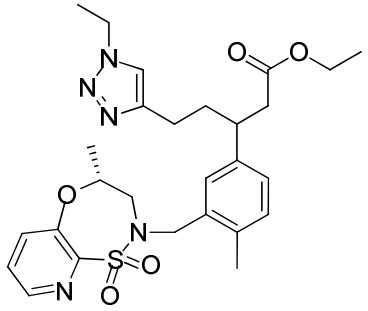


5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo



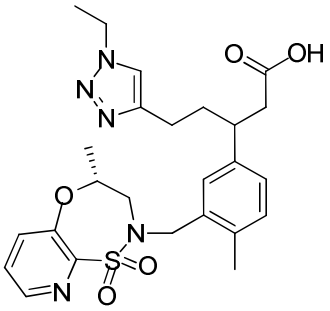
A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (700 mg, 3,14 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (6,67 mL) se agregó Et_3N (0,655 mL, 4,70 mmol), (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (817 mg, 3,29 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (87 mg, 0,176 mmol). La reacción se calentó hasta 95 °C durante 2 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-15% MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,720 g, 2,08 mmol, 66%) LC-MS *m/z* 346,0 $(M+H)^+$, 0,83 min (tiempo de ret.).

5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (0,050 g, 0,145 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepina (0,041 g, 0,152 mmol) y ADDP (0,073 g, 0,289 mmol) en THF seco (3 mL), se agregó tributilfosfina (0,072 mL, 0,289 mmol) y se agitó a TA durante 3,5 h. Se agregó tributilfosfina adicional (0,072 mL, 0,289 mmol) y se agitó durante 18 h. Se agregó ADDP adicional (0,073 g, 0,289 mmol) y tributilfosfina (0,181 mL, 0,724 mmol) y se agitó durante 4 h. El solvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 0,103 mmol, 71%) LC-MS *m/z* 542,0 $(M+H)^+$, 0,99 min (tiempo de ret.).

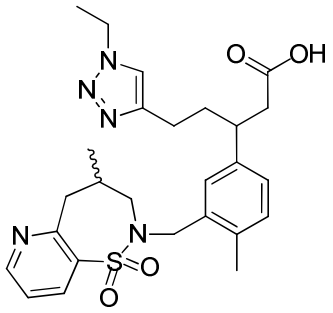
Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



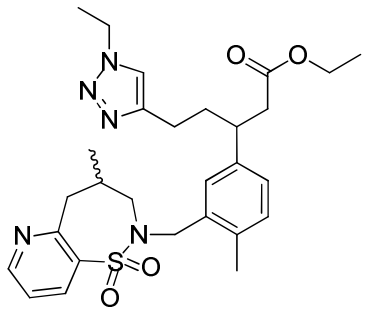
A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (0,056 g, 0,103 mmol) en THF (3 mL) y agua (3,00 mL), se agregó LiOH (0,012 g, 0,517 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 21 h. Los solventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (0,024 g, 0,047 mmol, 45%) LC-MS *m/z* 514,0 $(M+H)^+$, 0,84 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 151

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico

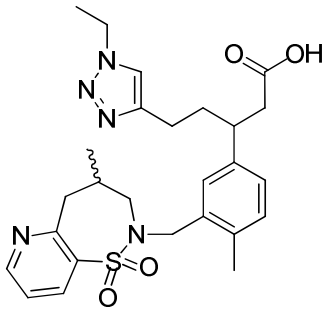


5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (0,050 g, 0,145 mmol), 1,1-dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,2]tiazepina (0,032 g, 0,152 mmol) y ADDP (0,073 g, 0,289 mmol) en THF seco (3 mL), se agregó tributilfosfina (0,072 mL, 0,289 mmol) y se agitó durante 18 h. Se agregó ADDP adicional (0,073 g, 0,289 mmol) y tributilfosfina (0,145 mL, 0,579 mmol) y se agitó durante 25 h. Los solventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proporcionar el compuesto del título (0,040 g, 0,070 mmol, 48%) LC-MS *m/z* 540,0 $(M+H)^+$, 1,05 min (tiempo de ret.).

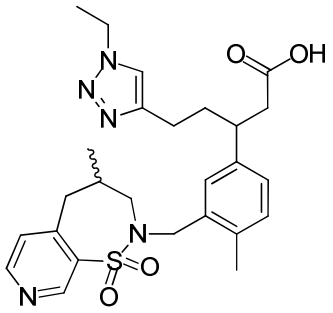
Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico



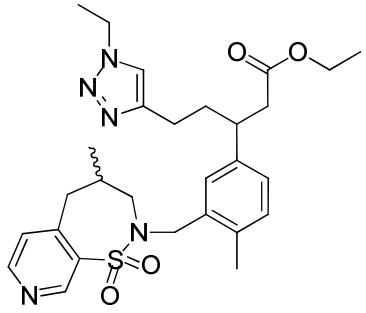
A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (0,040 g, 0,070 mmol), en THF (3 mL) y agua (3,00 mL) se agregó LiOH (8,43 mg, 0,352 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 21 h. Los solventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (0,009 g, 0,018 mmol, 25%) LC-MS *m/z* 514,0 $(M+H)^+$, 0,83 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 152

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico

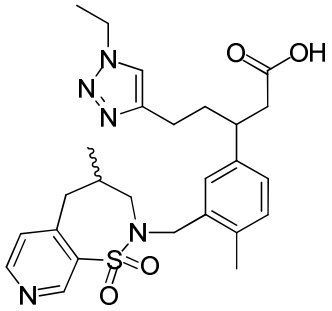


5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (0,050 g, 0,145 mmol), 1,1-dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-f][1,2]tiazepina (0,032 g, 0,152 mmol) y ADDP (0,073 g, 0,289 mmol) en THF seco (3 mL), se agregó tributilfosfina (0,072 mL, 0,289 mmol) y se agitó durante 18 h. Se agregó ADDP adicional (0,073 g, 0,289 mmol) y tributilfosfina (0,145 mL, 0,579 mmol) y se agitó durante 21,5 h. Los solventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proporcionar el compuesto del título (0,060 g, 0,096 mmol, 66%) LC-MS *m/z* 540,0 $(M+H)^+$, 1,02 min (tiempo de ret.).

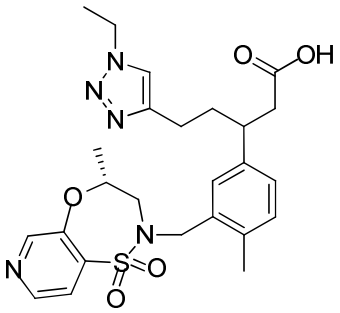
Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico



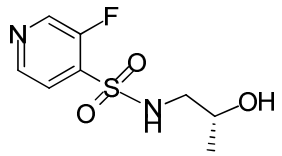
A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (0,060 g, 0,096 mmol), en THF (3 mL) y agua (3,00 mL) se agregó LiOH (0,011 g, 0,478 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 21 h. Los solventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (0,038 g, 0,074 mmol, 78%) LC-MS *m/z* 512,0 $(M+H)^+$, 0,87 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 153

Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

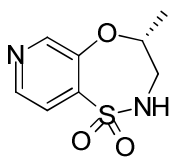


(R)-3-fluoro-N-(2-hidroxipropil)piridina-4-sulfonamida



A una solución de 4-bromo-3-fluoropiridina (0,714 g, 4,06 mmol) en THF (30 mL) a -78°C se agregó a n-BuLi 1,6 M (2,54 mL, 4,06 mmol). Luego de 1 h, se agregó de una vez aducto de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano bis(dióxido de azufre) (0,975 g, 4,06 mmol). El baño se retiró luego de 2 h y la reacción se calentó hasta TA durante 2 h y la reacción se calentó hasta TA durante 30 min. THF se evaporó y se agregó DCM seco (15 mL). Luego se agregó lentamente N-clorosuccinimida (0,542 g, 4,06 mmol) en DCM (8 mL) y se agitó durante 1 h. Luego se agregó gota a gota una solución de (R)-1-aminopropan-2-ol (0,305 g, 4,06 mmol) y DIPEA (1,417 mL, 8,11 mmol) en DCM (5 mL) y se agitó a TA. Luego de que la finalización de la reacción fuera observada por LCMS, los solventes se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-5% MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,136 g, 0,44 mmol, 11%) LC-MS *m*/*z* 235,0 $(M+H)^+$, 0,52 min (tiempo de ret.).

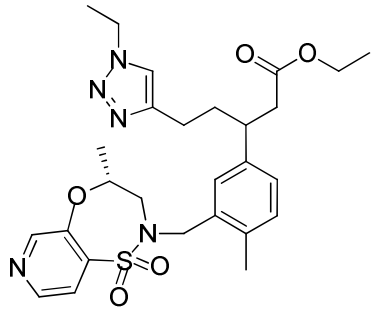
1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepina



A una solución de (R)-3-fluoro-N-(2-hidroxipropil)piridina-4-sulfonamida (0,136 g,

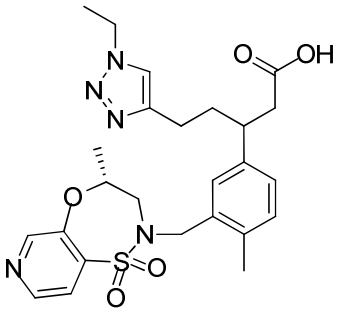
0,447 mmol) en DMF (10 mL) se agregó KOt-Bu (0,201 g, 1,788 mmol). La reacción se agitó luego a 90 °C durante 2,5 h y luego durante la noche a 45 °C. Se agregó KOt-Bu adicional (0,201 g, 1,788 mmol) y se agitó a 45 °C durante 2 h. La reacción se enfrió y acidificó con HCl 1M (0,894 mL, 0,894 mmol) a pH neutro. El solvente se concentró y los sólidos resultantes se trituraron con DCM. El residuo filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-5% MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título. (0,081 g, 0,367 mmol, 82%) LC-MS *m/z* 215,0 $(M+H)^+$, 0,48 min (tiempo de ret.).

5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (0,062 g, 0,179 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepina (0,040 g, 0,188 mmol) y ADDP (0,091 g, 0,359 mmol) en THF seco (3 mL), se agregó tributilfosfina (0,179 mL, 0,718 mmol) y se agitó durante 20 h. Los solventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proporcionar el compuesto del título (0,058 g, 0,107 mmol, 59%) LC-MS *m/z* 542,0 $(M+H)^+$, 0,99 min (tiempo de ret.).

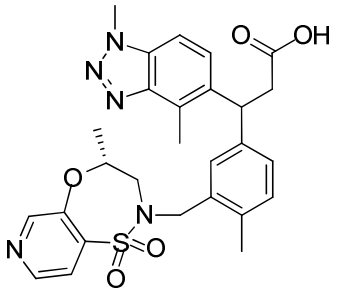
Ácido 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



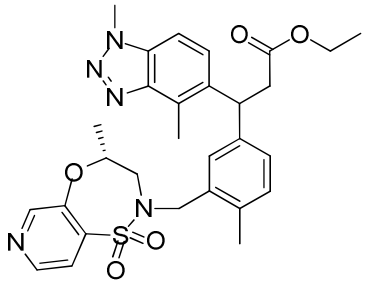
A una solución de 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (0,058 g, 0,107 mmol) en THF (3 mL) y agua (3,00 mL), se agregó LiOH (0,013 g, 0,535 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Los solventes orgánicos se concentraron, y la capa acuosa se acidificó con HCl 1N, se extrajo EtOAc (3X), se lavó con salmuera y se secó con $MgSO_4$. El solvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (0,035 g, 0,069 mmol, 64%) LC-MS *m/z* 514,0 $(M+H)^+$, 0,86 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 154

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



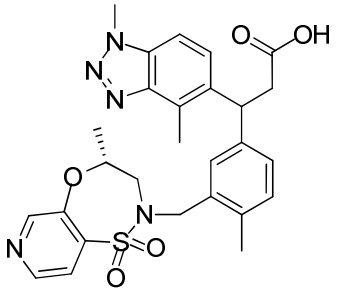
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,071 g, 0,145 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepina (0,034 g, 0,159 mmol) y ADDP (0,076 g, 0,301 mmol) en THF seco (3 mL), se agregó tributilfosfina (0,151 mL, 0,603 mmol) y se agitó durante 2 h. El solvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proporcionar el compuesto del título (0,038 g,

0,067 mmol, 46%) LC-MS *m/z* 542,0 $(M+H)^+$, 1,00 min (tiempo de ret.).

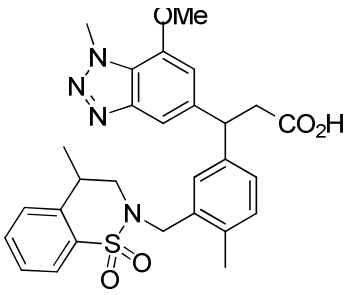
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



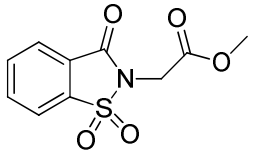
A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (0,038 g, 0,067 mmol) en THF (3 mL) y agua (3,00 mL) se agregó LiOH (8,07 mg, 0,337 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Los solventes orgánicos se concentraron, y la capa acuosa se acidificó con HCl 1N, se extrajo EtOAc (3X), se lavó con salmuera y se secó con $MgSO_4$. El solvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones neutras para proveer el compuesto del título (0,023 g, 0,043 mmol, 63%) LC-MS *m/z* 514,0 $(M+H)^+$, 0,90 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 155

Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoico

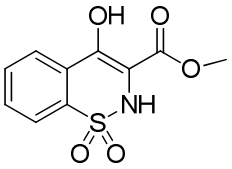


2-(1,1-dióxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)acetato de metilo



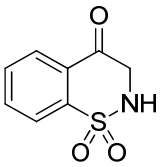
A una solución de 1,1-dióxido de 3-oxo-3H-benzo[d]isotiazol-2-ida de sodio (15g, 73,1 mmol) en DMF (30 mL) se agregó 3-oxo-3H-benzo[d]isotiazol-2-ida 1,1-dióxido de sodio (15g, 73,1 mmol). La mezcla se agitó a a 100 °C durante 3 h, se enfrió hasta TA y se vertió en agua enfriada, resultando en una formación inmediata de sólido. El sólido se filtró y lavó con agua, se secó y recristalizó de MeOH. LC-MS: *m/z* 256(M+H)$^+$ 1,43 min (tiempo de ret.).

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2H-benzo[e][1,2]tiazina-3-carboxilato de metilo



NaOMe (8,25 g, 153 mmol) se suspendió en DMF seco (20 mL). y luego se agregó a una solución de 2-(1,1-dióxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)acetato de metilo (13 g, 50,9 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C durante 7 min. Tras completar la adición de NaOMe la mezcla de reacción se dejó agitar durante otros 30 min. El producto se precipitó de la mezcla de reacción con la adición gota a gota de HCl 1N (4,3 mL), se lavó con agua (200 mL), y se secó a 52 °C al vacío durante la noche para proporcionar 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2H-benzo[e][1,2]tiazina-3-carboxilato de metilo (4,8 g, 18,81 mmol, 36,9 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 256(M+H)$^+$ 1,44 min (tiempo de ret.).

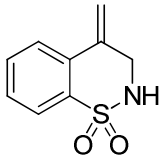
1,1-dióxido de 2H-benzo[e][1,2]tiazin-4(3H)-ona



A una solución de 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2H-benzo[e][1,2]tiazina-3-carboxilato de metilo (8,0g, 31,3 mmol) en HCl (40 mL, 1316 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 8 h. La reacción se enfrió hasta TA, se agregó agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para

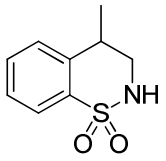
proporcionar el producto bruto 1,1-dióxido 2H-benzo[e][1,2]tiazin-4(3H)-ona (4,4g, 22,31 mmol, 71,2 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 198(M+H)$^+$ 1,287 min (tiempo de ret.).

1,1-dióxido de 4-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina



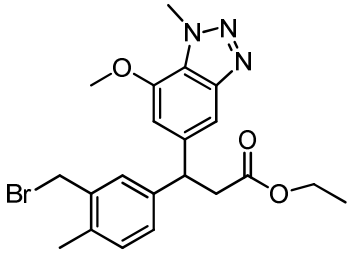
Una mezcla de bromo(metil)trifenilfosforano (8,15 g, 22,82 mmol) en tolueno (2 mL) se trató con NaHMDS (22,82 mL, 22,82 mmol) a 0 °C. Luego de agitarse durante 1 h a TA, una solución de 1,1-dióxido de 2H-benzo[e][1,2]tiazin-4(3H)-ona (1,5g, 7,61 mmol) en THF (2 mL) se agregó en gotas a la suspensión anterior, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 14 h. La solución se diluyó luego con una cantidad alícuota de EtOAc y se filtró a través de gel de sílice. El solvente se retiró, el producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc, 3:1) para obtener 1,1-dióxido de 4-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (430 mg, 2,202 mmol, 29,0 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 196(M+H)$^+$, 1,36 min (tiempo de ret.).

1,1-dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina



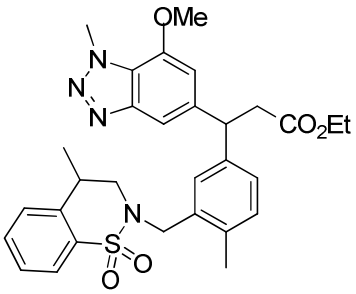
Una mezcla de 1,1-dióxido de 4-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (590 mg, 3,02 mmol) y $Pd(OH)_2/C$ (10 mg, 0,071 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó durante 12 h a TA en una atmósfera de hidrógeno. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1,1-dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (520 mg, 2,64 mmol, 87 % de rendimiento) LC-MS: *m/z* 198(M+H)$^+$, 1,38 min (tiempo de ret.).

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



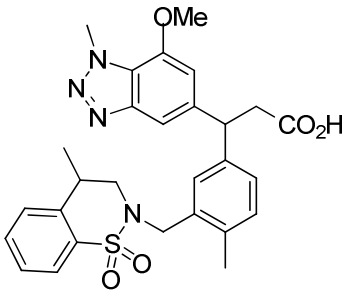
A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (400 mg, 1,043 mmol) en DCM (20 mL), se agregó PBr_3 (0,148 mL, 1,565 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego de lo cual, se agregó agua, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y concentró para proporcionar el producto bruto 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (340 mg, 0,762 mmol, 73,0 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 446(M+H)$^+$, 1,81 min (tiempo de ret.).

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



A una solución de 1,1-dióxido de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (150 mg, 0,760 mmol) en DMF (20 mL), se agregó con NaH (36,5 mg, 1,521 mmol) 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La solución de 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (340 mg, 0,762 mmol) en DMF (4 mL) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL). La capa orgánica se secó y concentró hasta un producto bruto, que se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc, 1:1) para proveer 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (160 mg, 0,284 mmol, 37,4 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 563(M+H)$^+$ 1,814 min (tiempo de ret.).

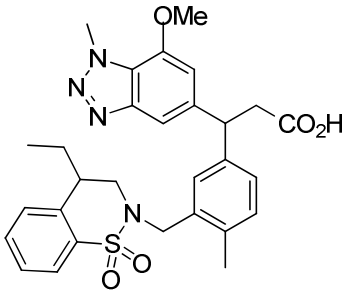
Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoico



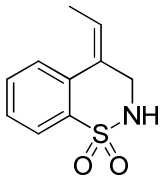
A una solución de 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (160 mg, 0,284 mmol) en THF (5 mL) y agua (2 mL), se agregó LiOH (160 mg, 6,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 20 h. Luego de lo cual, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y concentró para obtener producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoico (41 mg, 0,077 mmol, 27,0 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 535 $(M+H)^+$ 1,63 min (tiempo de ret.)

Ejemplo 156

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico

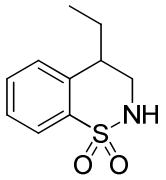


1,1-dióxido de (E)-4-etilideno-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina



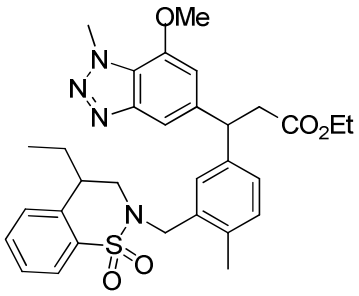
Una mezcla de bromo(etil)trifenilfosforano (11,30 g, 30,4 mmol) en tolueno (2 mL) se trató con NaHMDS (30,4 mL, 30,4 mmol) a 0 °C. Luego de agitarse durante 1 h a TA, una solución de 1,1-dióxido de 2H-benzo[e][1,2]tiazin-4(3H)-ona (2,0 g, 10,14 mmol) en THF (2 mL) se agregó gota a gota a la suspensión anterior, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 14 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de gel de sílice. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc, 3:1) para proporcionar 1,1-dióxido de (E)-4-etilideno-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (530 mg, 2,53 mmol, 24,97 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 210 $(M+H)^+$, 1,408 min (tiempo de ret.).

1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina



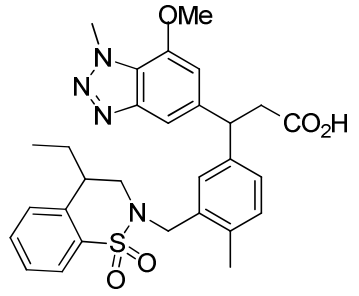
Una mezcla de 1,1-dióxido de (E)-4-etilideno-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (570 mg, 2,72 mmol) y $Pd(OH)_2/C$ (10 mg, 0,071 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó durante 12 h a TA en una atmósfera de hidrógeno. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (510 mg, 2,414 mmol, 89 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 212$(M+H)^+$, 1,467 min (tiempo de ret.).

3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato



A una solución de 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina (196 mg, 0,928 mmol) en DMF (30 mL), se agregó NaH (27,8 mg, 1,159 mmol) a 0 °C durante 1 h. Una solución de 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (345 mg, 0,773 mmol) en DMF (10 mL) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc, 1:1) para obtener 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (143 mg, 0,248 mmol, 32,1 % de rendimiento) LC-MS: *m/z* 577$(M+H)^+$ 1,904 min (tiempo de ret.).

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico

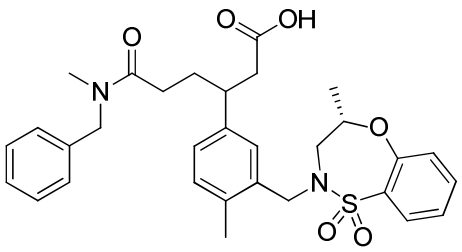


A una solución de 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (133 mg, 0,231 mmol) en THF (5 mL) y agua (2 mL), se agregó LiOH (150 mg, 6,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó luego HCl (1 N), y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-

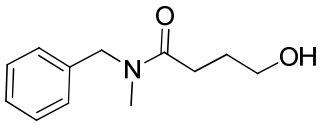
metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (53 mg, 0,097 mmol, 41,9 % de rendimiento). LC/MS *m/z* 549 $(M+H)^+$, 1,659 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 157

Ácido 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoico

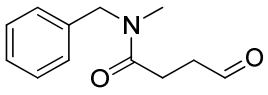


N-bencil-4-hidroxi-N-metilbutanamida



Una mezcla de dihidrofuran-2(3H)-ona (2 g, 23,23 mmol), N-metil-1-fenilmetanamina (2,82 g, 23,23 mmol) y Et_3N (6,48 mL, 46,5 mmol) se sometió a reflujo a 110 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta TA y el solvente se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida y se eluyó con 5% MeOH/$CHCl_3$ para proporcionar N-bencil-4-hidroxi-N-metilbutanamida (1,2 g, 5,53 mmol, 23,80 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 208$(M+H)^+$, min (tiempo de ret.).

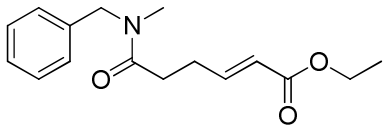
N-bencil-N-metil-4-oxobutanamida



A una solución de cloruro de oxalilo (0,760 mL, 8,68 mmol) en DCM (20 mL) se agregó gota a gota, una solución de DMSO seco (1,027 mL, 14,47 mmol) en DCM (20 mL) a -78 °C y se agitó durante 30 min. Una solución de N-bencil-4-hidroxi-N-metilbutanamida (1,2 g, 5,79 mmol) en DCM (20 mL) se agregó luego lentamente a la misma temperatura y se agitó durante 30 min. Luego la mezcla de reacción se inactivó con Et_3N (4,03 mL, 28,9 mmol) a -78 °C y se dejó agitar a TA. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se

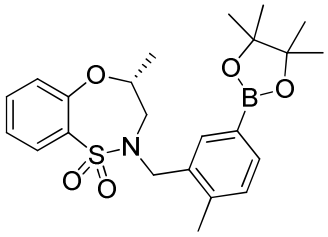
lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron para proporcionar N-bencil-N-metil-4-oxobutanamida (700 mg, 3,41 mmol, 58,9 % de rendimiento). El residuo se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS *m/z* 206 $(M+H)^+$, 1,31 min (tiempo de ret.)

6-(bencil(metil)amino)-6-oxohex-2-enoato de (E)-etilo



A una suspensión de NaH (164 mg, 6,82 mmol) en THF (20 mL) se agregó fosfonoacetato de trietilo (1,024 mL, 5,12 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Luego se agregó N-bencil-N-metil-4-oxobutanamida (700 mg, 3,41 mmol) en THF (12 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (80:20) para proporcionar 6-(bencil(metil)amino)-6-oxohex-2-enoato de (E)-etilo (500 mg, 1,783 mmol, 52,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 276 $(M+H)^+$, 5,06 min (tiempo de ret.).

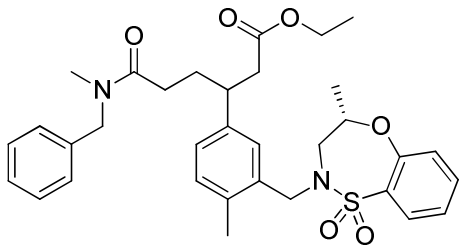
1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (20 g, 94 mmol) y (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (30,3 g, 122 mmol) en THF (200 mL) se agregó trifenilfosfina (49,2 g, 188 mmol) y DEAD (29,7 mL, 188 mmol) a 0 °C y se agitó durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (500 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-

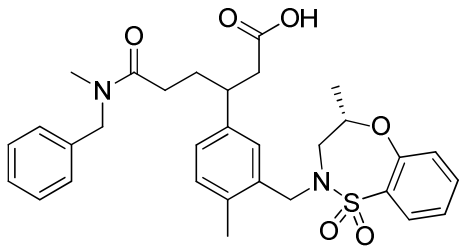
benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (10,5 g, 23,14 mmol, 24,68 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 444,31 $(M+H)^+$, 7,76 min (tiempo de ret.).

6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoato de etilo



A una solución de 6-(bencil(metil)amino)-6-oxohex-2-enoato de (E)-etilo (400 mg, 1,453 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1.4.5]oxatiazepina (773 mg, 1,743 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2 mL) y agua (2 mL) se agregó TEA (0,607 mL, 4,36 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de $[RhCl(cod)]_2$ (71,6 mg, 0,145 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (26:74) para proporcionar 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoato de etilo (300 mg, 0,395 mmol, 27,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 593,38 $(M+H)^+$, 2,35 min (tiempo de ret.).

Ácido 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoico

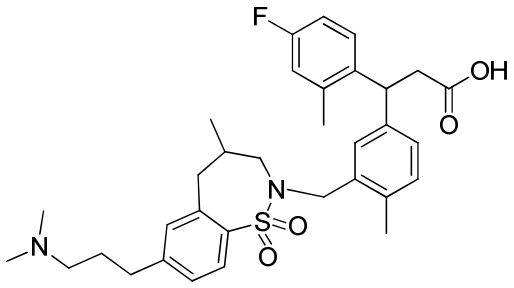


A una solución de 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoato de etilo (200 mg, 0,337 mmol) en EtOH (20 mL) se le agregó 10% de NaOH (20 mL, 0,337 mmol) a 0 °C.

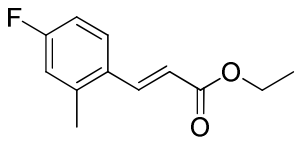
La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1N, se extrajo con DCM (2X), y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida para obtener un compuesto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de MeOH : $CHCl_3$ (5:95) para proporcionar ácido 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoico (125 mg, 0,220 mmol, 65,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 565,43 $(M+H)^+$, 1,80 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 158

Ácido 3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoico

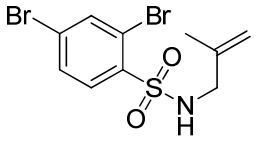


3-(4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo



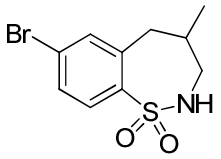
A una suspensión de NaH (1,737 g, 72,4 mmol) en THF (80 mL) se agregó fosfonoacetato de trietilo (8,69 mL, 43,4 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 15 min y 4-fluoro-2-metilbenzaldehído (5 g, 36,2 mmol) en THF (12 mL) se agregó a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo dos veces con EtOAc, y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (2:98) para proporcionar 3-(4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (5 g, 23,23 mmol, 64,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 209,05 $(M+H)^+$, 2,60 min (tiempo de ret.).

2,4-dibromo-N-(2-metilalil)bencenosulfonamida



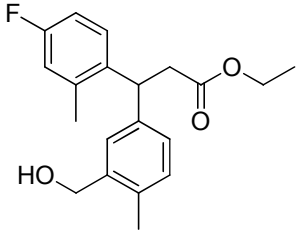
A una solución de cloruro de 2,4-dibromobenceno-1-sulfonilo (5 g, 14,95 mmol) en DCM (30 mL) se agregó 2-metilprop-2-en-1-amina (1,170 g, 16,45 mmol) y TEA (4,17 mL, 29,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X), La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar 2,4-dibromo-N-(2-metilalil)bencenosulfonamida (4,5 g, 12,15 mmol, 81 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 367 $(M+H)^+$, 2,60 min (tiempo de ret.).

1,1-dióxido de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina



A una solución de 2,4-dibromo-N-(2-metilalil)bencenosulfonamida (4,5 g, 12,19 mmol) en tolueno (40 mL) se agregó AIBN (0,400 g, 2,439 mmol) y se calentó hasta 75 °C. Se agregó cloruro de tri-n-butilestaño (19,84 mL, 73,2 mmol) a 75 °C y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc: hexano (11:89) para proporcionar 1,1-dióxido de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (2 g, 6,66 mmol, 54,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 288 $(M+H)^+$, 3,57 min (tiempo de ret.).

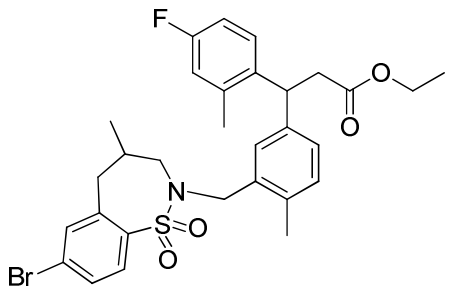
3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (1 g, 4,80 mmol) y (2-

metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (1,430 g, 5,76 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (2 mL) y agua (2 mL), en un tubo sellado, se agregó TEA (2,008 mL, 14,41 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (0,237 g, 0,480 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (25:75) para proporcionar 3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (900 mg, 2,72 mmol, 56,7 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,21 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,70 (t, 1H), 4,63(d, 2H), 4,06 (q, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,49 (m, 1H), 1,12 (m, 3H)

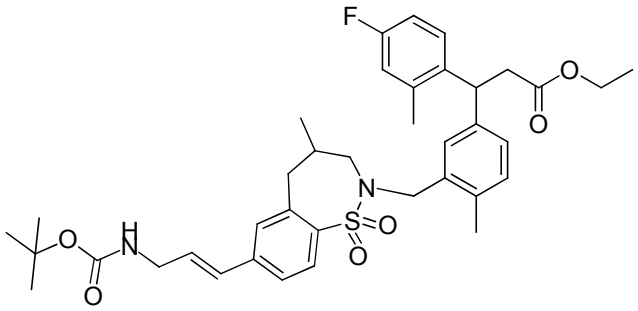
3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo



A una suspensión de 3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (900 mg, 2,72 mmol) en THF (15 mL) se agregó 1,1-dióxido de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (790 mg, 2,72 mmol) y trifenilfosfina (1429 mg, 5,45 mmol) y se agitó durante 10 min. Luego se agregó DEAD (0,863 mL, 5,45 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X), solución de salmuera, la capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc: hexano (20:80) para proporcionar 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (1 g, 1,606 mmol, 59,0 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 602 $(M+H)^+$, 1,59 min (tiempo de ret.).

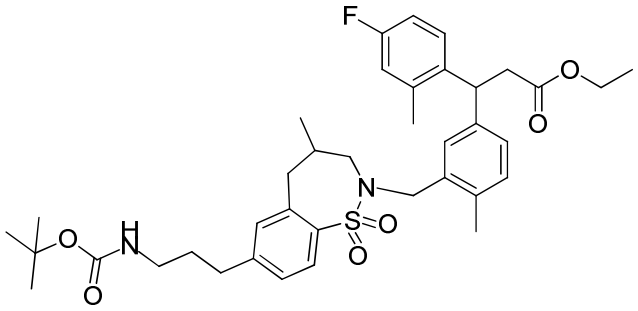
3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-

metilfenil)propanoato de (E)-etilo



A una solución de 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (600 mg, 0,996 mmol) en DMF (5 mL) se agregó alilcarbamato de terc-butilo (391 mg, 2,489 mmol), tri-O-tolilfosfina (91 mg, 0,299 mmol). La reacción se desgasificó durante 10 min y se agregó DIPEA (0,522 mL, 2,99 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (22,36 mg, 0,100 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C en un tubo sellado durante 2 h. La reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó y se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (20:80) para proporcionar 3-(3-((7-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de (E)-etilo (500 mg, 0,737 mmol, 74,0 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 679 (M+H)+, 3,22 min (tiempo de retención).

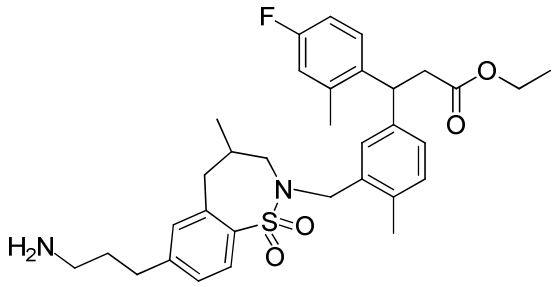
3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-

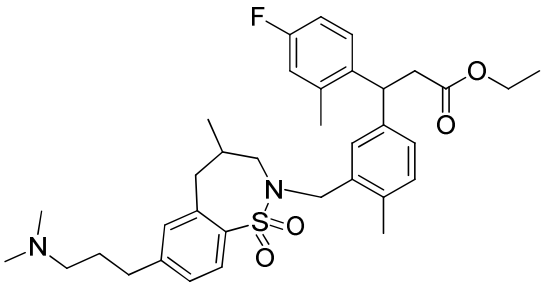
metilfenil)propanoato de ((E)-etilo (500 mg, 0,737 mmol) en EtOH (30 mL) se agregó 10% de Pd/C (78 mg, 0,737 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y se secó al vacío para proporcionar 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (400 mg, 0,587 mmol, 80 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 680 $(M+H)^+$, 3,24 min (tiempo de ret.).

3-(3-((7-(3-aminopropil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo



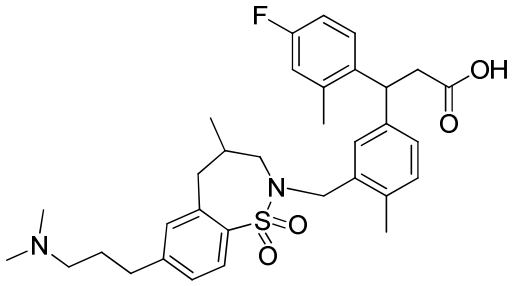
A una solución de 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (400 mg, 0,587 mmol) en 1,4 dioxano (10 mL) se agregó HCl en dioxano (0,018 mL, 0,587 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con solución de $NaHCO_3$ saturada. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2X) y solución de salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar 3-(3-((7-(3-aminopropil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (290 mg, 0,499 mmol, 85 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 581 $(M+H)^+$, 3,7 min (tiempo de ret.).

3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-((7-(3-aminopropil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (230 mg, 0,396 mmol) en DCM se agregó 37% de formaldehído (0,109 mL, 3,96 mmol). La reacción se enfrió hasta 0 °C luego de lo cual se agregó $Na(OAc)_3BH$ (126 mg, 0,594 mmol) y AcOH (0,045 mL, 0,792 mmol) a 0 °C a la mezcla de reacción y se agitó durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con solución de $NaHCO_3$ saturada, se extrajo con DCM (2X), y se lavó con solución de salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (200 mg, 0,280 mmol, 70,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 609 $(M+H)^+$, 3,04 min (tiempo de ret.). Este compuesto se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación.

Ácido 3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoico

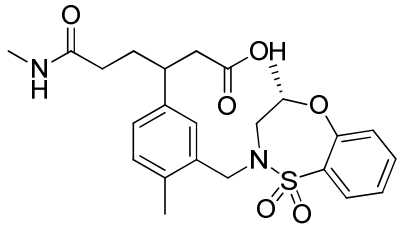


A una solución de 3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo (200 mg, 0,329 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó 10 % NaOH (15 mL, 0,329 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con HCl 1N. El sólido blanco formado se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(3-

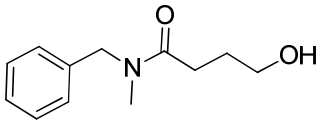
((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoico (60 mg, 0,103 mmol, 31,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 581 $(M+H)^+$, 2,10 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 159

Ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico

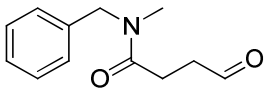


N-bencil-4-hidroxi-N-metilbutanamida



Una mezcla de dihidrofuran-2(3H)-ona (2 g, 23,23 mmol), N-metil-1-fenilmetanamina (2,82 g, 23,23 mmol) y Et_3N (6,48 mL, 46,5 mmol) se sometió a reflujo a 110 °C durante 16 h. Luego, la reacción se enfrió hasta TA y el solvente se evaporó al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida y se eluyó con 5% MeOH/CHCl3 para proporcionar N-bencil-4-hidroxi-N-metilbutanamida (1,2 g, 5,53 mmol, 23,80 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 208 $(M+H)^+$, 1,23 min (tiempo de ret.).

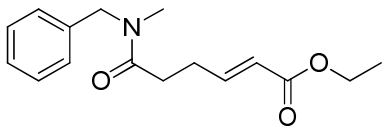
N-bencil-N-metil-4-oxobutanamida



A una solución de cloruro de oxalilo (0,760 mL, 8,68 mmol) en DCM (20 mL) se agregó gota a gota, una solución de DMSO seco (1,027 mL, 14,47 mmol) en DCM (20 mL) a -78 °C y se agitó durante 30 min. Luego una solución de N-bencil-4-hidroxi-N-metilbutanamida (1,2 g, 5,79 mmol) en DCM (20 mL) se agregó lentamente a la misma temperatura y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con Et_3N (4,03 mL, 28,9 mmol) a -78 °C y se dejó calentar hasta TA. La solución se diluyó con agua (50

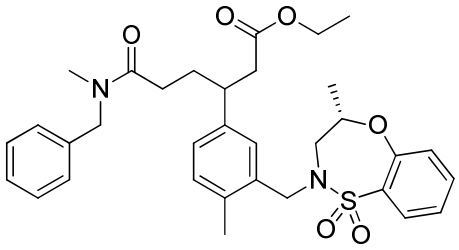
mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron al vacío para proporcionar N-bencil-N-metil-4-oxobutanamida (700 mg, 3,41 mmol, 58,9 % de rendimiento) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS *m/z* 206 $(M+H)^+$,1,31 min (tiempo de ret.).

6-(bencil(metil)amino)-6-oxohex-2-enoato de (E)-etilo



A una suspensión de NaH (164 mg, 6,82 mmol) en THF (20 mL) se agregó fosfonoacetato de trietilo (1,024 mL, 5,12 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Luego se agregó N-bencil-N-metil-4-oxobutanamida (700 mg, 3,41 mmol) en THF (12 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X) y solución de salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (80:20 para proporcionar 6-(bencil(metil)amino)-6-oxohex-2-enoato de (E)-etilo (500 mg, 1,783 mmol, 52,3 % rendimiento) LC-MS *m/z* 276 $(M+H)^+$, 5,96 min (tiempo de ret.).

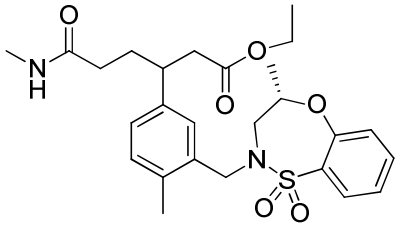
6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoato de etilo



A una solución de 6-(bencil(metil)amino)-6-oxohex-2-enoato de (E)-etilo (400 mg, 1,453 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (773 mg, 1,743 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2 mL) y agua (2 mL) en un recipiente de reacción de microondas, se agregó TEA (0,607 mL, 4,36 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (71,6 mg, 0,145 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite.

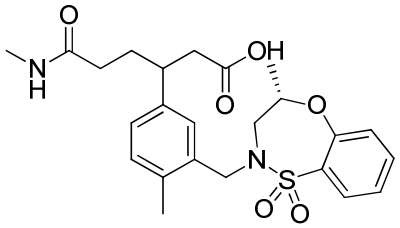
El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (26:74) para proporcionar 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoato de etilo (300 mg, 0,395 mmol, 27,2 % de rendimiento) como líquido. LC-MS *m/z* 593 $(M+H)^+$, 2,35 min (tiempo de ret.).

3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoato de etilo



A una solución de 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoato de etilo (500 mg, 0,844 mmol) en cloroformo (50 mL) se agregó NBS (375 mg, 2,109 mmol) y N-metilacetamida (0,065 mL, 0,844 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se hizo básica con 10% NaOH, se extrajo con EtOAc y se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (38:62) para proporcionar 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoato de etilo (150 mg, 0,253 mmol, 30,0 % de rendimiento) como líquido. LC-MS *m/z* 503 $(M+H)^+$, 2,42 min (tiempo de ret.).

Ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico



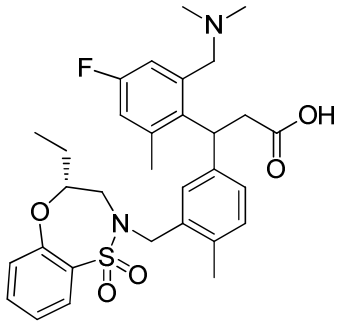
A una solución de 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoato de etilo (150

mg, 0,298 mmol) en EtOH (15 mL) se le agregó 10% de NaOH (20 mL, 0,298 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1N, se extrajo con DCM (2X) y solución de salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 200 mg de ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico bruto.

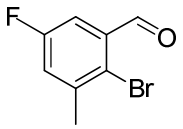
En una reacción separada, a una solución de 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoato de etilo (30 mg, 0,060 mmol) en EtOH (5 mL) se le agregó 10% de NaOH (5 mL, 0,060 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1N, se extrajo con DCM (2X) y solución de salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 30 mg de ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico bruto. Los productos de las dos reacciones se combinaron y se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico (80 mg, 0,167 mmol, 56,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 475 $(M+H)^+$, 2,86 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 160

Ácido 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

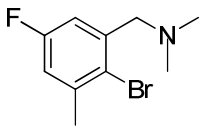


2-bromo-5-fluoro-3-metilbenzaldehído



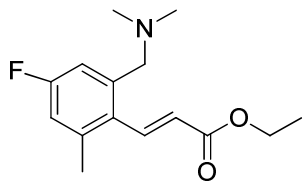
A una solución de 1,2-dibromo-5-fluoro-3-metilbenceno (200 mg, 0,746 mmol) in THF (10 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (1,5 mL, 3,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego de lo cual, se agregó piperidina-1-carbaldehído (0,1 mL, 0,746 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X), y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se redujo a presión y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (4:96) para proporcionar 2-bromo-5-fluoro-3-metilbenzaldehído (100 mg, 0,461 mmol, 61,7 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,26 ppm (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,41 (s, 3H).

1-(2-bromo-5-fluoro-3-metilfenil)-N,N-dimetilmetanamina



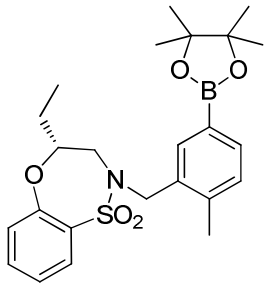
A una solución de 2-bromo-5-fluoro-3-metilbenzaldehído (700 mg, 3,23 mmol), dimetilamina (3,23 mL, 6,45 mmol) y AcOH (0,037 mL, 0,645 mmol) en THF (10 mL) se agregó $Na(OAc)_3BH$ (1367 mg, 6,45 mmol) a 5 °C y se agitó a 25 °C durante 5 h. La reacción se diluyó luego con solución $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc: hexano (15:85) como solvente para proporcionar 1-(2-bromo-5-fluoro-3-metilfenil)-N,N-dimetilmetanamina (300 mg, 1,099 mmol, 34,1 % de rendimiento) como líquido. LC-MS *m/z* 245,99 $(M+H)^+$, 1,23 min (tiempo de ret.).

3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)acrilato de (E)-etilo



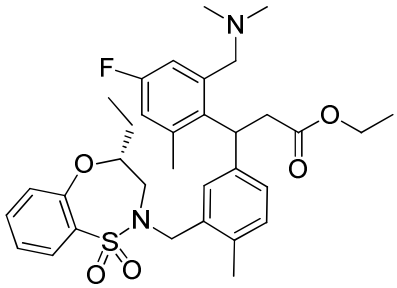
A una solución de 1-(2-bromo-5-fluoro-3-metilfenil)-N,N-dimetilmetanamina (300 mg, 1,219 mmol) y acrilato de etilo (488 mg, 4,88 mmol) en DMF (5 mL), en un tubo sellado, se agregó tri-o-tolilfosfina (111 mg, 0,366 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 10 min luego DIPEA (0,639 mL, 3,66 mmol) se agregó y la desgasificación continuó durante 10 min. Luego se agregó $Pd(OAc)_2$ (54,7 mg, 0,244 mmol) y se desgasificó durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X), y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)acrilato de (E)-etilo bruto (250 mg) que se usó para el siguiente paso sin purificación. LC-MS *m/z* 266,1 $(M+H)^+$, 3,89 min (tiempo de ret.).

1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



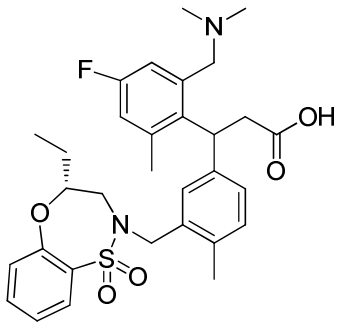
A una solución de (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (10 g, 40,3 mmol), y 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (9,16 g, 40,3 mmol) en THF (100 mL) se agregó trifenilfosfina (15,86 g, 60,5 mmol). La reacción se enfrió hasta 0 ºC y se agregó lentamente gota a gota DEAD (12.76 mL, 81 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el residuo bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de 5% EtOAc / hexanos como eluyente para proporcionar 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (10,2 g, 21,74 mmol, 53,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 458 $(M+H)^+$, 3,06 min (tiempo de ret.).

3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



Una solución de 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (150 mg, 0,565 mmol) y 1,1-dióxido (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (259 mg, 0,565 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2 mL) y agua (2 mL) se desgasificó con argón durante 10 min. Se agregó luego TEA (0,079 mL, 0,565 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (250 mg, 0,565 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 90 °C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó para proporcionar 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo bruto (180 mg, 0,126 mmol, 22,28 % de rendimiento). Este compuesto se usó en el siguiente paso sin purificación. LC-MS *m/z* 597,08 $(M+H)^+$, 2,4 min (tiempo de ret.).

Ácido 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

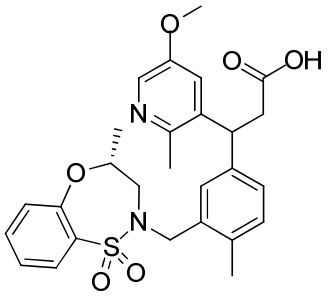


A una solución de 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (300 mg, 0,503 mmol) en EtOH (20 mL) se le agregó 10% de NaOH (20 mL) a 0 °C. Luego a mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó

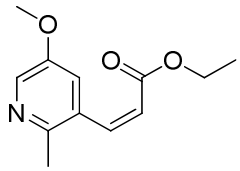
luego a presión reducida, se neutralizó con HCl 1N y se extrajo con DCM (2X). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 280 mg del compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (2X) usando MeOH:DCM (0,5:9,5) como sistema de solventes, para proporcionar ácido 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (53 mg, 0,091 mmol). LC-MS *m/z* 569,28 $(M+H)^+$, 2,14 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 161

Ácido 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

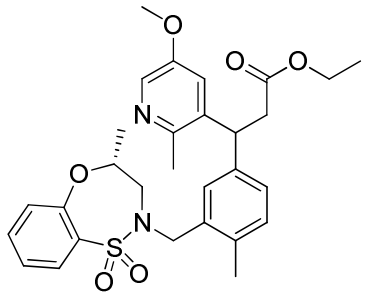


3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)acrilato de (Z)-etilo



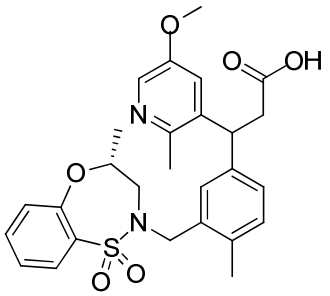
A una solución de 3-bromo-5-metoxi-2-metilpiridina (500 mg, 2,475 mmol) en DMF (3 mL) se agregó acrilato de metilo acrilato de etilo (1239 mg, 12,37 mmol), tri-o-tolilfosfina (226 mg, 0,742 mmol), DIPEA (1,729 mL, 9,90 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (5,56 mg, 0,025 mmol) a TA y se agitó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 1,30 h. La reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se lavó con una solución de salmuera (100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)acrilato de (Z)-etilo (300 mg, 1,199 mmol, 48,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 222 $(M+H)^+$, 1,13 min (tiempo de ret.).

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



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1202 mg, 2,71 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (5 mL) se agregó Et_3N (0,378 mL, 2,71 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y luego $[RhCl(cod)]_2$ (66,9 mg, 0,136 mmol) se agregó nuevamente. La reacción se desgasificó con argón durante 5min, se agitó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (50 mL) y se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (150 mg, 0,265 mmol, 19,53 % de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 4,50 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 14,9, 8,4 Hz, 2H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,87 – 3,74 (m, 4H), 3,69 – 3,55 (m, 1H), 3,17 – 2,98 (m, 2H), 2,79 (dd, J = 32,2, 15,2 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,23 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,10 – 0,99 (m, 3H).

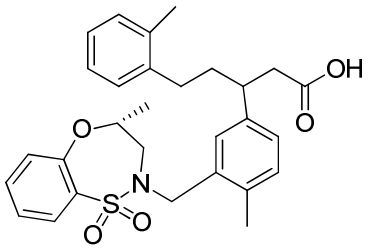
Ácido 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



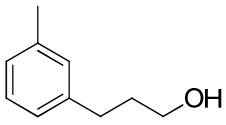
A una solución de 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (150 mg, 0,278 mmol) en EtOH (3 mL) se agregó NaOH (0,139 mL, 0,278 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se acidificó con una solución de HCl 1N hasta pH 4. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó bien para proporcionar ácido 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (65 mg, 0,122 mmol, 43,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 511,30 $(M+H)^+$, 1,50 min (tiempo de ret.).

Ejemplo 162

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico



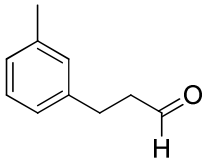
3-(m-tolil)propan-1-ol



A una solución de ácido 3-(m-tolil)propanoico (2 g, 12,18 mmol) en THF (50 mL) se agregó LAH 2 M en THF (30 mL, 30,5 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con saturado, se extrajo con EtOAc (2X), la capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó

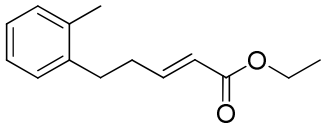
y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (20:80) para proporcionar 3-(m-tolil)propan-1-ol (1,4 g, 9,29 mmol, 76 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 151 $(M+H)^+$, 2,03 min (tiempo de retención).

3-(m-tolil)propanal



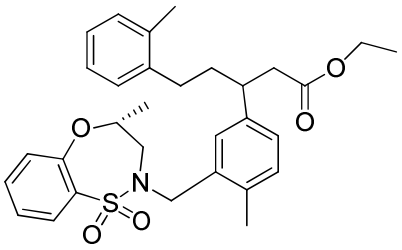
A una solución de 3-(m-tolil)propan-1-ol (1,4 g, 9,32 mmol) en DCM (20 mL), a 0 °C se le agregó PCC (3,01 g, 13,98 mmol) luego se llevó a TA y se agitó a TA durante 3 h. El residuo bruto se filtró a través de celite y el solvente se evaporó para proporcionar 3-(m-tolil)propanal (1,2 g, 8,10 mmol, 87 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,65 (bs, 1H), 6,85-7,20 (m, 4H), 2,90-2,20 (m, 7H).

5-(o-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo



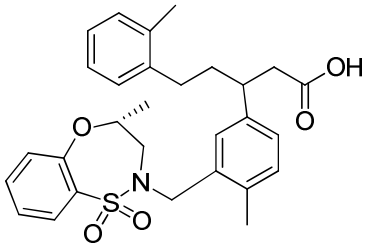
A una suspensión de NaH (0,486 g, 20,24 mmol) en THF (15 mL) se agregó fosfonoacetato de trietilo (1,945 mL, 9,72 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Luego se agregó 3-(o-tolil)propanal (1,2 g, 8,10 mmol) en THF (3 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X), salmuera, la capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró, el residuo bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (80:20) para proporcionar 5-(o-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo (500 mg, 1,397 mmol, 17,25 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 219 $(M+H)^+$, 2,82 min (tiempo de retención).

3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(m-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo (500 mg, 2,291 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (5 mL) se le agregó Et_3N (0,639 mL, 4,58 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (2031 mg, 4,58 mmol) luego la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min. Se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (113 mg, 0,229 mmol) y la reacción se desgasificó con argón durante 5 min. Luego la reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida y se eluyó con Hex/EtOAc (4:6) para proporcionar 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoato de etilo (250 mg, 0,447 mmol, 19,50 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 536 $(M+H)^+$, 3,20 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico

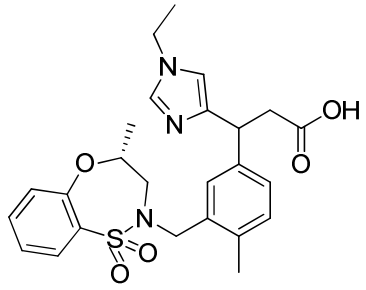


A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoato de etilo (150 mg, 0,280 mmol) en EtOH (3 mL) se agregó NaOH 2M (0,140 mL, 0,280 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se enfrió y acidificó con una solución de HCl 1N hasta pH 4. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico (55 mg, 0,107 mmol, 38,3

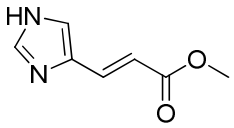
% de rendimiento). LC-MS *m/z* 508,8 $(M+H)^+$, 2,86 min (tiempo de retención).

Ejemplo 163

Ácido 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

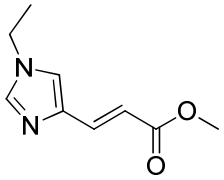


3-(1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo



A una suspensión de ácido (E)-3-(1H-imidazol-4-il)acrílico (20 g, 145 mmol) en MeOH (200 mL), agitada bajo nitrógeno a 0 °C, se le agregó H_2SO_4 (7,72 mL, 145 mmol) gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El compuesto bruto se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ acuoso. El sólido blanco que se formó se filtró y secó al vacío para proporcionar 3-(1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo (18 g, 117 mmol, 81 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 153 $(M+H)^+$, 2,06 min (tiempo de retención).

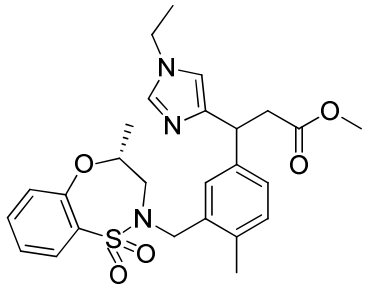
3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo



A una solución de 3-(1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo (500 mg, 3,29 mmol) en THF (10 mL) se le agregó NaH (263 mg, 6,57 mmol) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 min. Luego se agregó yoduro de etilo (0,398 mL, 4,93 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de

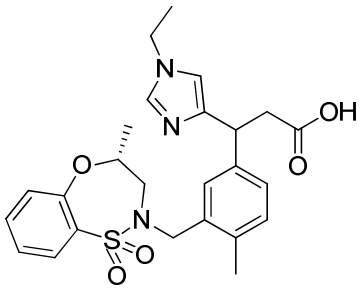
reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó bajo Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de MeOH : DCM (2:98) para proporcionar 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo (350 mg, 1,888 mmol, 57,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 181 $(M+H)^+$, 3,45 min (tiempo de retención).

3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo



A una solución de 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo (300 mg, 1,665 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se le agregó 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (886 mg, 1,998 mmol) y TEA (0,682 mL, 4,99 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de $[RhCl(cod)]_2$ (82 mg, 0,166 mmol) en un recipiente de reactor de microondas. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo (400 mg, 0,388 mmol, 23,29 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 498 $(M+H)^+$, 1,76 min (tiempo de retención).

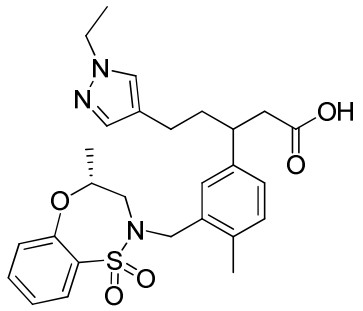
Ácido 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



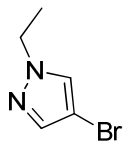
A una solución de 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo (450 mg, 0,904 mmol) en EtOH (15 mL) se le agregó 10% de NaOH (40 mL, 0,904 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1N y se extrajo con DCM (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de MeOH: $CHCl_3$ (5:95) para proporcionar ácido 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (110 mg, 0,225 mmol, 24,93 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 484 $(M+H)^+$, 1,47 min (tiempo de retención).

Ejemplo 164

Ácido 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

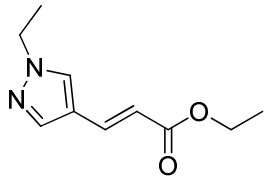


4-Bromo-1-etil-1H-pirazol



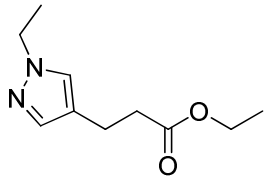
A una suspensión de NaH (0,196 g, 8,16 mmol) en THF (15 mL) se le agregó 4-bromo-1H-pirazol (1 g, 6,80 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 20 min. Se agregó yoduro de etilo (0,825 mL, 10,21 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-bromo-1-etil-1H-pirazol (900 mg, 5,12 mmol, 75 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 174 $(M+H)^+$, 1,84 min (tiempo de retención).

3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 4-bromo-1-etil-1H-pirazol (900 mg, 5,14 mmol) en DMF (2 mL) en un recipiente de reactor de microondas se agregó acrilato de etilo (2059 mg, 20,57 mmol), tri-o-tolilfosfina (470 mg, 1,543 mmol) y DIPEA (2,69 mL, 15,43 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de $Pd(OAc)_2$ (115 mg, 0,514 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó y el residuo bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (13:87) para proporcionar 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,547 mmol, 30,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 195 $(M+H)^+$, 1,94 min (tiempo de retención).

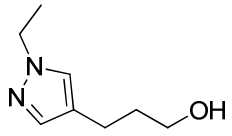
3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 2,059 mmol) en EtOH (20 mL) se le agregó 10% de Pd/C (110 mg, 1,030 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó para proporcionar 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propanoato de etilo (300

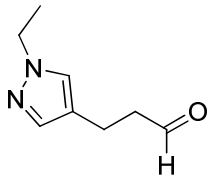
mg, 1,010 mmol, 49,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 197 $(M+H)^+$, 1,72 min (tiempo de retención).

3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propan-1-ol



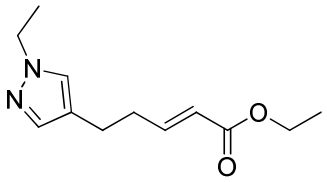
A una solución de 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propanoato de etilo (300 mg, 1,529 mmol) en THF (10 mL) se agregó LAH 2M (3 mL, 6,00 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con Na_2SO_4 saturado y se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de EtOAc : hexano (60:40) para proporcionar 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propan-1-ol (100 mg, 0,592 mmol, 38,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 155 $(M+H)^+$, 1,17 min (tiempo de retención).

3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propanal



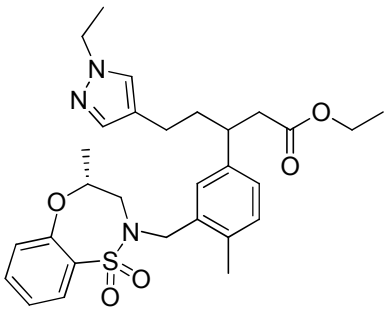
A una solución de cloruro de oxalilo (0,511 mL, 5,84 mmol) en DCM (20 mL) se agregó DMSO (0,690 mL, 9,73 mmol) a -78 °C y se agitó durante 20 min. Se agregó 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propan-1-ol (600 mg, 3,89 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min seguido de la adición de TEA (2,71 mL, 19,45 mmol) a -78 °C. La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con DCM (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propanal (500 mg, 3,29 mmol, 84 % de rendimiento) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,90 (bs, 4H) 2,65 (s, 3H), 1,35 (t, 2H).

5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo



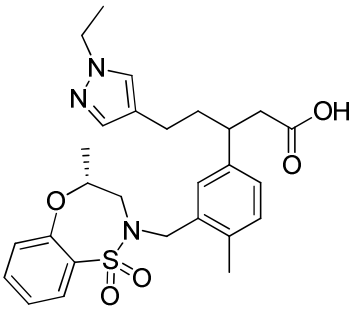
A una suspensión de NaH (158 mg, 6,57 mmol) en THF (20 mL) se agregó fosfonoacetato de trietilo (0,789 mL, 3,94 mmol) a 25 °C y se agitó durante 15 min. Luego se agregó 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)propanal (500 mg, 3,29 mmol) en THF (12 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 mL) y se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con 20% de EtOAc /hexano como el sistema de solvente para proporcionar 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (550 mg, 2,351 mmol, 71,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 223 $(M+H)^+$, 2,01 min (tiempo de retención).

5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (300 mg, 1,350 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se agregó TEA (0,553 mL, 4,05 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de $[RhCl(cod)]_2$ (66,5 mg, 0,135 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (300 mg, 0,532 mmol, 39,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 540 $(M+H)^+$, 2,71 min (tiempo de retención).

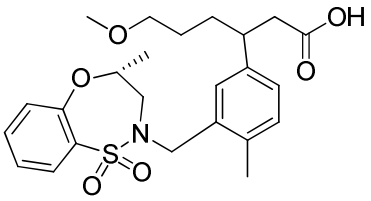
Ácido 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



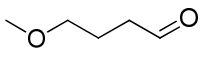
A una solución de 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (350 mg, 0,649 mmol) en EtOH (15 mL) se le agregó 10% de NaOH (20 mL, 0,649 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó, se neutralizó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar ácido 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico (220 mg, 0,425 mmol, 65,5 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 512 $(M+H)^+$, 3,05 min (tiempo de retención).

Ejemplo 165

Ácido 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoico



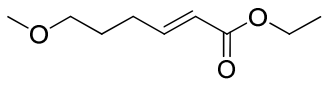
4-metoxibutanal



A una solución de 4-metoxibutan-1-ol (3 g, 28,8 mmol) en DCM (30 mL) se agregó PCC (9,31 g, 43,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM (2X). El filtrado se

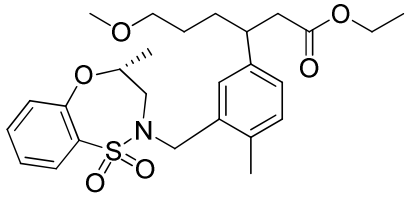
concentró para proporcionar 4-metoxibutanal (1,5 g, 14,69 mmol, 51,0 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,65 (s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,30 (bs, 3H), 2,5 (m, 2H), 1,6 (m, 2H)

6-metoxihex-2-enoato de (E)-etilo



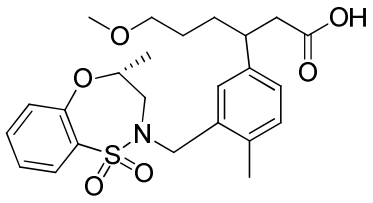
A una suspensión de NaH (0,705 g, 29,4 mmol) en THF (20 mL) se agregó fosfonoacetato de trietilo (3,53 mL, 17,62 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Luego se agregó 4-metoxibutanal (1,5 g, 14,69 mmol) en THF (5 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (12:78) para proporcionar 6-metoxihex-2-enoato de (E)-etilo (1 g, 5,62 mmol, 38,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 173 $(M+H)^+$, 3,27 min (tiempo de retención).

6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoato de etilo



A una solución de 6-metoxihex-2-enoato de (E)-etilo (1 g, 5,81 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1,857 g, 8,71 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se agregó TEA (2,428 mL, 17,42 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Después, se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (0,286 g, 0,581 mmol) en un tubo sellado y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de EtOAc : hexano (18:72) para proporcionar 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoato de etilo (600 mg, 1,143 mmol, 19,69 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 489 $(M+H)^+$, 4,03 min (tiempo de retención).

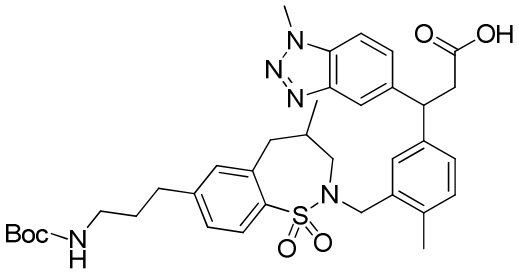
Ácido 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoico



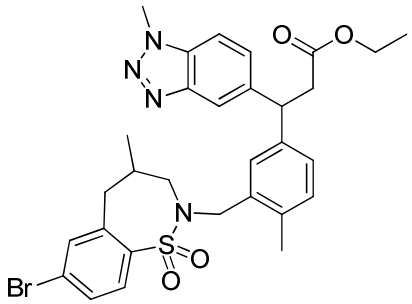
A una solución de 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoato de etilo (600 mg, 1,225 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó 10% de NaOH (30 mL, 1,225 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y el compuesto bruto se enjuagó con hexano para proporcionar ácido 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoico (400 mg, 0,830 mmol, 67,8 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 462 $(M+H)^+$, 2,40 min (tiempo de retención).

Ejemplo 166

Ácido 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico

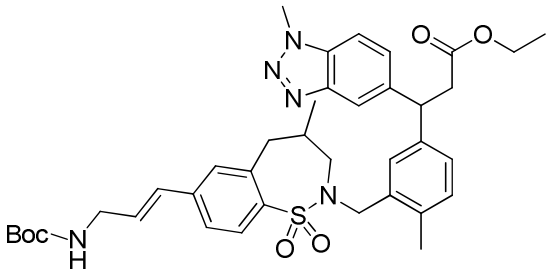


2,4-dibromo-N-(2-metilalil)bencenosulfonamida



A una solución de 1,1-dióxido de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (500 mg, 1,723 mmol) en THF (20 mL) se agregó 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (609 mg, 1,723 mmol), trifenilfosfina (452 mg, 1,723 mmol) y DEAD (0,273 mL, 1,723 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de EtOAc : hexano (30:70) para proporcionar 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (400 mg, 0,613 mmol, 35,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 624 $(M+H)^+$, 2,83 min (tiempo de retención).

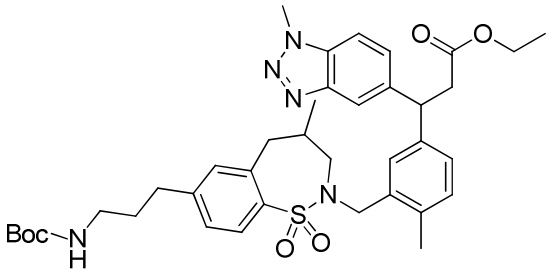
3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (E)-etilo



A una solución de 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il) propanoato de etilo (1,5 g, 2,398 mmol) en DMF (4 mL) se agregó alilcarbamato de terc-butilo (0,565 g, 3,60 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,219 g, 0,719 mmol) y DIPEA (1,256 mL, 7,19 mmol) en un reactor de microondas. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de $Pd(OAc)_2$ (0,081 g, 0,360 mmol). La mezcla de

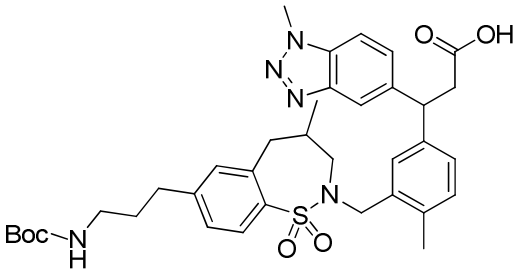
reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (38:62) para proporcionar 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (E)-etilo (500 mg, 0,642 mmol, 26,8 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 702 $(M+H)^+$, 4,08 min (tiempo de retención).

3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (E)-etilo (500 mg, 0,712 mmol) en EtOH (30 mL) se agregó 10% de Pd/C (300 mg, 0,282 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y se secó al vacío para proporcionar 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (400 mg, 0,316 mmol, 44,4 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 704 $(M+H)^+$, 2,90 min (tiempo de retención).

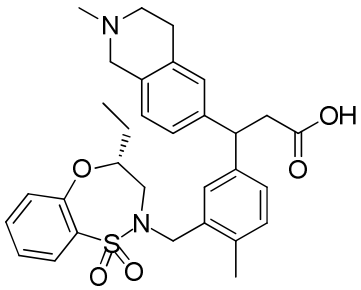
Ácido 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



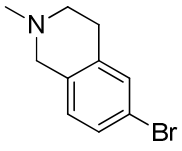
A una solución de 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (420 mg, 0,597 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó 10% de NaOH (30 mL, 0,597 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1N, se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por HPLC preparativa. El producto se lavó con Et_2O para proporcionar ácido 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (130 mg, 0,182 mmol, 30,4 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 676 $(M+H)^+$, 2,51 min (tiempo de retención).

Ejemplo 167

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico



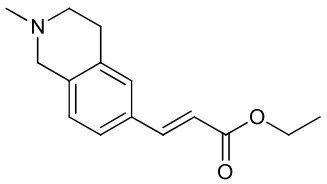
6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1 g, 4,72 mmol) en

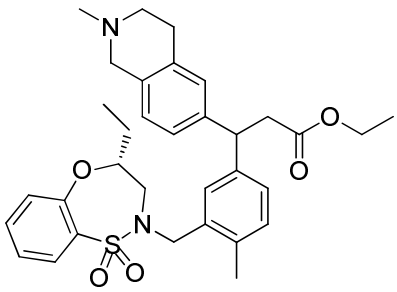
ácido fórmico (10 mL, 261 mmol) se agregó formaldehído (37%) (2 mL, 72,6 mmol). La reacción se agitó a 150 °C durante 15 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ saturada, se extrajo con EtOAc (2X), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se redujo a presión reducida para proporcionar 6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (900 mg, 3,85 mmol, 82 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 226 $(M+H)^+$, 1,29 min (tiempo de retención). El compuesto bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)acrilato de (E)-etilo



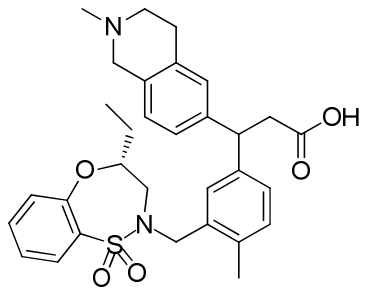
A una solución de 6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (900 mg, 3,98 mmol) en DMF (2 mL) se agregó acrilato de etilo (1594 mg, 15,92 mmol), tri-o-tolilfosfina (363 mg, 1,194 mmol) y DIPEA (2,78 mL, 15,92 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de $Pd(OAc)_2$ (44,7 mg, 0,199 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta 0 °C, se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de EtOAc : hexano (9:91) para proporcionar 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,543 mmol, 38,8 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 246 $(M+H)^+$, 1,40 min (tiempo de retención).

3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,631 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (447 mg, 0,978 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (4 mL) y agua (4 mL) se agregó TEA (0,682 mL, 4,89 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, seguido de la adición de $[RhCl(cod)]_2$ (80 mg, 0,163 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (35:65) para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,347 mmol, 21,27 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 576,98 $(M+H)^+$, 2,24 min (tiempo de retención).

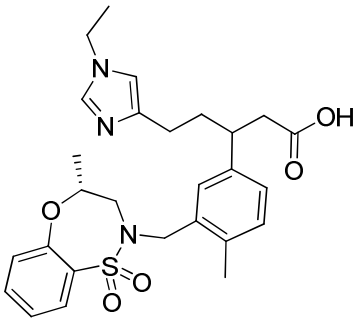
Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico



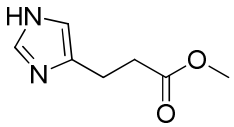
A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,347 mmol) en EtOH 10% de NaOH (15 mL, 0,347 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió hasta 0° C y se neutralizó con HCl 1N. La reacción se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna mediante el uso MeOH:DCM (3:97) para proporcionar el producto como un sólido pardo. El sólido se filtró y lavó con hexano para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico (75 mg, 0,135 mmol, 38,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 549,26 $(M+H)^+$, 1,92 min (tiempo de retención).

Ejemplo 168

Ácido 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

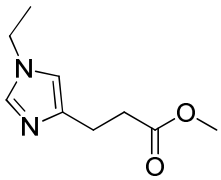


3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo



A una solución de 3-(1H-imidazol-4-il)acrilato de (E)-metilo (800 mg, 5,26 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó 10% de Pd/C (100 mg, 0,094 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó para proporcionar 3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (500 mg, 2,88 mmol, 54,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 155,1 $(M+H)^+$, 1,92 min (tiempo de retención).

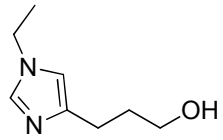
3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo



A una solución de 3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (7 g, 45,4 mmol) en THF (50 mL) se agregó NaH (3,63 g, 91 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 min. Luego se agregó yoduro de etilo (5,50 mL, 68,1 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de EtOAc : hexano (60:40) para proporcionar 3-(1-etil-1H-

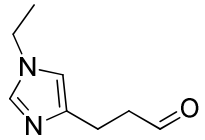
imidazol-4-il)propanoato de metilo (5 g, 23,89 mmol, 52,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 183,1 $(M+H)^+$, 3,18 min (tiempo de retención).

3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propan-1-ol



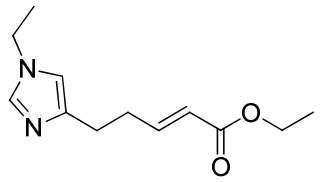
A una solución de 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (5 g, 27,4 mmol) en THF (50 mL) se agregó LAH (2 mL, 2,000 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_4 saturado y se extrajo con EtOAc (2X) y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propan-1-ol (3,5 g, 22,70 mmol, 83 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,48 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,45 (bs, 1H), 3,90 (q, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,20 (t, 3H).

3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propanal



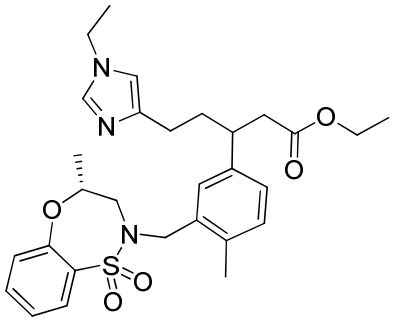
A una solución de cloruro de oxalilo (2,55 mL, 29,2 mmol) en DCM (30 mL) se agregó DMSO (3,45 mL, 48,6 mmol) a -78 °C y se agitó durante 20 min. Luego se agregó 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propan-1-ol (3 g, 19,45 mmol) en DCM (8 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min. Después de esto, se agregó TEA (13,56 mL, 97 mmol) a -78 °C y la reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con DCM (2X) y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propanal (2 g, 13,14 mmol, 67,5 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,81 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,97 (q, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,42 (t, 3H).

5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo



A una suspensión de NaH (0,631 g, 26,3 mmol) en THF (20 mL) se agregó fosfonoacetato de trietilo (3,16 mL, 15,77 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Luego se agregó 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propanal (2 g, 13,14 mmol) en THF (12 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de EtOAc : hexano (80:20) para proporcionar 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (1,6 g, 6,85 mmol, 52,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 223,20 $(M+H)^+$, 1,10 min (tiempo de retención).

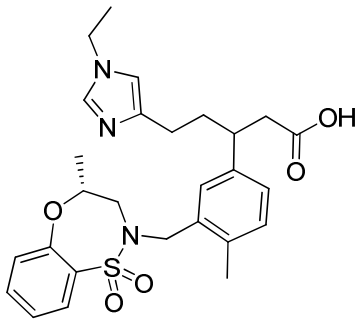
5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (598 mg, 1,350 mmol), 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (200mg, 0,900 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se agregó TEA (0,09 mL, 0,675 mmol) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min. Luego se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (44,4 mg, 0,090 mmol) bajo argón. La suspensión resultante se calentó en un microondas a alta absorción durante 1 h a 150 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (15 mL). El filtrado se lavó con agua (30 mL), solución de salmuera (30 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto bruto. El producto bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de MeOH:DCM (0,2:9,8) para proporcionar 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-

metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (320mg, 0,043 mmol, 61,4% de rendimiento). LC-MS *m/z* 540,1 $(M+H)^+$, 3,65 min (tiempo de retención).

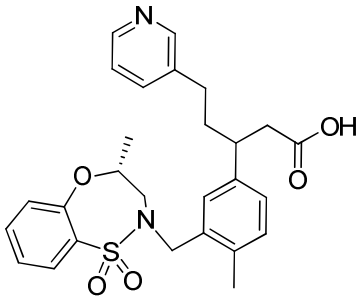
Ácido 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



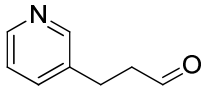
A una solución de 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (250 mg, 0,463 mmol) en EtOH (15 mL) se agregó una solución NaOH 2N (10 mL) a 0 °C luego se dejó agitar a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se acidificó con una solución HCl 1N y se extrajo con EtOAc (30 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó primero por cromatografía en columna mediante el uso de MeOH:DCM (1:9) y nuevamente por HPLC preparativa. Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH 4 y se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar. Ácido 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico. LC-MS *m/z* 512,34 $(M+H)^+$, 2,05 min (tiempo de retención).

Ejemplo 169

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoico

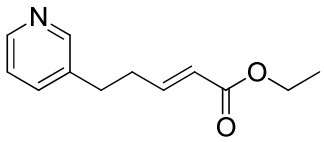


3-(piridin-3-il)propanal



A una solución de DCM (130 mL) se agregó cloruro de oxalilo (2,87 mL, 32,8 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78° C, se agregó una solución de DMSO (3,88 mL, 54,7 mmol) en DCM (20 mL) y se agitó durante 20 min. Luego se agregó una solución de 3-(piridin-3-il)propan-1-ol (3 g, 21,87 mmol) en DCM (50 mL) a -78°C y se agitó durante 30 min. Después de esto se agregó TEA (15,24 mL, 109 mmol) gota a gota y se agitó durante 1 h a -78°C. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua helada (30 mL) seguido de una solución de salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar 3-(piridin-3-il)propanal (2 g, 14,80 mmol, 67,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 136,17 $(M+H)^+$, 0,27 min (tiempo de retención).

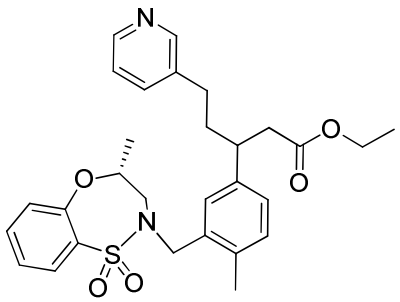
5-(piridin-3-il)pent-2-enoato de (E)-etilo



A una solución de 3-(piridin-3-il)propanal (2 g, 14,80 mmol) en THF (40 mL) se agregó NaH (0,533 g, 22,20 mmol) a 0 °C, se agitó durante 15 min, luego se agregó fosfonoacetato de trietilo (3,26 mL, 16,28 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (20 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de 70% de EtOAc/ éter de petróleo como eluyente para

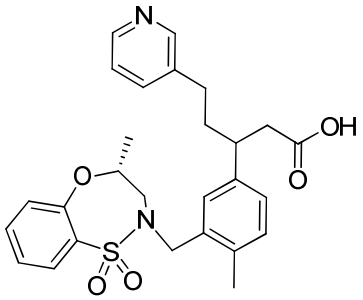
proporcionar 5-(piridin-3-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (800 mg, 3,44 mmol, 23,22 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 206,23 $(M+H)^+$, 1,22 min (tiempo de retención).

3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoato de etilo



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (500 mg, 1,128 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó 5-(piridin-3-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (231 mg, 1,128 mmol), TEA (0,472 mL, 3,38 mmol) y agua (5,00 mL) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y luego se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (55,6 mg, 0,113 mmol) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se lavó con agua (30 mL) seguido de una solución de salmuera (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro para proporcionar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante el uso de (1:9) MeOH :DCM como eluyente para proporcionar 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoato de etilo (200 mg, 0,338 mmol, 29,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 523 $(M+H)^+$, 2,29 min (tiempo de retención).

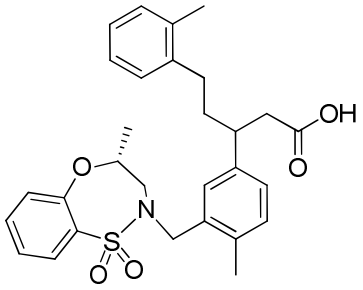
Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoico



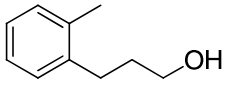
A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoato de etilo (200 mg, 0,383 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó 10 % de NaOH (0,191 mL, 0,383 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se acidificó con una solución de HCl 1N hasta pH=4. El precipitado sólido se filtró y secó al vacío para proporcionar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de 2% de MeOH en DCM. Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoico (55 mg, 0,109 mmol, 28,4 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 495,05 $(M+H)^+$, 1,78 min (tiempo de retención).

Ejemplo 170

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico



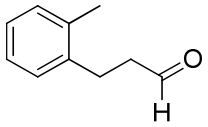
3-(o-tolil)propan-1-ol



A una solución de ácido 3-(o-tolil)propanoico (2 g, 12,18 mmol) en THF (20 mL) se

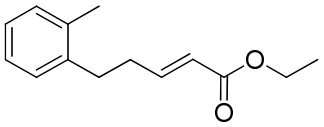
agregó gota a gota LAH 1M en solución de THF (14,62 mL, 14,62 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de Na_2SO_4 saturado (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar 3-(o-tolil)propan-1-ol (1,3 g, 8,45 mmol, 69,3 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 150,98 $(M+H)^+$, 1,95 min (tiempo de retención).

3-(o-tolil)propanal



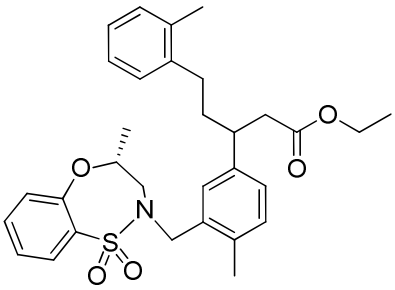
A una solución de 3-(o-tolil)propan-1-ol (1,3 g, 8,65 mmol) en DCM (26 mL) se agregó PCC (3,73 g, 17,31 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(o-tolil)propanal (700 mg, 4,72 mmol, 54,6 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,79 (s, 1H), 7,15 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,30 (s, 3H).

5-(o-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo



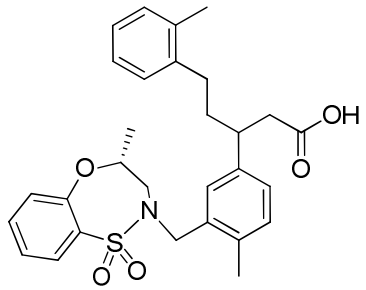
A una solución agitada de NaH (227 mg, 9,45 mmol) en THF se agregó fosfonoacetato de trietilo (1,418 mL, 7,08 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó durante 20 min. Luego se agregó 3-(o-tolil)propanal (700 mg, 4,72 mmol) y se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con hielo, se extrajo con EtOAc (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar 5-(o-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo (600 mg, 1,986 mmol, 42,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 219,09 $(M+H)^+$, 2,76 min (tiempo de retención).

3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoato de etilo



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1219 mg, 2,75 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó 5-o-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo (600 mg, 2,75 mmol), TEA (1,149 mL, 8,25 mmol) y agua (5 mL) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y luego se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (136 mg, 0,275 mmol) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc(50 mL). El filtrado se lavó con agua (30 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el residuo bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (1,5:8,5) para proporcionar 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoato de etilo (250 mg, 0,463 mmol, 16,85 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 536,16 $(M+H)^+$, 3,18 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico

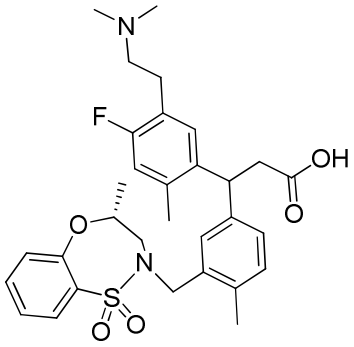


A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoato de etilo (310 mg, 0,579 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó 10% de solución de NaOH (10 mL, 0,579 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a

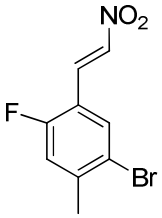
presión reducida, se acidificó con una solución de HCl 1N hasta pH=4 y se extrajo con EtOAc(3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto bruto. El compuesto bruto se lavó con Et_2O y se secó al vacío para proporcionar ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico (110 mg, 0,214 mmol, 37,0 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 508,15 $(M+H)^+$, 2,76 min (tiempo de retención).

Ejemplo 171

Ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

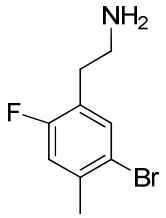


(E)-1-bromo-4-fluoro-2-metil-5-(2-nitrovinil)benceno



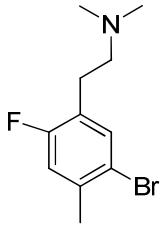
A una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-metilbenzaldehído (500 mg, 2,304 mmol) en nitrometano (3 mL, 55,6 mmol) se agregó NH_4OAc (53,3 mg, 0,691 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C en microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante el uso de 0,5 % de EtOAc en hexano. Las fracciones eluidas se concentraron para proporcionar (E)-1-bromo-4-fluoro-2-metil-5-(2-nitrovinil)benceno (150 mg, 0,510 mmol, 22,16 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 259 $(M+H)^+$, 3,98 min (tiempo de retención).

2-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)etanamina



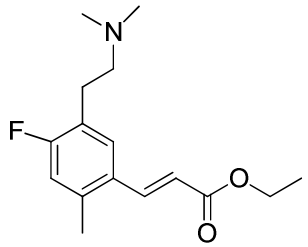
A una solución de (E)-1-bromo-4-fluoro-2-metil-5-(2-nitrovinil)benceno (400 mg, 1,538 mmol) en THF se agregó LAH (117 mg, 3,08 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de Na_2SO_4 saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera y se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar 2-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)etanamina bruta (250 mg, 0,339 mmol, 22,06 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 232 $(M+H)^+$, 1,60 min (tiempo de retención).

2-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetiletanamina



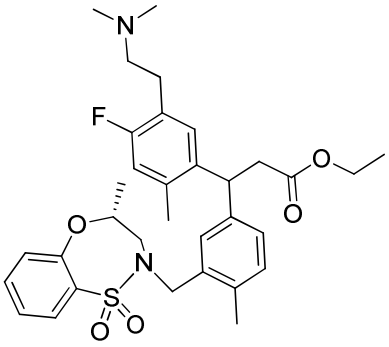
A una solución de 2-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetiletanamina (350 mg, 1,345 mmol, 26,0 % de rendimiento) en DMF (10 mL) se agregó NaH (0,248 g, 10,34 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min. Luego se agregó MeI (0,970 mL, 15,51 mmol) gota a gota y se dejó agitar a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua helada (3 x 50 mL), salmuera (75 mL) y se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto bruto. El residuo bruto se purificó mediante el uso de 8% de EtOAc en hexano para proporcionar 2-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetiletanamina (350 mg, 1,345 mmol, 26,0 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,99 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,38 (s, 3H).

3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 2-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetiletanamina (350 mg, 1,345 mmol) en DMF (3 mL) se agregó tri-o-tolilfosfina (123 mg, 0,404 mmol), acrilato de etilo (673 mg, 6,73 mmol) y DIPEA (0,940 mL, 5,38 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min y luego se agregó $Pd(OAc)_2$ (45,3 mg, 0,202 mmol) en argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 90° C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua helada (2 x 50) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro para proporcionar el compuesto bruto. El residuo bruto se purificó mediante el uso de MeOH: DCM (0,2:0,8). Las fracciones eluidas se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (190 mg, 0,579 mmol, 43,0 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 280 $(M+H)^+$, 1,68 min (tiempo de retención).

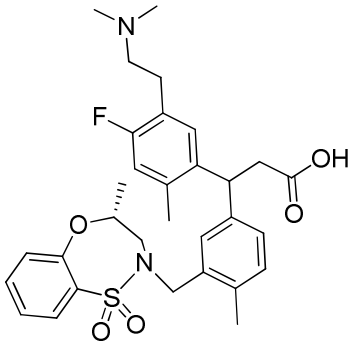
3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (190 mg, 0,429 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (120 mg, 0,429 mmol), TEA (0,179 mL, 1,286 mmol) y agua (2 mL) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y luego se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (21,13 mg, 0,043 mmol) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó hasta

90 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se lavó con agua (30 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante el uso de 5% de MeOH en DCM como eluyente. Las fracciones eluidas se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (120 mg, 0,177 mmol, 41,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 597,05 $(M+H)^+$, 2,28 min (tiempo de retención).

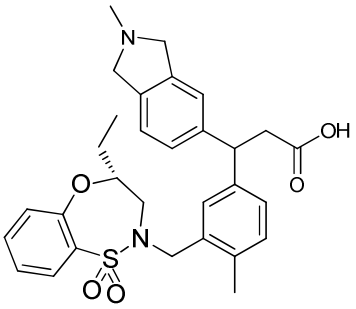
Ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



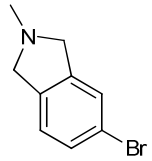
A una solución de 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (120 mg, 0,201 mmol) en EtOH (5 mL) se agregó una solución de 10% de NaOH (5 mL, 0,201 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se agregó a agua helada y se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (15 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (35 mg, 0,061 mmol, 77 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 568,9 $(M+H)^+$, 3,19 min (tiempo de retención).

Ejemplo 172

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoico

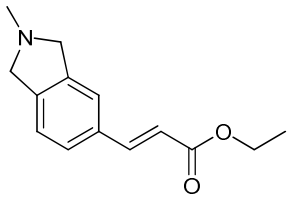


5-Bromo-2-metilisoindolina



A una solución de 5-bromoisoindolina (1,5 g, 7,57 mmol) en ácido fórmico (12 mL) se agregó formaldehído (3 mL, 109 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C en un recipiente de microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con una solución de bicarbonato saturado hasta pH 7 y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y la capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante el uso de 3% de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 5-bromo-2-metilisoindolina (900 mg, 3,75 mmol, 49,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 211,8 $(M+H)^+$, 1,15 min (tiempo de retención).

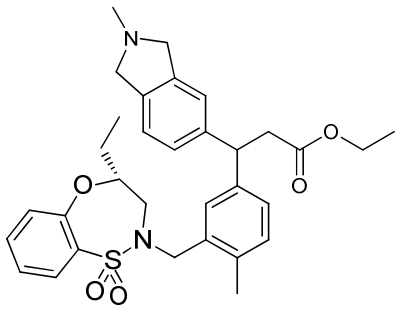
3-(2-metilisoindolin-5-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 5-bromo-2-metilisoindolina (900 mg, 4,24 mmol) en DMF (15 mL) se agregó tri-o-tolilfosfina (387 mg, 1,273 mmol), acrilato de etilo (2124 mg, 21,22 mmol), DIPEA (2,96 mL, 16,97 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min y luego se agregó $Pd(OAc)_2$ (143 mg, 0,637 mmol) en argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA,

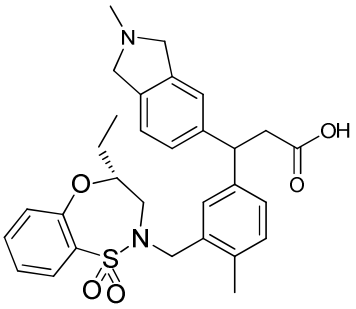
se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (30 mL). El filtrado se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua helada (3 x 40 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante el uso de 3% de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 3-(2-metilisoindolin-5-il)acrilato de (E)-etilo (350 mg, 1,426 mmol, 33,6 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 232 $(M+H)^+$, 1,33 min (tiempo de retención).

3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (692 mg, 1,513 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó 3-(2-metilisoindolin-5-il)acrilato de (E)-etilo (350 mg, 1,513 mmol), TEA (0,633 mL, 4,54 mmol) y agua (5 mL) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y luego se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (74,6 mg, 0,151 mmol) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera (30 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante el uso de 5% de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoato de etilo (170 mg, 0,236 mmol, 15,60 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 563,17 $(M+H)^+$, 3,83 min (tiempo de retención).

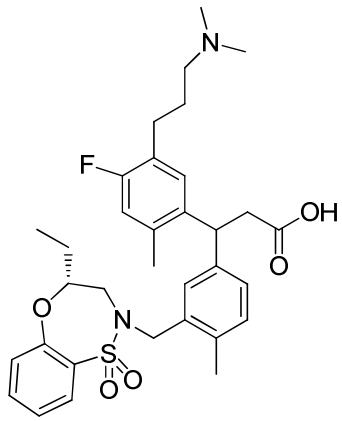
Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoico



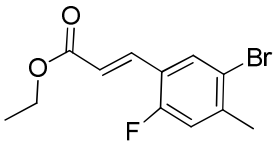
A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoato de etilo (170 mg, 0,302 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó una solución de 10% de NaOH (5 mL, 0,302 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con hielo y se acidificó con HCl 1N hasta pH 2. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto bruto. El residuo bruto se lavó con Et_2O seguido de n-pentano y se secó al vacío para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoico (80 mg, 0,146 mmol, 48,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 534,8 $(M+H)^+$, 3,14 min (tiempo de retención).

Ejemplo 173

Ácido 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

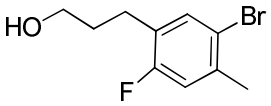


3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)acrilato de (E)-etilo



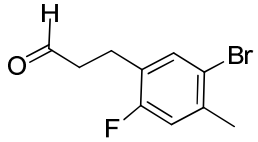
A una suspensión de NaH (0,663 g, 27,6 mmol) en THF (50 mL) se agregó fosfonoacetato de trietilo (4,80 mL, 23,96 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego se agregó una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-metilbenzaldehído (4 g, 18,43 mmol) en THF y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro para proporcionar 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (3 g, 8,42 mmol, 45,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 286,88 $(M+H)^+$, 2,94 min (tiempo de retención).

3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)propan-1-ol



A una solución de 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (4,2 g, 14,63 mmol) en THF (40 mL) se agregó superhidruro (43,9 mL, 43,9 mmol) a 0 °C y se dejó calentar hasta TA. La reacción se agitó durante 16 h luego de lo cual la mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna el uso de 2% de EtOAc en hexanos como eluyente. Las fracciones eluidas se concentraron para proporcionar 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)propan-1-ol (2 g, 8,09 mmol, 55,3 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,38 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,30 (m, 1H).

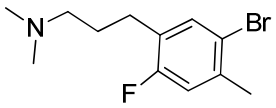
3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)propanal



A una solución de 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)propan-1-ol (2 g, 8,09 mmol) en DCM (20 mL) se agregó peryodinano de Dess-Martin (6,87 g, 16,19 mmol) a 0 °C y la

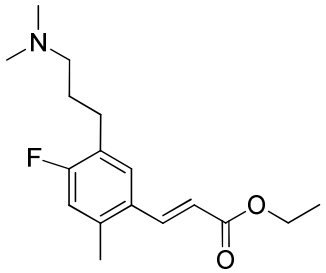
mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM. Se concentró el filtrado para proporcionar el residuo bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de 5% de EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)propanal (800 mg, 3,26 mmol, 40,3 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,80 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetilpropan-1-amina



A una solución de 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)propanal (800 mg, 3,26 mmol) en THF (10 mL) se agregó dimetilamina (3,26 mL, 6,53 mmol) y AcOH (0,037 mL, 0,653 mmol) y se agitó durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó $Na(OAc)_3BH$ (1384 mg, 6,53 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un residuo bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de 80 % de EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetilpropan-1-amina (500 mg, 1,824 mmol, 55,9 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,37 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,32 (m, 9H), 1,72 (m, 2H).

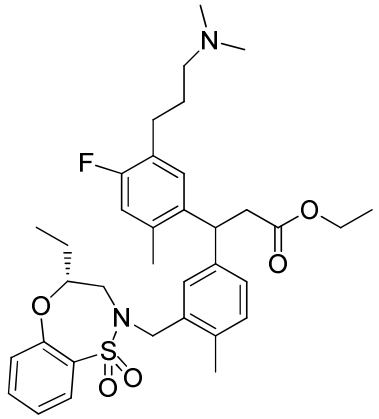
3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 3-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetilpropan-1-amina (550 mg, 2,006 mmol) en DMF (15 mL) se agregó tri-o-tolilfosfina (183 mg, 0,602 mmol),

acrilato de etilo (1004 mg, 10,03 mmol), DIPEA (1,401 mL, 8,02 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min y luego se agregó $Pd(OAc)_2$ (67,6 mg, 0,301 mmol) en argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (30 mL). El filtrado se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua helada (3 x 40 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un residuo bruto. El compuesto bruto se purificó mediante el uso de 3% de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (350 mg, 1,037 mmol, 51,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 294,10 $(M+H)^+$, 1,79 min (tiempo de retención).

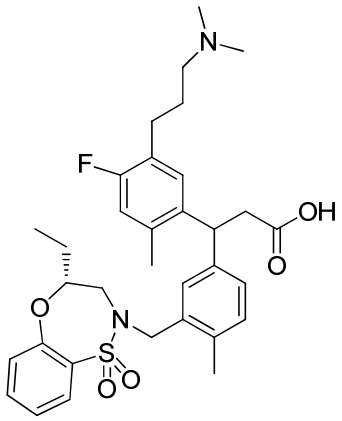
3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (546 mg, 1,193 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (350 mg, 1,193 mmol), TEA (0,499 mL, 3,58 mmol) y agua (5 mL) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y luego se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (58,8 mg, 0,119 mmol) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera (30 mL), la capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante el uso de 5% de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-

etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (210 mg, 0,308 mmol, 25,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 625,12 $(M+H)^+$, 2,47 min (tiempo de retención).

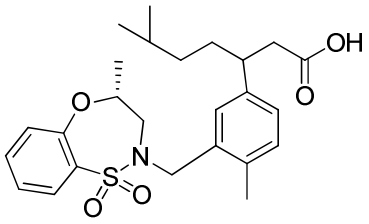
Ácido 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



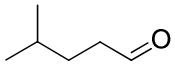
A una solución de 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (210 mg, 0,336 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó 10% de solución de NaOH (13,44 mg, 0,336 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con hielo y se acidificó con una solución HCl 1N hasta pH 2. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo bruto. El residuo bruto se lavó con Et_2O seguido de n-pentano y se secó al vacío para proporcionar ácido 3-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (90 mg, 0,144 mmol, 42,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 596,90 $(M+H)^+$, 3,33 min (tiempo de retención).

Ejemplo 174

Ácido 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoico

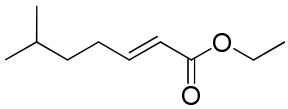


4-metilpentanal



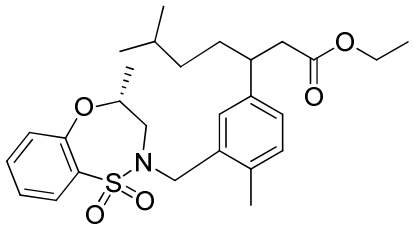
A una solución de 4-metilpentan-1-ol (2 g, 19,57 mmol) en DCM (20 mL) se agregó PCC (10,55 g, 48,9 mmol) en porciones y se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM (50 mL). El filtrado se evaporó al vacío para dar 4-metilpentanal (1,2 g, 11,98 mmol, 61,2 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,70 (s, 1H), 4,00 (t, 1H), 2,42 (t, 2H), 2,30 (t, 1H), 2,20 (t, 1H), 1,52 (m, 3H), 1,45 (m, 3H).

6-metilhept-2-enoato de (E)-etilo



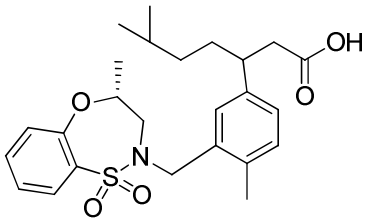
A una suspensión de NaH (0,958 g, 23,96 mmol) en THF (20 mL) se agregó 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (4,03 g, 17,97 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min. Luego una solución de 4-metilpentanal (1,2 g, 11,98 mmol) en THF (20 mL) se agregó a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó. El residuo bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de 10% de EtOAc en hexano para dar 6-metilhept-2-enoato de (E)-etilo (400 mg, 2,350 mmol, 19,61 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,90 (m, 2H), 5,88 (d, 1H), 4,10 (m, 3H), 2,20 (m, 3H), 1,52 (m, 3H), 1,30 (m, 3H), 1,20 (m, 3H).

6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoato de etilo



A una solución de 6-metilhept-2-enoato de (E)-etilo (400 mg, 2,350 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1563 mg, 3,52 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (5 mL) se agregó Et_3N (0,982 mL, 7,05 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (73,8 mg, 0,352 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y se agitó en irradiación de microondas a 150 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de 40% de EtOAc en hexano como solvente para proporcionar 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoato de etilo (150 mg, 0,308 mmol, 13,09 % de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,79 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 7,08 – 7,02 (m, 1H), 4,52 – 4,39 (m, 2H), 3,93 (qdd, J = 7,1, 4,5, 2,7 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 14,1, 10,1 Hz, 1H), 3,66 (dt, J = 16,0, 8,8 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 14,8, 7,0 Hz, 2H), 2,62 (dd, J = 15,1, 6,4 Hz, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,25 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 1,64 – 1,36 (m, 3H), 1,28 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,25 (s, 1H), 1,05 (q, J = 7,3 Hz, 4H), 0,80 – 0,72 (m, 6H)

Ácido 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoico

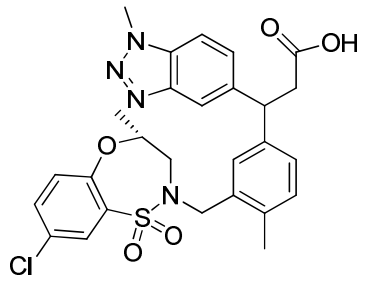


A una solución de 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoato de etilo (150 mg, 0,308 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó NaOH (0,154 mL, 0,308 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h.

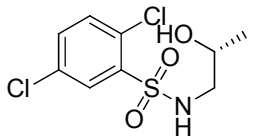
La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se enfrió y acidificó con una solución de HCl 1N hasta pH=3 y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoico (65 mg, 0,138 mmol, 44,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 457,90 $(M+H)^+$, 3,26 min (tiempo de retención).

Ejemplo 175

Ácido 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico

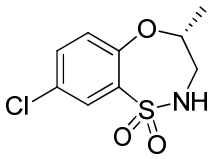


(R)-2,5-Dicloro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida



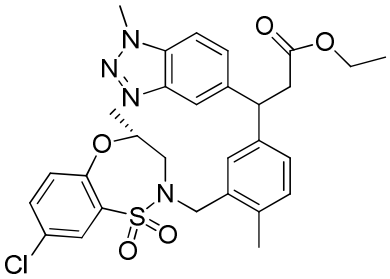
A una solución de (R)-1-aminopropan-2-ol (0,612 g, 8,15 mmol) en THF (20 mL) y agua (5 mL) se agregó K_2CO_3 (1,126 g, 8,15 mmol) y cloruro de 2,5-diclorobenceno-1-sulfonilo (2 g, 8,15 mmol) simultáneamente a 25 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida y se eluyó con Hex/EtOAc (6:4) para proporcionar (R)-2,5-dicloro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida (2 g, 7,04 mmol, 86 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 283 $(M+H)^+$, 3,07 min (tiempo de retención).

1,1-Dióxido de (R)-8-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



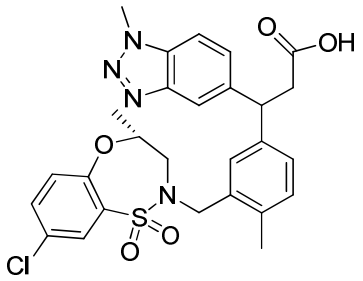
A una solución de (R)-2,5-dicloro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida (2 g, 7,04 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (20 mL) se agregó KOt-Bu (1,580 g, 14,08 mmol) a TA y se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con agua y una solución de HCl 1N y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc: hexano (3:7) para proporcionar 1,1-dióxido de (R)-8-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1,3 g, 5,16 mmol, 73,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 248 $(M+H)^+$, 2,02 min (tiempo de retención).

3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-8-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (421 mg, 1,698 mmol) y 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (500 mg, 1,415 mmol) en THF (10 mL) se agregó trifenilfosfina (445 mg, 1,698 mmol) y DEAD (0,448 mL, 2,83 mmol) a 0 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc: hexano (4:6) para proporcionar 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (300 mg, 0,490 mmol, 34,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 583,2 $(M+H)^+$, 2,86 min (tiempo de retención).

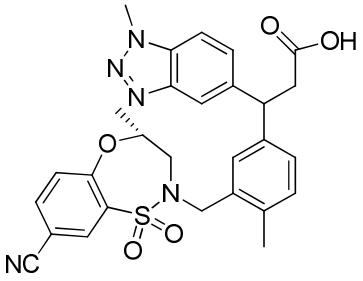
Ácido 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



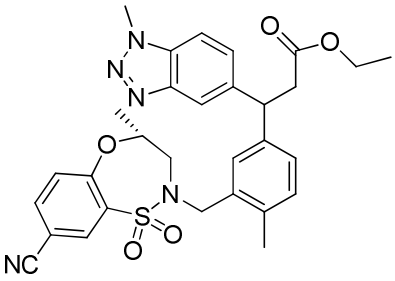
A una solución de 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,257 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó NaOH (0,129 mL, 0,257 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se enfrió y acidificó con una solución de HCl 1N hasta pH 2 y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y secó para ofrecer el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de MeOH: DCM (1:9) como un solvente para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (70 mg, 0,122 mmol, 47,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 555,2 $(M+H)^+$, 2,55 min (tiempo de retención).

Ejemplo 176

Ácido 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico

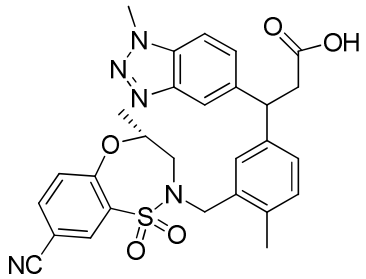


3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo



Una mezcla de 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (500 mg, 0,857 mmol), cianuro de zinc (0,43 g, 0,857 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,647 mL, 4,29 mmol) y xantphos (49,6 mg, 0,086 mmol) en DMF (10 mL) se desgasificó con argón durante 20 min. Luego se agregó $Pd_2(dba)_3$ (79 mg, 0,086 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó en un reactor de microondas a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con salmuera (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc: hexano (5:5) como solvente para proporcionar 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (70 mg, 0,115 mmol, 13,36 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 574,2 $(M+H)^+$, 2,63 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico

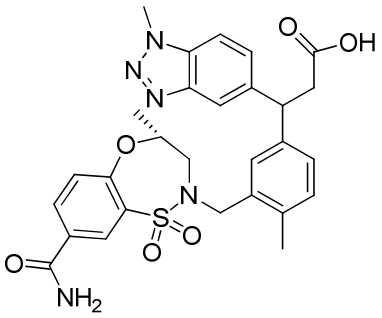


A una solución de 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,261 mmol) en EtOH (3 mL) se agregó NaOH (0,150 mL, 0,300 mmol) a 25 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo se

diluyó con agua helada y se acidificó con una solución de HCl 2N hasta pH 2 y se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó primero por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de MeOH: $CHCl_3$ (0,5:9,5) como solvente y luego por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (12 mg, 0,022 mmol, 8,27 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 545,9 $(M+H)^+$, 2,98 min (tiempo de retención).

Ejemplo 177

Ácido 3-(3-(((R)-8-carbamoil-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



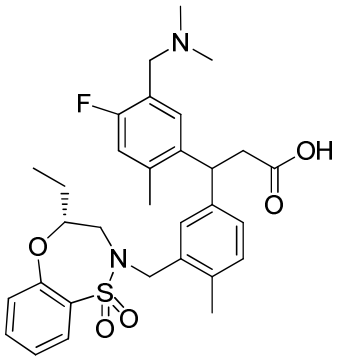
A una solución de 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,261 mmol) en EtOH (3 mL) se agregó NaOH (0,150 mL, 0,300 mmol) a 25 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua helada y se acidificó con una solución de HCl 2N hasta pH 2 y se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de MeOH: $CHCl_3$ (1:9) para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-8-carbamoil-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (35 mg, 0,049 mmol, 18,87 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 563,9 $(M+H)^+$, 2,69 min (tiempo de retención).

El ácido 3-(3-(((R)-8-carbamoil-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-

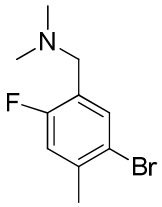
il)propanoico (35 mg, 0,062 mmol) se volvió a purificar en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de MeOH:$CHCl_3$ (1:9) como un solvente para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-8-carbamoil-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (18 mg, 0,031 mmol, 49,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 563,9 $(M+H)^+$, 2,74 min (tiempo de retención).

Ejemplo 178

Ácido 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

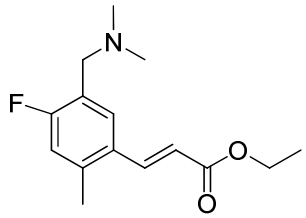


1-(5-Bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetilmetanamina



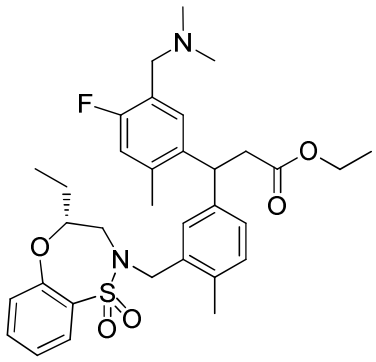
A una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-metilbenzaldehído (1,0 g, 4,61 mmol), dimetilamina (4,61 mL, 9,22 mmol) y AcOH (0,053 mL, 0,922 mmol) en THF (20 mL) se agregó $Na(OAc)_3BH$ (1,953 g, 9,22 mmol) a 5 °C y se agitó a 25 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc: hexano (5:5) como solvente para proporcionar 1-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetilmetanamina (800 mg, 3,09 mmol, 67,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 246,02 $(M+H)^+$, 1,32 min (tiempo de retención).

3-(5-((Dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 1-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-N,N-dimetilmetanamina (800 mg, 3,25 mmol) en DMF (15 mL) se agregó tri-o-tolilfosfina (297 mg, 0,975 mmol), acrilato de etilo (1627 mg, 16,25 mmol) y DIPEA (2,271 mL, 13,00 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min, se agregó $Pd(OAc)_2$ (109 mg, 0,488 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con agua congelada y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (3 x 100 mL), se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc: hexano (5:5) como solvente para proporcionar 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo o(560 mg, 2,111 mmol, 64,9 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,35 (t, 3H).

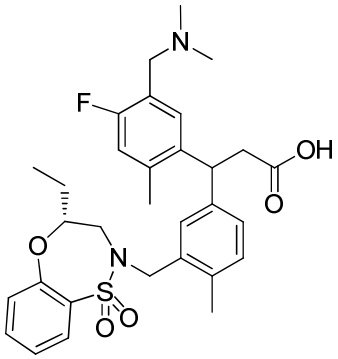
3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (560 mg, 2,111 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (965 mg, 2,111 mmol), TEA (0,883 mL, 6,33 mmol) y agua (5,00 mL). La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min y se agregó $[RhCl(cod)]_2$

(104 mg, 0,211 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de MeOH:DCM (0,3:0,7) como solvente. Las fracciones eluidas se concentraron para proporcionar 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (310 mg, 0,468 mmol, 22,18 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 597,1 $(M+H)^+$, 2,47 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

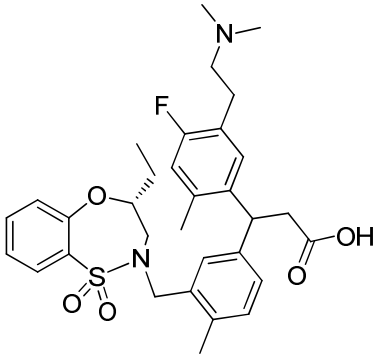


A una solución de 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (310 mg, 0,519 mmol) en EtOH (5 mL) se agregó 10 % de NaOH (20,78 mg, 0,519 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con hielo. La reacción se acidificó con HCl 1N hasta pH 2 y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron para proporcionar un residuo bruto. El residuo obtenido se lavó con n-penatano, se filtró y secó al vacío para proporcionar ácido 3-(5-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (150 mg, 0,255 mmol, 49,0 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 569,28 $(M+H)^+$, 2,03 min (tiempo de retención).

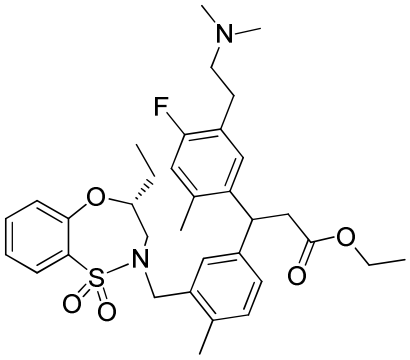
Ejemplo 179

Ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-

dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

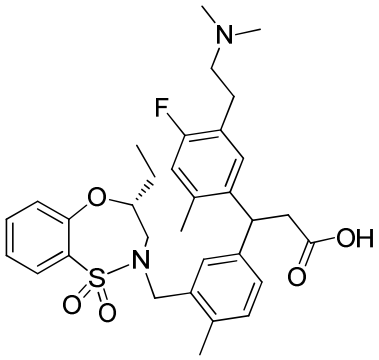


3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (278 mg, 0,609 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (170 mg, 0,609 mmol), TEA (0,085 mL, 0,609 mmol) y agua (2 mL) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y luego se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (300 mg, 0,609 mmol) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se pasó a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante el uso de 5% de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,160 mmol, 26,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 611,15 $(M+H)^+$, 2,32 min (tiempo de retención).

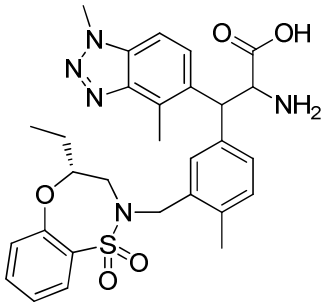
Ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



A una solución de 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,164 mmol) en EtOH (5 mL) se agregó una solución de NaOH al 10% (5 mL, 0,164 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con hielo, se acidificó con una solución de HCl 1N hasta pH=2 y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (55 mg, 0,093 mmol, 56,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 583,21 $(M+H)^+$, 2,06 min (tiempo de retención).

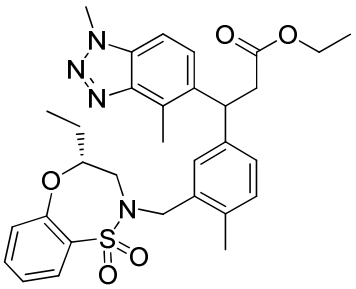
Ejemplo 180

Ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



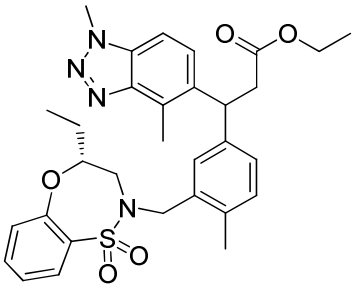
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-

2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (500 mg, 2,039 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (932 mg, 2,039 mmol), TEA (0,852 mL, 6,12 mmol) y agua (5 mL) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y luego se agregó $[RhCl(cod)]_2$ (101 mg, 0,204 mmol) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 30 °C, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el residuo bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna el uso de 50% de EtOAc en hexanos como eluyente. Las fracciones eluídas se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (500 mg, 0,815 mmol, 40,0 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 577,40 $(M+H)^+$, 2,97 min (tiempo de retención).

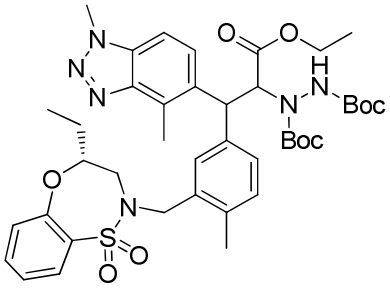
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-

dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (500 mg, 0,867 mmol) en THF (15 mL) se agregó LiHMDS (2,167 mL, 2,167 mmol) a -78 °C y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Luego se agregó diaceno-1,2-dicarboxilato de (E)-di-terc-butilo (399 mg, 1,734 mmol) y se agitó durante 1 h a -78°C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y se lavó con una solución de salmuera (50 mL). La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de 1% de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (280 mg, 0,239 mmol, 27,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 577,39 $(M+H)^+$, 2,71 min (tiempo de retención).

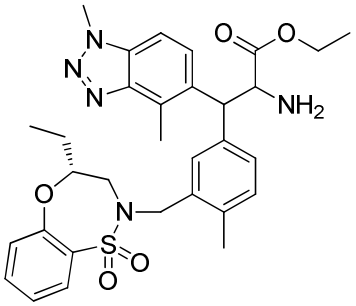
1-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-etoxi-1-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-oxopropan-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (280 mg, 0,486 mmol) en THF (15 mL) se agregó LiHMDS (1,457 mL, 1,457 mmol) a 25 °C y se agitó durante 1 h. A la misma temperatura se agregó diaceno-1,2-dicarboxilato de (E)-di-terc-butilo (224 mg, 0,971 mmol) y se agitó durante 1 h a -78 °C y luego se dejó calentar hasta 25 °C. La reacción se agitó durante 48 h a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el residuo bruto 1-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-etoxi-1-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-oxopropan-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (200 mg, 0,151

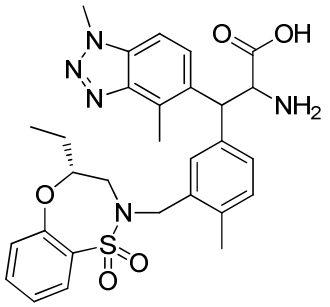
mmol, 31,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 807,15 $(M+H)^+$, 2,95 min (tiempo de retención).

2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 1-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-etoxi-1-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-oxopropan-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (200 mg, 0,248 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0,5 mL, 6,49 mmol) y se agitó durante 2 h, luego el solvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se volvió a disolver en MeOH (1,000 mL) y níquel de Raney (10 mg, 0,248 mmol) se agregó lentamente en una atmósfera de nitrógeno. El matraz se llenó con gas de hidrógeno (presión de globo) y el matraz se sumergió en un baño de sonicador de ultrasonido y se sometió a ultrasonido durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se filtró luego a través de celite y se lavó con MeOH (5 mL). El filtrado se evaporó y el solvente al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con 10% de Na_2CO_3 ac. (2 x10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó el solvente al vacío. El residuo bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de 1% de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (130 mg, 0,174 mmol, 70,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 592,44 $(M+H)^+$, 2,05 min (tiempo de retención).

Ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



Experimento 1:

A una solución de 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (130 mg, 0,220 mmol) en EtOH (3 mL) se agregó NaOH (2 mL, 4,00 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h. Luego la reacción se diluyó con una solución de HCl 1N (hasta pH 4) y el sólido obtenido se filtró y secó bien para proporcionar ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico bruto.

Experimento 2:

A una solución de 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (75 mg, 0,127 mmol) en EtOH (3 mL) se agregó NaOH (2 mL, 4,00 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se neutralizó con una solución de HCl 1N. El sólido precipitado se filtró y el sólido se secó al vacío para proporcionar ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico bruto.

Los productos brutos precedentes se combinaron y purificaron en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de MeOH en DCM para proporcionar ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico puro (50 mg, 0,076 mmol, 34,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 564,35 $(M+H)^+$, 1,85 min (tiempo de retención).

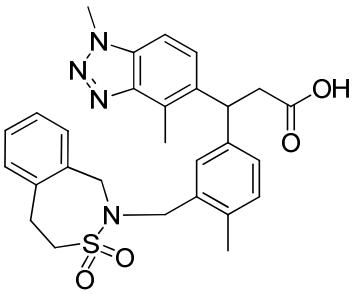
Purificación final:

A una mezcla de ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-

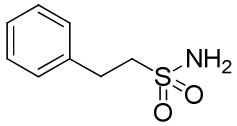
(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (50 mg, 0,089 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (8,20 µL, 0,106 mmol) a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (40 mg, 0,058 mmol, 65,5 % de rendimiento) LC-MS *m/z* 564 $(M+H)^+$, 3,95 min (tiempo de retención).

Ejemplo 181

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

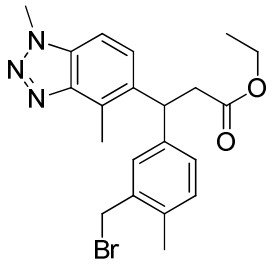


2-feniletanosulfonamida



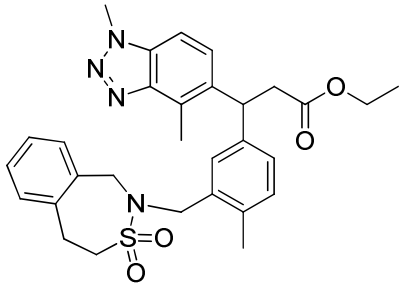
A una solución de cloruro de 2-feniletanosulfonilo (900 mg, 4,40 mmol) en THF (30 mL) se enfrió hasta -20 °C antes de agregarse a una solución de NH_4OH (3,42 mL, 21,99 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La reacción se extrajo con EtOAc (50 mL), se secó y concentró para proporcionar 2-feniletanosulfonamida (670 mg, 2,63 mmol, 59,7 % de rendimiento) que se usó sin purificación. LC-MS *m/z* 203,1 $(M+NH_4)^+$, 1,41 min (tiempo de retención).

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



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (2,4 g, 6,53 mmol) en DCM (30 mL) se agregó PBr3 (0,924 mL, 9,80 mmol) en DCM (30 mL) lentamente en nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se vertió en 20 mL de agua helada. La mezcla se extrajo con 20 mL de EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturada, salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para proporcionar 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo bruto (1,1 g, 2,388 mmol, 36,6 % de rendimiento) que se obtuvo sin purificación adicional. LC-MS *m/z* 430 $(M+H)^+$, 1,80 min (tiempo de retención).

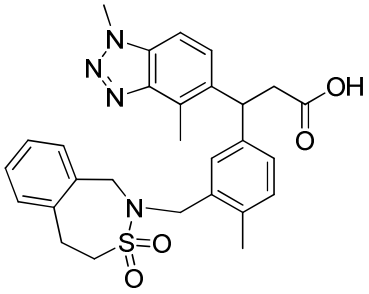
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 3,3-dióxido de 1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d][1,2]tiazepina (40 mg, 0,203 mmol) en CH_3CN (1 mL) se agregó 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (87 mg, 0,203 mmol) y K_2CO_3 (33,6 mg, 0,243 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con 10 mL de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO, se filtraron y concentraron para proporcionar el 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo bruto (120 mg, 0,194 mmol, 95 % de rendimiento) que se obtuvo sin purificación adicional. LC-MS *m/z*

547 $(M+H)^+$, 1,84 min (tiempo de retención).

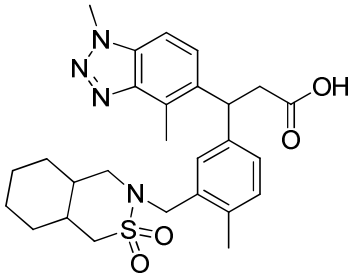
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;



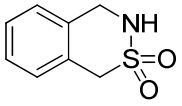
A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (120 mg, 0,220 mmol) en THF (2 mL) se agregó una solución de NaOH (10,54 mg, 0,263 mmol) en agua (1 mL). Se agitó a 15 °C durante 24 h. La mezcla se agregó a una solución de HCl en agua hasta que el pH fuera menor que 6. El producto obtenido se filtró para proporcionar ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (100 mg, 0,178 mmol, 81 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 519 $(M+H)^+$, 1,62 min (tiempo de retención).

Ejemplo 182

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dióxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

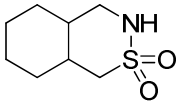


2,2-dióxido de 3,4-dihidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina



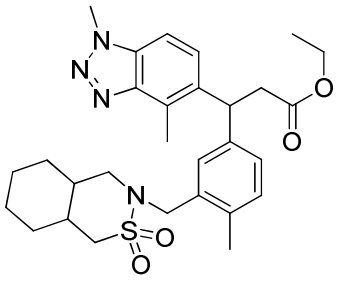
A una solución de fenilmetanosulfonamida (2,63 g, 15,36 mmol) en ácido metanosulfónico (4 mL, 61,6 mmol) y AcOH (0,6 mL, 10,48 mmol) se agregó una solución de 1,3,5-trioxane (0,461 g, 5,12 mmol) en TFA (1 mL, 12,98 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se agregó agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol, 100:1) para proporcionar 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina (2,6 g, 13,41 mmol, 87 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 184 $(M+H)^+$, 1,01 min (tiempo de retención).

2,2-dióxido de octahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina



A una solución de 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina (1 g, 5,46 mmol) en AcOH (100 mL) se agregó 10% de Pd/C (0,581 g, 0,546 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C, en hidrógeno a 70 MPa durante 8 h. La reacción se filtró y concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2,2-dióxido de octahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina (400 mg, 2,113 mmol, 38,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 190 $(M+H)^+$, 1,47 min (tiempo de retención).

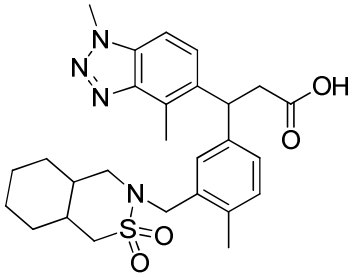
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dióxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 2,2-dióxido de octahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina (100 mg, 0,528 mmol) en DMF (3 mL) se agregó 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (227 mg, 0,528 mmol) y 60% de NaH (25,4 mg, 0,634 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se agregó a agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3) para proporcionar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-

(3-((2,2-dióxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (280 mg, 0,187 mmol, 35,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 539 $(M+H)^+$, 1,94 min (tiempo de retención).

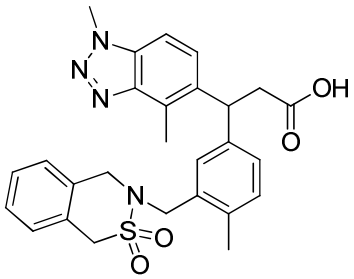
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dióxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dióxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (280 mg, 0,520 mmol) en THF (2 mL) se agregó una solución de NaOH (24,95 mg, 0,624 mmol) en agua (1 mL). Se agitó a 15 °C durante 24 h. Los solventes se retiraron a presión reducida y los residuos se ajustaron hasta pH 6 con HCl 2N. La mezcla se filtró y el precipitado se recogió y secó para proporcionar ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dióxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (70 mg, 0,134 mmol, 25,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 511 $(M+H)^+$, 1,64 min (tiempo de retención).

Ejemplo 183

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dióxido-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

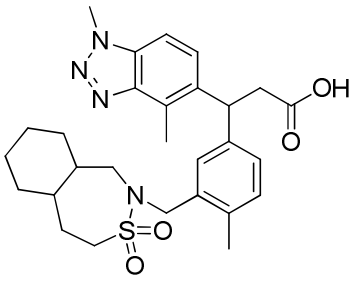


A una solución de 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-1H-benzo[d][1,2]tiazina (20 mg, 0,109 mmol) en THF (2 mL) se agregó NaH (5,24 mg, 0,218 mmol) en nitrógeno y se agitó

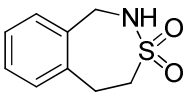
durante 1 h. A la mezcla se agregó 3-(3-(borilmetil)-4-metilfenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (39,7 mg, 0,109 mmol) y se agitó a 15 °C durante 24 h. Se agregó HCl a la mezcla hasta que el pH fuera menor que 6. La solución se filtró y el producto obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dióxido-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (13 mg, 0,026 mmol, 23,60 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 505 $(M+H)^+$, 1,60 min (tiempo de retención).

Ejemplo 184

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxidooctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

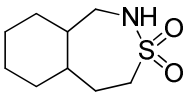


3,3-dióxido de 1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d][1,2]tiazepina



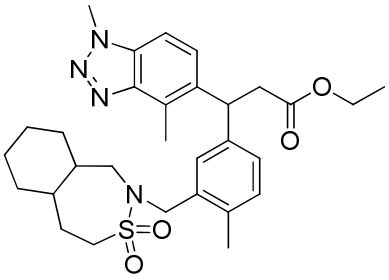
A una solución de 2-feniletanosulfonamida (540 mg, 2,92 mmol) en ácido metanosulfónico (20 mL, 308 mmol) y AcOH (3 mL, 52,4 mmol) se agregó una solución de 1,3,5-trioxane (87 mg, 0,971 mmol) en TFA (5 mL, 64,9 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se agregó agua y la solución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol 100:1) para proporcionar 3,3-dióxido de 1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d][1,2]tiazepina (270 mg, 1,251 mmol, 42,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 198 $(M+H)^+$, 1,43 min (tiempo de retención).

3,3-Dióxido de decahidrobenzo[d][1,2]tiazepina



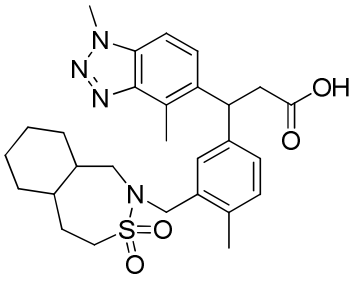
A una solución de 3,3-dióxido de 1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d][1,2]tiazepina (160 mg, 0,811 mmol) en AcOH (10 mL) se agregó 10% de Pd/C (86 mg, 0,081 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C, bajo hidrógeno a 70 MPa durante 24 h. La reacción se filtró y concentró para proporcionar 3,3-dióxido de decahidrobenzo[d][1,2]tiazepina (150 mg, 0,738 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS m/z 204 $(M+H)^+$, 1,57 min (tiempo de retención).

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxidooctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 3,3-dióxido de decahidrobenzo[d][1,2]tiazepina (60 mg, 0,295 mmol) en DMF (3 mL) se agregó 3-(3-(bromometil)-4-metilfenil)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (127 mg, 0,295 mmol) y 60% de NaH (8,50 mg, 0,354 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se agregó a agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3) para proporcionar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxidooctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (150 mg, 0,065 mmol, 22,16 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 553 $(M+H)^+$, 1,39 min (tiempo de retención).

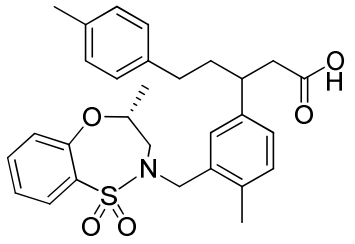
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxidooctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



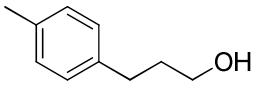
A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxidooctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (150 mg, 0,271 mmol) en THF (2 mL) se agregó una solución de NaOH (13,03 mg, 0,326 mmol) en agua (1 mL) y se agitó a 15 °C durante 24 h. Los solventes se retiraron y el residuo se ajustó hasta pH=6 con HCl 2N. La mezcla se filtró y el precipitado se recogió y secó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxidooctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (15 mg, 0,028 mmol, 10,20 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 525 $(M+H)^+$, 1,67 min (tiempo de retención).

Ejemplo 185

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoico



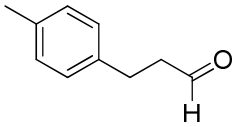
3-(p-tolil)propan-1-ol



A una solución de ácido 3-(p-tolil)propanoico (5 g, 30,5 mmol) en THF (50 mL) se agregó LAH 2M en THF (30 mL, 30,5 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_4saturado, se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se purificó en cromatografía en

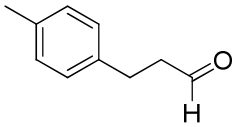
columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (20 : 80) para proporcionar 3-(p-tolil)propan-1-ol (4,1 g, 26,1 mmol, 86 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,1 (s, 4H), 4,40 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,65 (m, 2H).

3-(p-tolil)propanal



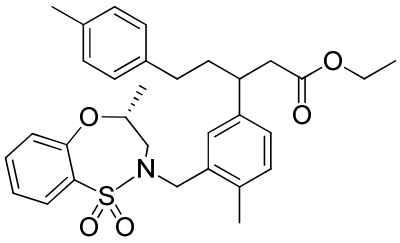
A una solución de 3-(p-tolil)propan-1-ol (4,1 g, 27,3 mmol) en DCM (50 mL) se agregó PCC (8,82 g, 40,9 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó a alto vacío para dar 3-(p-tolil)propanal (3,5 g, 23,62 mmol, 87 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,75 (s, 1H), 7,16 (s, 4H), 2,84-2,61 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).

5-(p-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo



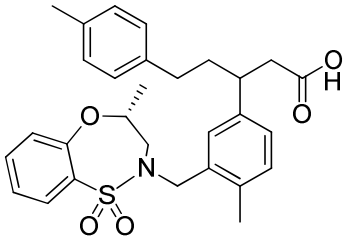
A una solución de NaH (1,133 g, 47,2 mmol) en THF (40 mL) se agregó fosfonoacetato de trietilo (7,18 mL, 23,62 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 30 min. Luego se agregó 3-(p-tolil)propanal (3,5 g, 23,62 mmol) gota a gota a 0 °C se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron a alto vacío para dar el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de 3% de EtOAc en hexano para proporcionar 5-(p-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo (3 g, 13,08 mmol, 55,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 219 $(M+H)^+$, 2,71 min (tiempo de retención).

3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoato de etilo



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1 g, 2,255 mmol) y 5-(p-tolil)pent-2-enoato de (E)-etilo (0,492 g, 2,255 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 mL) y agua (8 mL) se agregó Et_3N (0,228 g, 2,255 mmol, 0,314 mL) y se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Luego, se agregó $[Rh(COD)]_2$ (1,112 g, 2,255 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de 80% de EtOAc en hexano para dar el compuesto bruto. El residuo bruto se purificó nuevamente por cromatografía en columna mediante el uso de 30% de EtOAc en hexano para proporcionar 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoato de etilo (600 mg, 1,094 mmol, 48,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 536,03 $(M+H)^+$, 3,22 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoico

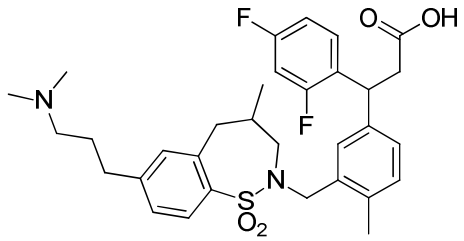


A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoato de etilo (600 mg, 1,120 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó 10% de NaOH (20 mL, 1,120 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar hasta TA durante 6 h. El solvente se evaporó a alto vacío, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo bruto

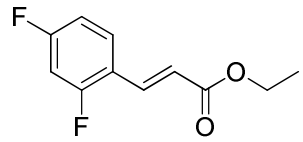
se lavó con Et_2O y hexano para dar ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoico (66 mg, 0,127 mmol, 11,38 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 508,11 $(M+H)^+$, 2,86 min (tiempo de retención).

Ejemplo 186

Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

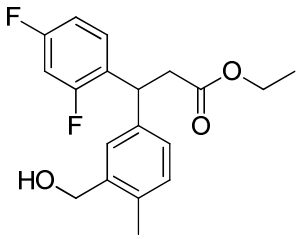


3-(2,4-Difluorofenil)acrilato de (E)-etilo



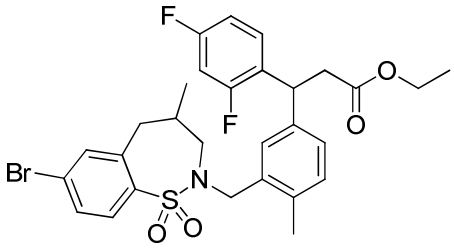
A una solución de NaH (1,689 g, 70,4 mmol) en THF (100 mL) se agregó fosfonoacetato de trietilo (10,56 mL, 52,8 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 min. Luego se agregó 2,4-difluorobenzaldehído (5g, 35,2 mmol) a 0 °C gota a gota y la mezcla de reacción se dejó agitar hasta TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó el solvente al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 3-(2,4-difluorofenil)acrilato de (E)-etilo (5 g, 23,51 mmol, 66,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 212,94 $(M+H)^+$, 2,58 min (tiempo de retención).

3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)acrilato de (E)-etilo (1 g, 4,71 mmol) y (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (1,169 g, 4,71 mmol) en mezcla de 1,4-dioxano (10 mL) y agua (8 mL) se agregó TEA (0,477 g, 4,71 mmol, 0,657 mL) y se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Después se agregó $Rh_2(OAc)_4$ (2,083 g, 4,71 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando 15% de EtOAc en hexano para dar 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1 g, 2,96 mmol, 62,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 316,94 $(M\text{-}OH)^+$ 2,48 min (tiempo de retención).

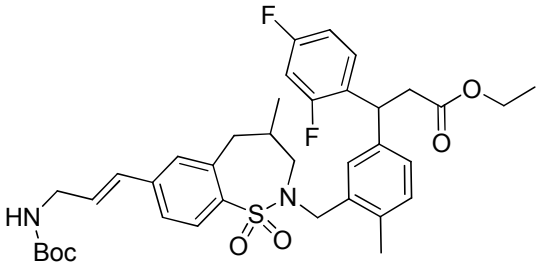
3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1 g, 2,99 mmol) y 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (800 mg, 1,319 mmol, 44,1 % de rendimiento) se agregó DEAD (0,947 mL, 5,98 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar hasta TA durante 1 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc: hexano (1:9) como el sistema de solvente para proporcionar 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-

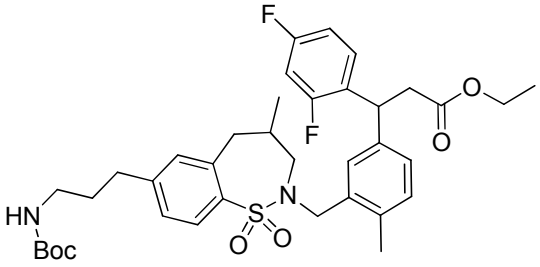
dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (800 mg, 1,319 mmol, 44,1 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,83 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (t. 1H), 6,75 (t, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,55 (m, 3H), 3,05 (d, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,30 (d, 3H), 2,00 (bs, 1H), 1,40 (t, 1H), 1,15 (t, 3H), 0,9 (m, 3H).

3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de (E)-etilo



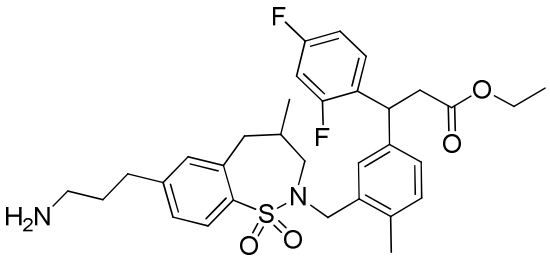
Una solución de 3-(3-((7-bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,165 mmol), alilcarbamato de terc-butilo (78 mg, 0,495 mmol) y tri-o-tolilfosfina (15,05 mg, 0,049 mmol) y DIPEA (0,115 mL, 0,660 mmol) en DMF (2 mL) se desgasificó con argón durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (7,40 mg, 0,033 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc: hexano (2:8) como solvente para proporcionar 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de (E)-etilo (50 mg, 0,065 mmol, 39,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 583 $(M-100)^+$ 4,46 min (tiempo de retención).

3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de (E)-etilo (700 mg, 1,025 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó Pd/C (30 mg, 0,282 mmol) y se agitó a atmósfera de hidrógeno (presión de globo) a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de 20 % de EtOAc en hexano para proporcionar 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (300 mg, 0,382 mmol, 74,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 584 $(M-100)^+$ 4,36 min (tiempo de retención).

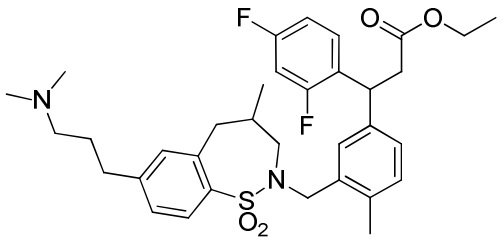
3-(3-((7-(3-aminopropil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (550 mg, 0,803 mmol) en 1,4 dioxano (15 mL), se agregó HCl en 1,4 dioxano (20 mL, 0,803 mmol) gota a gota en una condición helada y la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con $NaHCO_3$ se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 3-(3-((7-(3-aminopropil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-

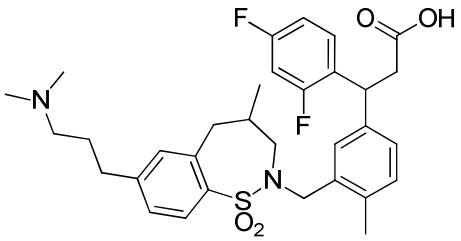
metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo bruto (300 mg, 0,251 mmol, 31,2 %) que se llevó al siguiente paso bruto. LC-MS *m/z* 585,24 $(M+H)^+$ 3,61 min (tiempo de retención).

3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(3-((7-(3-aminopropil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (300 mg, 0,513 mmol) en DCM (30 mL) se agregó acetaldehído (22,60 mg, 0,513 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (109 mg, 0,513 mmol) a 0 °C seguido de la adición de AcOH (0,029 mL, 0,513 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo bruto (200 mg, 0,240 mmol, 46,8 % de rendimiento) que se llevó a cabo sin purificación. LC-MS *m/z* 613,5 $(M+H)^+$ 2,97 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

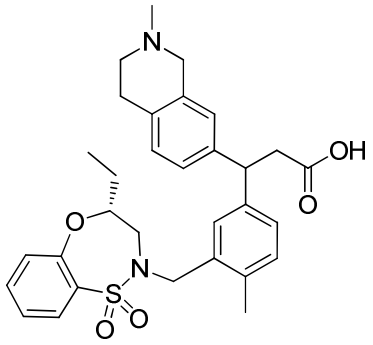


A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (200 mg, 0,326 mmol) en EtOH (25 mL) se agregó 10% de NaOH (25 mL, 0,326 mmol) a 0 °C

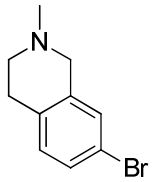
y la mezcla de reacción se dejó agitar hasta TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de MeOH: DCM (2:98). El producto obtenido se lavó con Et_2O para proporcionar ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (56 mg, 0,095 mmol, 29,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 585,3 $(M+H)^+$ 2,07 min (tiempo de retención).

Ejemplo 187

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoico



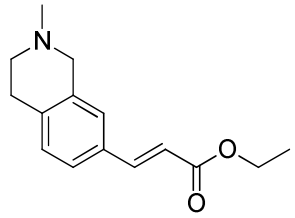
7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



A una solución de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1 g, 4,72 mmol) en ácido fórmico (10 mL, 261 mmol) se agregó formaldehído (2 mL, 72,6 mmol) (37%). La reacción se agitó a 150 °C durante 15 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con NaHCO3 y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina bruta (900 mg, 3,88 mmol, 82 % de

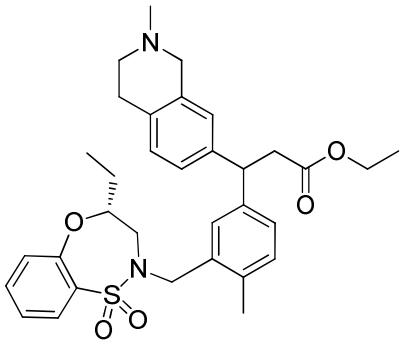
rendimiento). LC-MS *m/z* 227,9 $(M+H)^+$ 3,63 min (tiempo de retención).

3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acrilato de (E)-etilo



Una solución de 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (900 mg, 3,98 mmol), acrilato de etilo (2,365 mL, 3,98 mmol), tri-o-tolilfosfina (363 mg, 1,194 mmol) y DIPEA (2,086 mL, 11,94 mmol) en DMF (15 mL) se desgasificó con argón durante 10 min. Luego se agregó $Pd(OAc)_2$ (179 mg, 0,796 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua extraída con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el residuo bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de 15 % de EtOAc en hexano para dar 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,489 mmol, 37,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 246 $(M+H)^+$ 3,59 min (tiempo de retención).

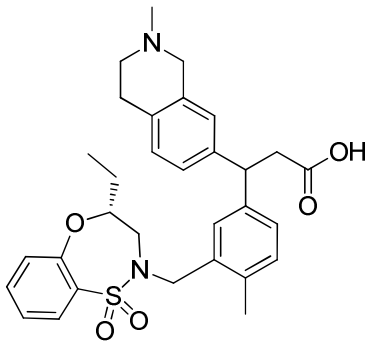
3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,631 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (746 mg, 1,631 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (15 mL) y agua (15,00 mL) se agregó TEA (165 mg, 1,631 mmol, 0,227 mL) y se desgasificó con nitrógeno durante 10 min, seguido de la adición de

$Rh_2(OAc)_4$ (721 mg, 1,631 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua extraída con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el residuo bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de MeOH: DCM (2:98). El producto obtenido se lavó con Et_2O para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,347 mmol, 21,27 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 577,8 $(M+H)^+$ 4,07 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoico

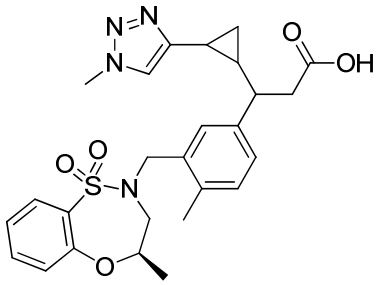


A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,347 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó 10% de NaOH (35 mL, 0,347 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó, se enfrió hasta 0 °C, se neutralizó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se redujo al vacío para proporcionar un sólido blanco bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de MeOH: DCM (2:98). El producto obtenido se lavó con Et_2O para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoico (69 mg, 0,123 mmol, 35,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 549,23 $(M+H)^+$ 1,90 min (tiempo de retención).

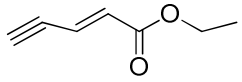
Ejemplo 188

Ácido 3-(2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-

dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

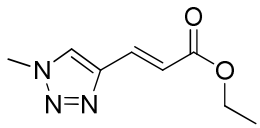


Pent-2-en-4-inoato de (E)-etilo



A una solución de prop-2-in-1-ol (50 g, 892 mmol) en DCM (2L) y sulfóxido de dimetilo (DMSO) (500 mL) se agregó 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (1243 g, 3567 mmol), ácido benzoico (436 g, 3567 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (908 g, 2140 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 h. El residuo bruto se diluyó con solución saturada de bicarbonato y se agitó durante 30 min. Se agregó Et_2O (800 mL) y la solución se filtró. El filtrado se extrajo con Et_2O (1000 mLX2) se lavó con solución de salmuera (500 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida) usando 3 % de EtOAc en hexano para proporcionar pent-2-en-4-inoato de (E)-etilo (25 g, 201 mmol, 22,58 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,72 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 4,22 (q, 2H), 3,32 (d, 1H), 1,30 (t, 3H).

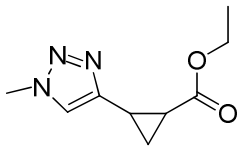
3-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de pent-2-en-4-inoato de (E)-etilo (25 g, 201 mmol) en agua (200 mL), se agregó NaN_3 (13,09 g, 201 mmol), yoduro de cobre(I) (0,384 g, 2,014 mmol) y MeI (12,59 mL, 201 mmol) y se agitó a 70 °C durante 16 h. El residuo bruto se diluyó con solución saturada de bicarbonato y se agitó durante 30 min, luego se agregó Et_2O (30 mL) y se filtró. El filtrado se extrajo con Et_2O (2 x 30 mL), se lavó con solución de salmuera (10 mL) y se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó el solvente. El residuo

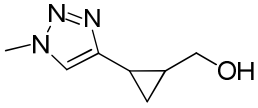
bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de 25 % de EtOAc en hexano para proporcionar 3-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)acrilato de (E)-etilo (14 g, 74,9 mmol, 37,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 182,05 $(M+H)^+$ 1,50 min (tiempo de retención).

2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropanocarboxilato de etilo



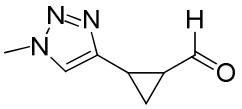
A una suspensión de NaH (0,795 g, 33,1 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (70 mL) se agregó en porciones yoduro de trimetilsulfoxinio (7,29 g, 33,1 mmol) a TA durante 30 min y se mantuvo hasta que se obtuvo una solución transparente. Luego, se agregó 3-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)acrilato de (Z)-etilo (5 g, 27,6 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (20 mL) gota a gota a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. El producto bruto se vertió en agua con hielo molido y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua helada (2 x 100 mL), salmuera (50 mL) y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de 50 % de EtOAc en hexano para proporcionar 2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (2 g, 10,24 mmol, 37,1 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,35 (s, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,30 (t, 3H)

(2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropil)metanol



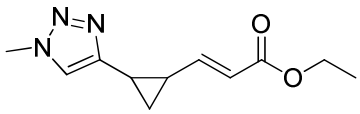
A una solución de 2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (500 mg, 2,56 mmol) en THF (25 mL) se agregó LAH (146 mg, 3,84 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar hasta TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_4 saturado y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para proporcionar (2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropil) MeOH (400 mg, 2,041 mmol, 80 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 154 $(M+H)^+$ 1,04 min (tiempo de retención).

2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropanocarbaldehído



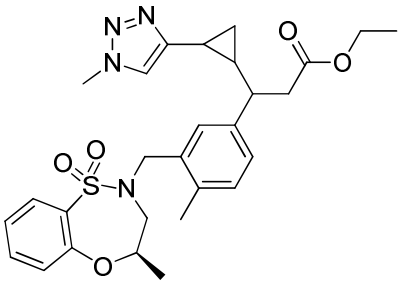
A una solución de (2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropil)metanol (400 mg, 2,61 mmol) en DCM (30 mL) se agregó dióxido de manganeso (681 mg, 7,83 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de MeOH:DCM (2:98). El producto obtenido se lavó con Et_2O para proporcionar 2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropanocarbaldehído (300 mg, 1,692 mmol, 64,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 152 $(M+H)^+$ 1,74 min (tiempo de retención).

3-(2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropil)acrilato de (E)-etilo



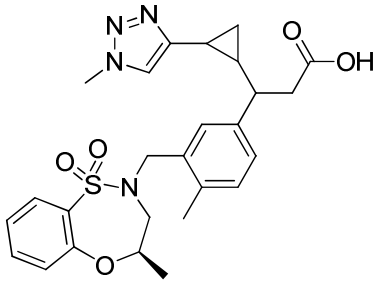
A una solución de NaH (95 mg, 3,97 mmol) en THF (30 mL) se agregó fosfonoacetato de trietilo (0,596 mL, 2,98 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min y a 0 °C. Después se agregó 2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropanocarbaldehído (300 mg, 1,985 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó agitar hasta TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de MeOH: DCM (2:98). El producto obtenido se lavó con Et_2O para proporcionar 3-(2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropil)acrilato de (E)-etilo (250 mg, 0,938 mmol, 47,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 221,9 $(M+H)^+$ 3,07 min (tiempo de retención).

3-(2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropil)acrilato de (E)-etilo (250 mg, 1,130 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (501 mg, 1,130 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 mL) y agua (8 mL) se agregó TEA (343 mg, 3,39 mmol, 0,472 mL) y se desgasificó con nitrógeno durante 10 min, seguido de la adición $[RhCl(cod)]_2$ (49,9 mg, 0,113 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua extraída con EtOAc (2X), se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de MeOH: DCM (2:98). El producto obtenido se lavó con Et_2O para proporcionar 3-(2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (400 mg, 0,674 mmol, 59,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 538,8 $(M+H)^+$ 3,76 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

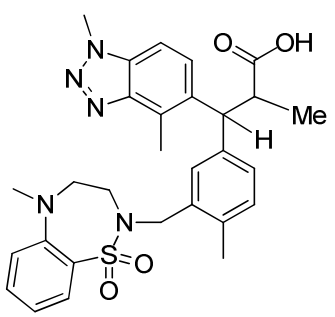


A una solución de 3-(2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de etilo (400 mg, 0,743 mmol) en EtOH (30 mL) se agregó 10% de NaOH (10 mL, 0,743 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió hasta 0 °C, se neutralizó con HCl 1N y se extrajo

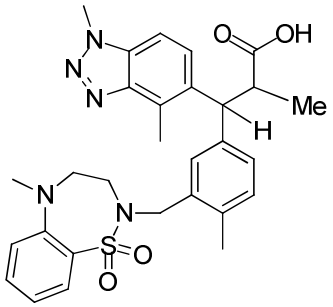
con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se redujo al vacío para proporcionar el producto bruto. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (60 mg, 0,116 mmol). LC-MS *m/z* 511 $(M+H)^+$ 2,97 min (tiempo de retención).

Ejemplo 189

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (isómero M1) (isómero N1)

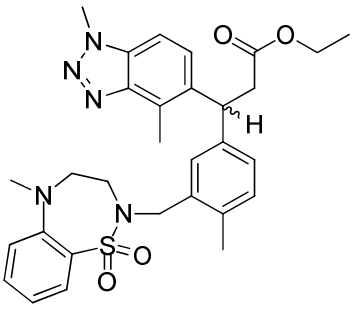


isomer M1



isomer N1

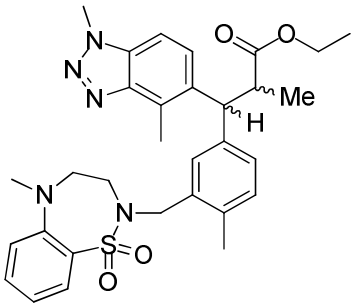
3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-etilo



3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1 g, 2,72 mmol), y 1,1-dióxido de 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina (0,693 g, 3,27 mmol), se disolvieron en THF (20 mL) y luego se agregó tributilfosfina (1,360 mL, 5,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó 5

min y luego se agregó ADDP (1,373 g, 5,44 mmol). Esto se agitó luego durante 10 min y luego se calentó hasta 23 °C y se agitó durante 2 h 30 min para proporcionar una suspensión marrón. El producto bruto se purificó en un cartucho de sílice (120 g) mediante el uso de un combiflash companion, con elución a 85 mL/min y la ejecución de un gradiente de 0-70% de EtOAc/hexano durante 50 min. Las fracciones con producto se combinaron y el solvente se retiró a presión reducida para dar un sólido blancuzco (927 mg, 60,6 %). LC-MS *m/z* 562,2 $(M + H)^+$, 1,17 (tiempo de retención).

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo



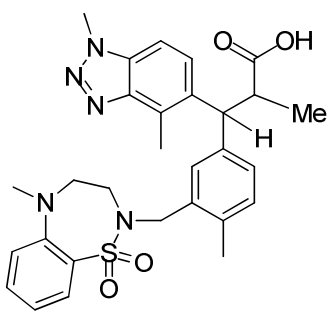
Se agregó n-BuLi 2M (1,100 mL, 2,200 mmol) a una solución enfriada con un baño de acetona y hielo seco de diisopropilamina (0,381 mL, 2,67 mmol) en THF (2 mL). La solución transparente se agitó a la temperatura del baño de acetona y hielo seco durante 10 min y luego se calentó en un baño de agua helada y se agitó durante 10 min para proporcionar 0,63 M de LDA.

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-etilo (179 mg, 0,319 mmol disuelto en THF (2 mL) se agregó gota a gota en unos pocos minutos a una solución de un baño de acetona y hielo seco enfriada 0,63M LDA (658 µl, 0,414 mmol diluida con THF (2 mL). La solución color vino tinto se agitó con acetona y hielo seco y se enfrió durante 45 min y se agitó MeI (100 µl, 1,593 mmol en una porción y el color vino tinto se volvió amarillo claro. La reacción se mantuvo bajo Ar, se agitó con acetona y hielo seco y se enfrió durante 45 min y la LCMS de una porción de esta solución indico que no había material de partida, principalmente producto (m/e = 576) y una cantidad menor (~ 10% respecto del producto deseado) del dialquilo (m/z = 590). El residuo se diluyó con EtOAc (75 mL) y agua (25 mL). La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (25 mL) y el EtOAc combinado se lavó con NaCl acuoso saturado (25 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar 182 mg de 3-(1,4-dimetil-1H-

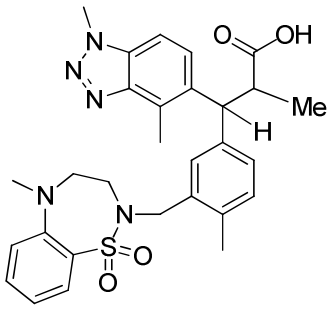
benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo como una espuma marrón.

El producto bruto se disolvió en CH_3CN (5 mL), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 µm y se purificó en una HPLC Gilson (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparativa), con elución a 20 mL/min con una ejecución de gradiente lineal de 20% de CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) a 95% de CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) durante 10 min. Las fracciones de pico principal se agruparon y concentraron para proporcionar una espuma blanca. LC-MS *m/z* 576,3 $(M + H)^+$, 1,20 (tiempo de retención) 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (152 mg, 0,264 mmol, 83 % de rendimiento.

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico (isómero M1) (isómero N1)



isomer M1



isomer N1

A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (151 mg, 0,262 mmol) en THF (3 mL) se agregó una solución de LiOH (126 mg, 5,25 mmol) (3 mL). Se agregó MeOH (1 mL) y se obtuvo una solución turbia. Se hizo reaccionar a 50 °C durante 6 h y 23 °C durante 14 h. La reacción se diluyó con EtOAc (75 mL) y HCl ac. 1M (20 mL) y el acuoso se extrajo nuevamente con EtOAc (25 mL). El EtOAc combinado se lavó con H_2O (25 mL) y NaCl saturado acuoso (ac.) (25 mL) y se secó (Na_2SO_4) y concentró para proporcionar el producto bruto como un sólido blanco. El producto bruto se disolvió en DMSO (4 mL), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 mm y

se purificó en una HPLC Gilson (YMC C18 S-5 µm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparativa), con elución a 20 mL/min con una ejecución de gradiente lineal de 10% de CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) a 90% de CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) durante 10 min. El primer pico en eluir era el isómero secundario 11 mg (7,7%). LC-MS *m/z* 548,3 $(M+H)^+$, 1,00 min (tiempo de retención) diastereómero B1. El segundo isómero 98 mg (68,2%). LC-MS *m/z* 548,3 $(M+H)^+$, 1,04min (tiempo de retención) diastereómero B2.

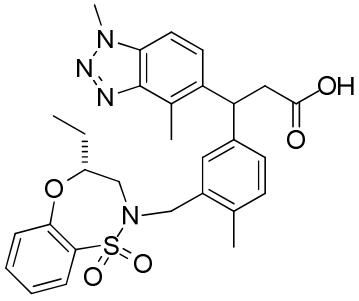
Se determinó que el isómero principal era una mezcla de dos enantiómeros por sfc quiral. La separación de enantiómeros preparativa de los componentes del isómero principal (98 mg) fue en SFC quiral (Chiralpak IC, 20x150 mm, 5u, 30% de MeOH, 50 g/min, 100 bar) y el producto resultante se disolvió en DMSO, luego se diluyó en MeOH (1:10). Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por Rotorvap para proporcionar 23 mg cada una de:

Isómero M1 LC-MS *m/z* = 548,4 $(M+H)^+$, 1,05 min (tiempo de retención)

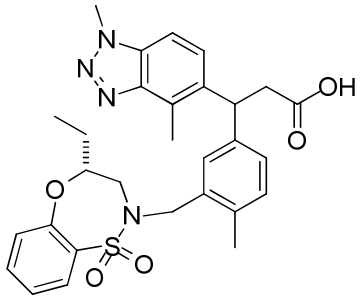
Isómero N1 LC-MS *m/z* = 548,4 $(M+H)^+$, 1,05 min (tiempo de retención)

Ejemplo 190

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

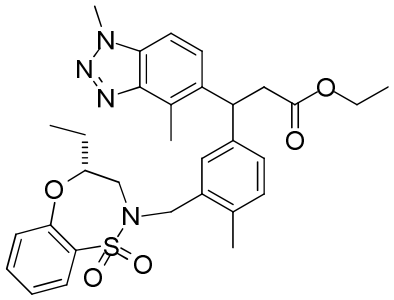


isomer M1



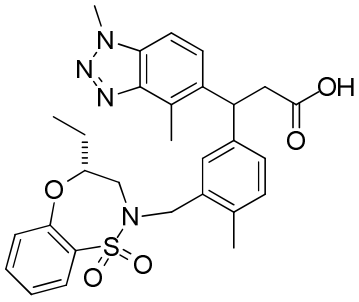
isomer N1

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo

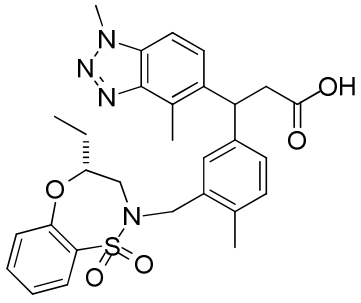


3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (2,06 g, 5,61 mmol), 1,1-dióxido d (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (1,338 g, 5,89 mmol y ADDP (2,83 g, 11,21 mmol se disolvieron en THF (60 mL) y se agregó tributilfosfina (2,80 mL, 11,21 mmol). Se agitó bajo Ar durante 3 h. El producto bruto se purificó en un cartucho de sílice (80 g) con un Combiflash Companion, con elución a 60 mL/min con una ejecución de gradiente de hexanos a 80% de EtOAc/hexanos durante 26 min. Las fracciones deseadas se agruparon y concentraron para proporcionar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (2,59 g, 4,49 mmol, 80 %) LC-MS m/z = 577,5 $(M+H)^+$, 1,19 min (tiempo de retención).

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



isomer M1



isomer N1

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (2,8 g, 5,17 mmol) se disolvió en THF (50 mL) y se agregó una solución de LiOH (2,79 g, 116 mmol)

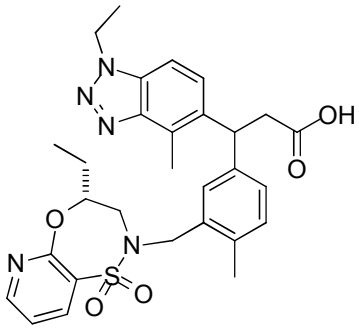
disuelta en agua (50,0 mL). Se agregó MeOH (50 mL) y la mezcla se agitó 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y HCl 1M (100 mL) y las fases se agitaron. La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc y el EtOAc combinado se lavó con agua (50 mL) y NaCl saturado acuoso (50 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico como una mezcla de dos isómeros de estereoquímica absoluta desconocida. Se separaron por SFC quiral (Chiralpak AD, 20x250 mm, 5u, 30% de MeOH, 50 g/min, 100 bar)
Las fracciones deseadas se recogieron y secaron por RotorVap. Las muestras secas se transfirieron a un vial de 20 mL pesado previamente con MeOH y se secaron bajo una corriente de nitrógeno a 45 °C.

Isómero M1 , 1,30 g LC-MS *m/z* = 549,3 $(M+H)^+$, 1,02 min (tiempo de retención)

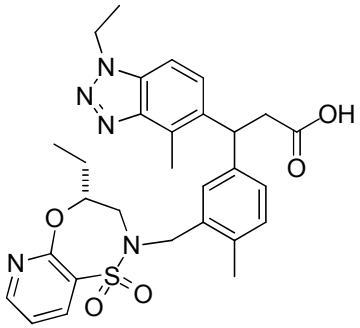
Isómero N1 , 1,47 g LC-MS *m/z* = 549,3 $(M+H)^+$, 1,02 min (tiempo de retención)

Ejemplo 191

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

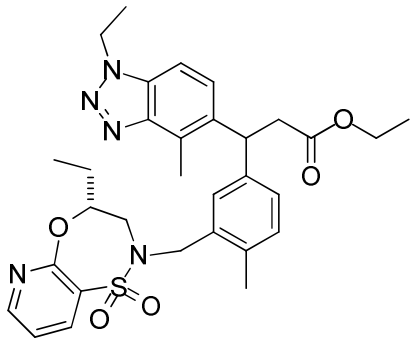


isomer M1



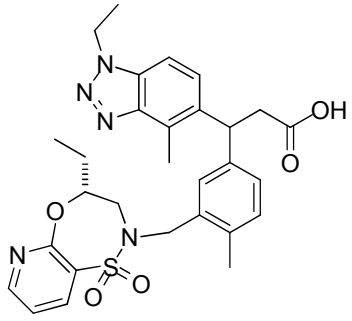
isomer N1

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

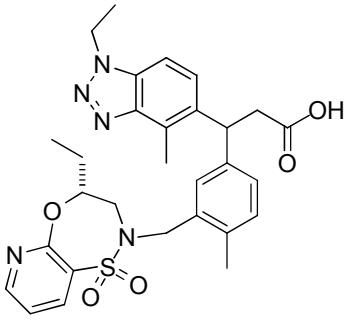


3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1,5 g, 3,93 mmol, 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (0,942 g, 4,13 mmol y ADDP (1,984 g, 7,86 mmol se disolvieron en THF (42 mL) y se agregó tributilfosfina (1,964 mL, 7,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se retiró el solvente al vacío y el producto bruto se purificó en un cartucho de sílice (120 g) con un Combiflash Companion, con elución a 85 mL/min y una ejecución de gradiente de hexanos a EtOAc durante 30 min. Las fracciones deseadas se agruparon y concentraron para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (2,3 g, 3,89 mmol, 99 % de rendimiento) LC-MS *m/z* = 592,4 $(M+H)^+$, 1,12min (tiempo de retención).

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



isomer M1



isomer N1

3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (2,3 g, 3,89 mmol) se disolvió en THF (30 mL) y se agregó una solución de LiOH (1,862 g, 78 mmol) disuelto en agua (30,0 mL). Se agregó MeOH (50 mL) que era suficiente para formar una solución turbia y la mezcla se agitó 2 h. El solvente volátil se retiró al vacío y

el residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (40 mL) y las fases se agitaron. El extracto de fase básica se retiró y el acuoso se combinó con HCl 6M (20 mL, 120 mmol) extraído nuevamente con EtOAc (75 mL) y el EtOAc de fase ácida se secó ($MgSO_4$) y concentró para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (1,84 g, 3,26 mmol, 84 % de rendimiento). LC-MS *m/z* = 564,2 $(M+H)^+$, 0,95 min (tiempo de retención).

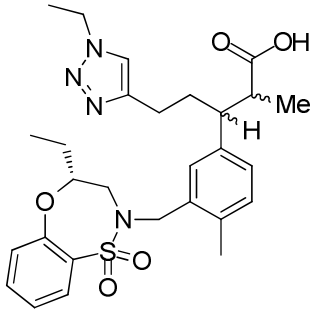
La muestra se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos. (Chiralpak AD, 20x250mm, 5u; 30% de MeOH; 50 g/min; 100 bar) para proporcionar 2 isómeros puros.

Isómero M1. LC-MS *m/z* = 564,2 $(M+H)^+$, 0,99 min (tiempo de retención).

Isómero N1 LC-MS *m/z* = 564,2 $(M+H)^+$, 0,97 min (tiempo de retención)

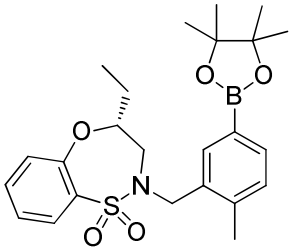
Ejemplo 192

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico



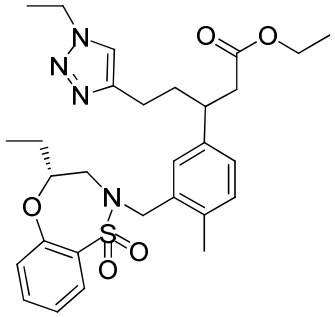
Isómero M1, isómero N1, isómero P1, isómero Q1

1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (9 g, 39,6 mmol), (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (9,83 g, 39,6 mmol) y trifenilfosfina (10,39 g, 39,6 mmol) en THF (100 mL) agitado bajo nitrógeno a 0 °C se agregó DEAD (6,27 mL, 39,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 hr y luego se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL X2) se lavó con solución de salmuera (100 mL) y se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó el solvente al vacío. El residuo bruto se purificó en una cromatografía en columna ultrarrápida (100-200 de malla de gel de sílice) mediante el uso de 15% de EtOAc en hexano. Las fracciones recogidas se concentraron para proporcionar 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (5 g, 10,39 mmol, 26,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (CDCl3) δ 7,9 (d,1), 7,7 (d,1), 7,5 (m,2), 7,2 (m,3), 4,65 (d,1), 4,05 (m,1), 3,8 (d,1) 3,7 (m,1) 2,95 (d,1),2,4 (s,3) 1,7 (m,1), 1,5 (m,1), 1,3 (s, 12), 1,05 (t, 3).

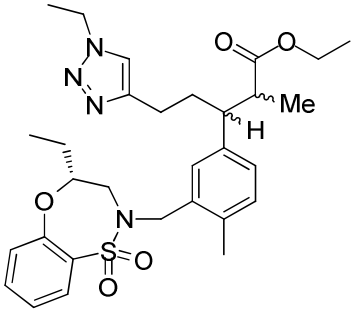
3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo



A una suspensión de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (230 mg, 1,030 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (565 mg, 1,236 mmol) y [RhCl(cod)]2 (50,8 mg, 0,103 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (1 mL) a TA se agregó Et_3N (0,431 mL, 3,09 mmol). La suspensión resultante se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se recogió y concentró para dar el producto bruto que se purificó en un cartucho de sílice (40 g) con un Combiflash Companion, con elución a 35 mL/min y una

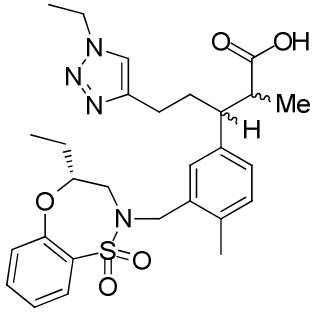
ejecución de gradiente de 10 % de EtOAc/hexanos hasta 100 % de EtOAc/hexanos durante 35 min. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (481 mg, 0,867 mmol, 84 % de rendimiento). LC-MS *m/z* = 555,2 $(M+H)^+$, 1,16 min (tiempo de retención).

3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo



Se agregó n-BuLi 2M (1,1 mL, 2,2 mmol) a una solución enfriada con un baño de acetona y hielo seco de diisopropilamina (0,381 mL, 2,67 mmol) en THF (2 mL). La solución transparente se agitó a la temperatura del baño de acetona y hielo seco durante 10 min y luego se calentó en un baño de agua helada y se agitó durante 10 min para proporcionar (1,1 +,381+2 = 3,48 mL 2,2/3,48 = 0,63 M LDA) 0,63 M LDA.
Se agregó 0,63M LDA (179 µl, 0,113 mmol) en THF (1 mL) a una solución enfriada en acetona y hielo seco de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (50 mg, 0,090 mmol) en THF (1 mL). La solución amarilla se agitó con acetona y hielo seco y se enfrió durante 30 min y luego el baño de acetona y hielo seco se remplazó con un baño de CH_3CN y hielo seco (~ -40 C) y la solución amarilla se agitó durante 20 min después de lo cual se agregó MeI (113 µl, 1,803 mmol) en una porción y la solución amarilla se calentó hasta 23 °C y se agitó durante 45 min y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó con agua (2 x 25 mL) y NaCl sat. ac. (25 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar 103 mg de una espuma marrón. El producto bruto se evaluó por LCMS lo que indica 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo como una mezcla de diastereómeros LC-MS *m/z* = 569 $(M+H)^+$, 1,19 y 1,21 min (tiempo de retención).

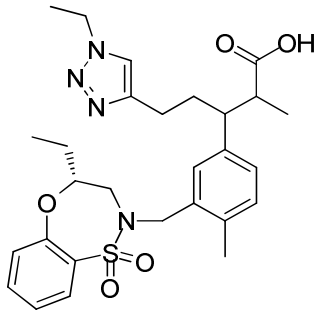
Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico



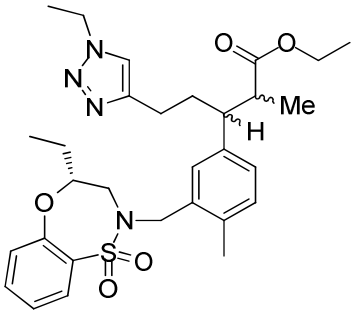
3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo (21 mg, 0,037 mmol) se disolvió en THF (0,500 mL) y se agregó LiOH (17,69 mg, 0,738 mmol) disuelto en agua (0,5 mL). Se agregó MeOH (1,25 mL) y la mezcla se calentó hasta 100 °C en un microondas Biotage a configuración alta durante 30 min. La reacción se concentró hasta sequedad y se dividió entre DCM (25 mL) y agua (25 mL) (pH >12). El acuoso se separó y volvió a colocar en capas con EtOAc (50 mL) y se acidificó hasta pH <2. Las fases se separaron. El acuoso acidificado se extrajo nuevamente con EtOAc (25 mL) y los extractos de fase ácida combinados se concentraron para proporcionar 8,6 mg de ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico como una espuma blanca. La LCMS es buena para una mezcla del diastereómero deseado principal (~ 85%) y el diastereómero secundario (~ 15%) LC-MS *m/z* = 541 $(M+H)^+$, 1,01 y 1,04 min (tiempo de retención).

Ejemplo 193

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico



3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo



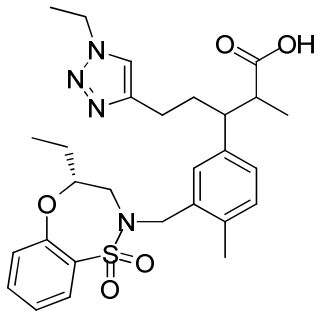
Se agregó n-BuLi 2M (1,1 mL, 2,2 mmol) a una solución enfriada con un baño de acetona y hielo seco de diisopropilamina (0,381 mL, 2,67 mmol) en THF (2 mL). La solución transparente se agitó a la temperatura del baño de acetona y hielo seco durante 10 min y luego se calentó en un baño de agua helada y se agitó durante 10 min para proporcionar (1,1 +,381+2 = 3,48 mL 2,2/3,48 = 0,63 M LDA) 0,63 M LDA.

3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (100 mg, 0,180 mmol) se disolvió en THF (1 mL) y se enfrió en un baño de acetona y hielo seco 10 min y luego se agregó 0,63 M en THF LDA (372 µl, 0,234 mmol) y la solución marrón se agitó a -78 durante 30 min calentada hasta ~ -40 (baño de CH_3CN y hielo seco) agitada 10 min y luego se agregó yoduro de metilo (225 µl, 3,61 mmol) . La reacción se calentó hasta 23 °C y luego la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó con agua (2 x 25 mL) y NaCl sat. ac. (25 mL), se secó ($MgSO_4$) y concentró para proporcionar 103 mg de una espuma marrón. El producto bruto se evaluó por LCMS lo que indicaba un producto monometilado como mezcla de isómeros m/z = 569, Rf = 1,19 y 1,21.

El producto bruto se disolvió en CH_3CN (4 mL), se filtró a través de un acrodisc de

0,45 mm y se purificó en una HPLC Gilson (YMC C18 S-5 mm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparativa), con elución a 20 mL/min con una ejecución de gradiente lineal de 20% de CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) a 85% de CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) durante 10 min. Las fracciones deseadas se eligieron en función de LCMS de las fracciones y se agruparon y concentraron al vacío para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo (41 mg, 0,072 mmol, 40,0 % de rendimiento). LC-MS *m/z* = 569 $(M+H)^+$, 1,16 y 1,19 min (tiempo de retención)

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico

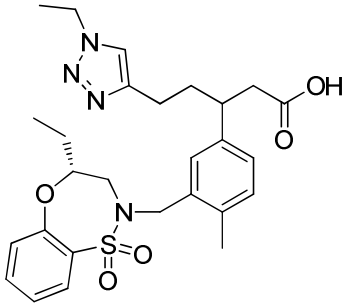


3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo (38,1 mg, 0,067 mmol) se disolvió en THF (1,0 mL) y se agregó una solución de LiOH (32,1 mg, 1,340 mmol) en agua (1,000 mL). Se agregó MeOH (0,5 mL) y la mezcla se calentó en un microondas a configuración alta a 100 °C durante 30 min. Se enfrió y la mezcla se diluyó con agua (~ 10 mL) y EtOAc (~ 20 mL) y las fases se agitaron juntas (el acuoso fue ~ pH 10, papel de pH) y se separaron. El acuoso se acidificó con HCL ac. 1M (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Los extractos de fase ácida combinada se lavaron con agua y luego NaCl sat. ac. (~ 20 mL cada uno), se secaron (Na_2SO_4) y concentraron para proporcionar 38 mg de producto. El producto bruto se disolvió en CH_3CN (4 mL), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 mm y se purificó en una HPLC Gilson (YMC C18 S-5 mm/12 nm 50 x 20 mm de columna preparativa), con elución a 20 mL/min y una ejecución de gradiente lineal de 10% de CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) a 90% de CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) durante 10 min. Las fracciones deseadas se agruparon en función del análisis de LCMS

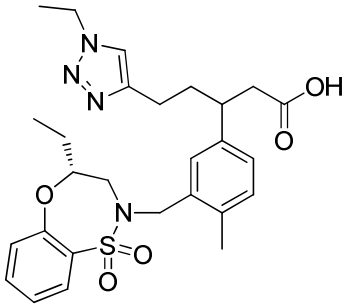
de todas las fracciones individualmente y luego se agruparon esas fracciones del pico principal con > 90% del pico m/z = 541. Las fracciones agrupadas se concentraron al vacío para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico (12 mg, 0,022 mmol, 33,1 % de rendimiento) LC-MS *m/z* = 542,4 $(M+H)^+$, 1,02 min (tiempo de retención). El análisis de sfc analítico indica que el producto es una mezcla de dos isómeros supuestamente con la misma estereoquímica relativa en el pentanoato C-2 y C-3 pero con estereoquímica absoluta opuesta en estos átomos,

Ejemplo 194

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico (isómero M1) y ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico (isómero N1)

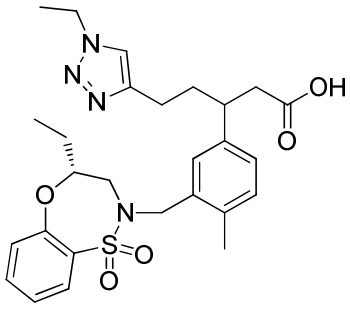


isomer M1



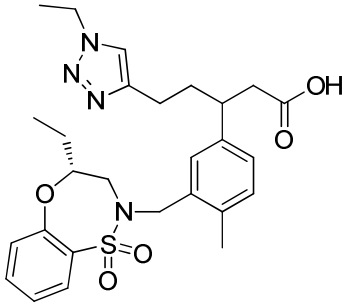
isomer N1

3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato

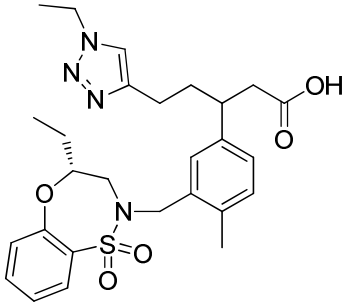


Se disolvieron 60 mg de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato de etilo se disolvió en MeOH (2 mL). Se agregó LiOH 2M (3,09 mL, 6,18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se agregaron 0,8 mL de HCl 1 N y 1,5 mL de DMSO. La mayoría del solvente se retiró a presión reducida y la muestra se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Sunfire C18, 19x100mm, 5u; fase móvil A = agua+0,1% de TFA:fase móvil B = MeCN +0,1% de TFA; 18 mL/min; 35% de B a 65% de B en 10 min) para proporcionar 62 mg de la mezcla de isómeros 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoato.

Ácido (R)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico (isómero M1) y ácido (S)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico (isómero N1)



isomer M1

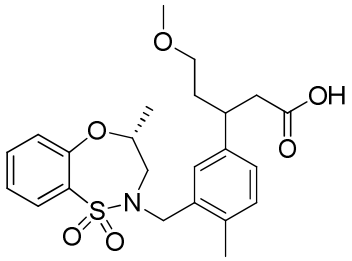


isomer N1

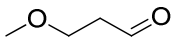
62 mg de la mezcla de isómeros 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoatose separaron por cromatografía de fluidos supercríticos quiral (Chiralpak AD, 20x250mm, 5µ; 20% de EtOH; 50 g/min; 100 bar) para proporcionar: **isómero M1** (15 mg**)** ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico LC-MS *m/z* 527,4 $(M + H)^+$, 1,02 (tiempo de retención). **Isómero N1** (15 mg) ácido (S)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico LC-MS *m/z* 527,4 $(M + H)^+$, 1,02 (tiempo de retención)

Ejemplo 195

Ácido 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

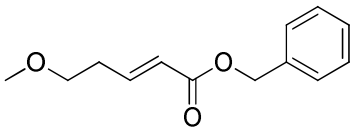


3-metoxipropanal



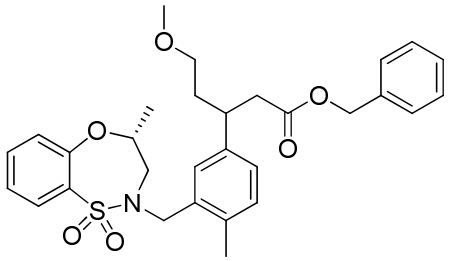
A una solución de peryodinano de Dess-Martin (4,24 g, 9,99 mmol) en DCM (10 mL) se agregó 3-metoxipropan-1-ol (0,796 mL, 8,32 mmol) gota a gota a 0 °C. La reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 18 h. Luego la mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. ac. que contiene Na_2SO_4. Las fases se agitaron y separaron y la capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y NaCl sat. ac. (25 mL), se secaron (Na_2SO_4) y filtraron. La solución no se concentró debido a la naturaleza volátil de 3-metoxipropanal y se llevó al siguiente paso sin manipulación adicional.

5-metoxipent-2-enoato de (E)-bencilo



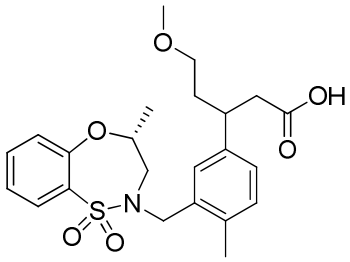
3-metoxipropanal (0,7g, 7,95 mmol) en DCM) (150 mL) se combinó con 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de bencilo (3,59 g, 8,74 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a TA y se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL) y NaCl sat. ac. (15 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano y EtOAc para proporcionar 5-metoxipent-2-enoato de (E)-bencilo (340 mg, 1,513 mmol, 19,04 % de rendimiento) como un aceite transparente. LC-MS m/z 221,0 $(M+H)^+$, 0,96 min (tiempo de retención).

5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de bencilo



A una solución de 5-metoxipent-2-enoato de (E)-bencilo (,34 g, 1,544 mmol) y 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,719 g, 1,621 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (6,67 mL) se agregó Et_3N (0,323 mL, 2,315 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (0,043 g, 0,086 mmol). La reacción se calentó hasta 95 °C y se agitó durante 1,5 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano y EtOAc para proporcionar 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de bencilo (542 mg, 0,948 mmol, 61,4 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 538,3 $(M+H)^+$, 1,30 min (tiempo de retención).

Ácido 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

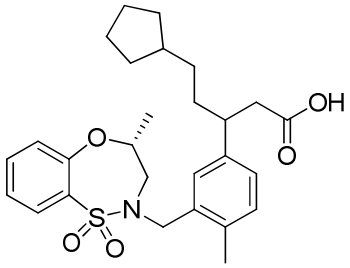


A una solución agitada de 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de bencilo (0,255 g, 0,474 mmol en MeOH (10 mL) se agregó Pd/C (0,025 g, 0,024 mmol) cuidadosamente. Luego el matraz se equipó con un adaptador de 3 vías y un globo de hidrógeno. El matraz se purgó (3x) mediante la extracción de vacío y liberación de hidrógeno. Luego el adaptador se equipó con un segundo globo de hidrógeno y se dejó agitar durante 18 h a TA. Los globos se retiraron y la reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) para

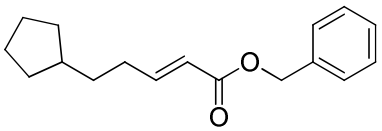
proporcionar el compuesto del título ácido 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico (152 mg, 0,340 mmol, 71,6% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 448,2 $(M+H)^+$, 0,99 min (tiempo de retención).

Ejemplo 196

Ácido 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

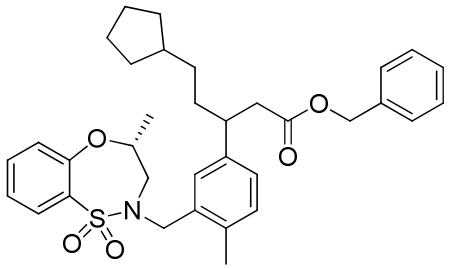


5-ciclopentilpent-2-enoato de (E)-bencilo



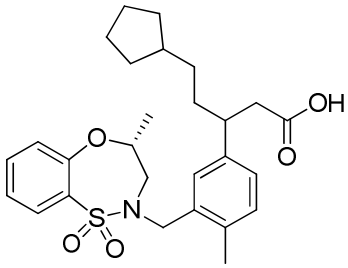
3-ciclopentilpropan-1-ol (0,5 g, 3,90 mmol) en DCM (50 mL) se combinó con peryodinano de Dess-Martin (1,985 g, 4,68 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Una vez que se formó el aldehído, se agregó 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de bencilo (1,761 g, 4,29 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a TA y se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL) y NaCl sat. ac. (15 mL), se secó (Na_2SO_4) y concentró. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 5-ciclopentilpent-2-enoato de (E)-bencilo (444 mg, 1,358 mmol, 34,8 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

5-ciclopentil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de bencilo



A una solución de 3-(tetrahidro-2H-pyran-4-il)acrilato de (E)-bencilo (,40 g, 1,624 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (6,67 mL) se agregó Et_3N (0,340 mL, 2,436 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,721 g, 1,626 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (0,045 g, 0,091 mmol). La reacción se calentó hasta 95 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de bencilo (851 mg, 0,783 mmol, 50,6 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 576,3 $(M+H)^+$, 1,59 min (tiempo de retención)

Ácido 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

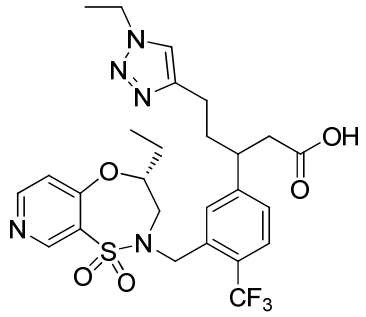


A una solución agitada de 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de bencilo (0,39 g, 0,677 mmol en EtOAc (20 mL) se agregó Pd/C (0,036 g, 0,034 mmol) cuidadosamente. Luego el matraz se equipó con un adaptador de 3 vías y un globo de hidrógeno. El matraz se purgó (3x) mediante la extracción de vacío y liberación de hidrógeno. Luego la reacción se dejó agitar durante 18 h a TA. Luego se retiró el globo y la reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) para proporcionar ácido 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico

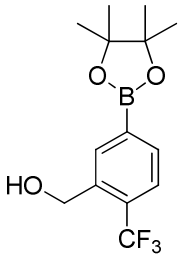
como un sólido blanco. LC-MS m/z 486,4 $(M+H)^+$, 1,37 min (tiempo de retención).

Ejemplo 197

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico

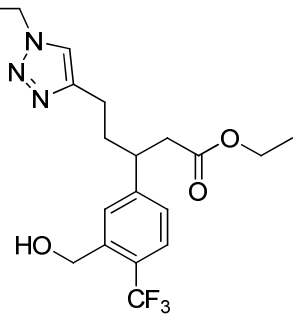


(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil) MeOH



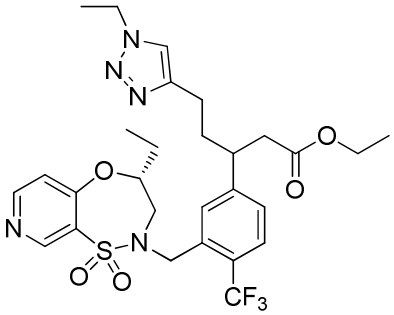
A una solución de (5-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,870 g, 3,41 mmol) en 1,4-dioxano (13 mL) en un recipiente de reacción de microondas de 20 mL se agregó bis(pinacolato)diboron (1,040 g, 4,09 mmol) y acetato de potasio (1,004 g, 10,23 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y luego se agregó $PdCl_2$(dppf) con DCM (0,167 g, 0,205 mmol). La reacción se calentó en el reactor de microondas Biotage a 150 °C durante 20 min. Después de 20 min, la reacción se volvió negra. La reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró y volvió a disolver en EtOAc (50 mL). La reacción se lavó con agua (4x 20 mL), salmuera (20 mL) y se secó en $MgSO_4$. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (800 mg, 2,383 mmol, 69,9 % de rendimiento) como un aceite transparente. LC-MS m/z 303,1 $(M+H)^+$, 1,07 min (tiempo de retención).

5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (282 mg, 1,263 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (6,67 mL) se agregó Et_3N (0,264 mL, 1,895 mmol) (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (401 mg, 1,326 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (34,9 mg, 0,071 mmol). La reacción se calentó hasta 95 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con DCM y MeOH para proporcionar 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (314 mg, 0,377 mmol, 29,9 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 400,1 $(M+H)^+$, 0,91 min (tiempo de retención).

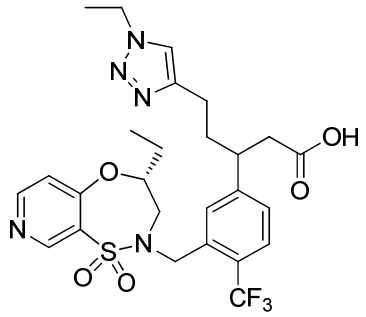
3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (80 mg, 0,100 mmol) 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina (24,00 mg, 0,105 mmol) y ADDP (50,5 mg, 0,200 mmol) en THF seco (3 mL) se agregó tributilfosfina (40,5 mg, 0,200 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó por otras 20 h y la mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción se volvió a disolver en una cantidad mínima de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-

b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (50 mg, 0,063 mmol, 63,1 % de rendimiento) como un aceite transparente. LC-MS m/z 610,2 $(M+H)^+$, 1,07 min (tiempo de retención).

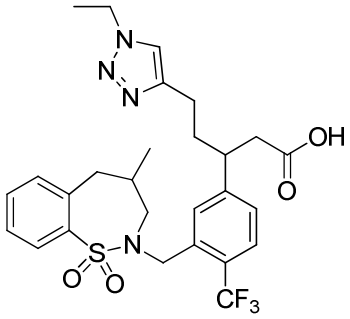
Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico



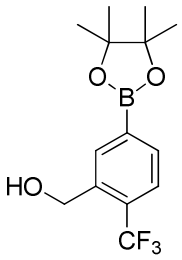
A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (30 mg, 0,049 mmol) en THF (3 mL) se agregó LiOH (11,78 mg, 0,492 mmol) y agua (3,00 mL). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción fue casi completa después de 5 h pero se continuó durante la noche para asegurar que se completara. La reacción se concentró y purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico (26 mg, 0,045 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 582,2 $(M+H)^+$, 0,94 min (tiempo de retención).

Ejemplo 198

Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico

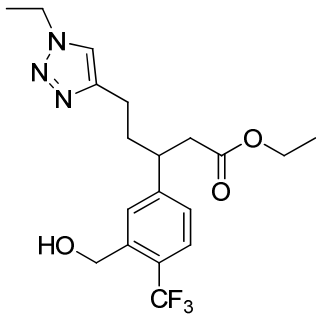


(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil) MeOH



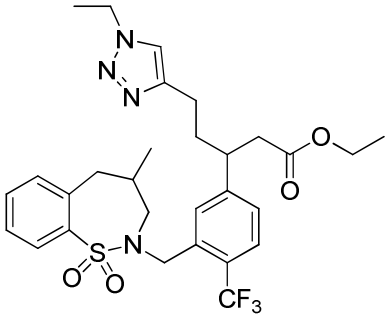
A una solución de (5-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,870 g, 3,41 mmol) en 1,4-dioxano (13 mL) en un recipiente de reacción de microondas de 20 mL se agregó bis(pinacolato)diboron (1,040 g, 4,09 mmol) y acetato de potasio (1,004 g, 10,23 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y luego se agregó $PdCl_2$(dppf) con DCM (0,167 g, 0,205 mmol). La reacción se calentó en el reactor de microondas Biotage a 150 °C durante 20 min. La reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró y volvió a disolver en EtOAc (50 mL). La reacción se lavó con agua (4x 20 mL), salmuera (20 mL) y se secó en Mg_2SO_4. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (800 mg, 2,383 mmol, 69,9 % de rendimiento) como un aceite transparente. LC-MS m/z 303,1 $(M+H)^+$, 1,07 min (tiempo de retención).

5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil) fenil)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (282 mg, 1,263 mmol) y en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (6,67 mL) se agregó Et_3N (0,264 mL, 1,895 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (401 mg, 1,326 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (34,9 mg, 0,071 mmol). La reacción se calentó hasta 95 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con DCM y MeOH para proporcionar 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (314 mg, 0,377 mmol, 29,9 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 400,1 $(M+H)^+$, 0,91 min (tiempo de retención).

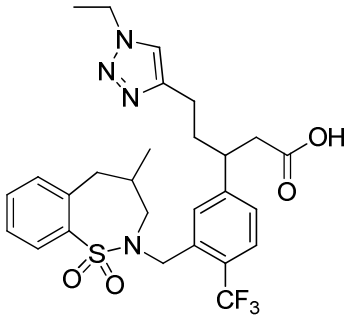
5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (80 mg, 0,100 mmol), 1,1-dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (22,22 mg, 0,105 mmol) y ADDP (50,5 mg, 0,200 mmol) en THF seco (3 mL) se agregó tributilfosfina (40,5 mg, 0,200 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó por otras 18 h y la mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción se volvió a disolver en una cantidad mínima de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (0,1% de

TFA) para proporcionar 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (32 mg, 0,047 mmol, 46,9 % de rendimiento) como un aceite transparente. LC-MS m/z 593,2 $(M+H)^+$, 1,25 min (tiempo de retención).

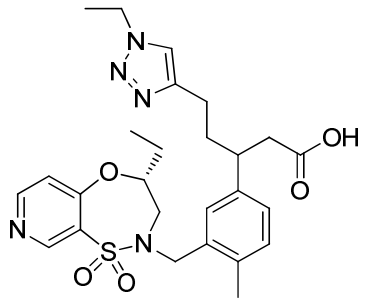
Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico



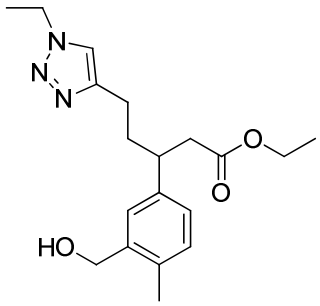
A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (25 mg, 0,042 mmol) en THF (3 mL) se agregó LiOH (10,10 mg, 0,422 mmol) y agua (3,00 mL). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción estaba casi completa después de 5 h pero se continuó durante la noche para asegurar que se completara. La reacción se concentró y purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico (15 mg, 0,027 mmol, 63,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 565,4 $(M+H)^+$, 1,11 min (tiempo de retención).

Ejemplo 199

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico

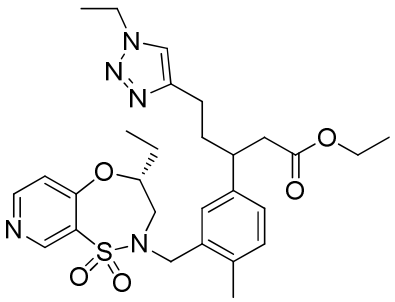


5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo



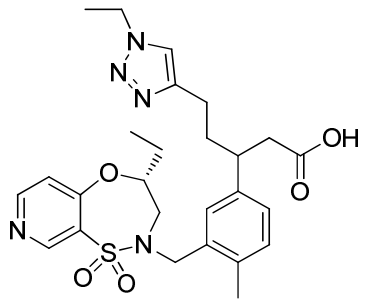
A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (700 mg, 3,14 mmol) y en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (6,67 mL) se agregó Et_3N (0,655 mL, 4,70 mmol), (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (817 mg, 3,29 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (87 mg, 0,176 mmol). La reacción se calentó hasta 95 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con DCM y MeOH para proporcionar 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (720 mg, 2,084 mmol, 66,5 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 346,1 $(M+H)^+$, 0,83 min (tiempo de retención).

3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (80 mg, 0,213 mmol) 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina (51,1 mg, 0,224 mmol) y ADDP (323 mg, 1,278 mmol) en THF seco (5 mL) se agregó tributilfosfina (259 mg, 1,278 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó por otras 20 h y la mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción se volvió a disolver en una cantidad mínima de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (110 mg, 0,143 mmol, 66,9 % de rendimiento) como un aceite transparente. LC-MS m/z 556,2 $(M+H)^+$, 1,04 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico

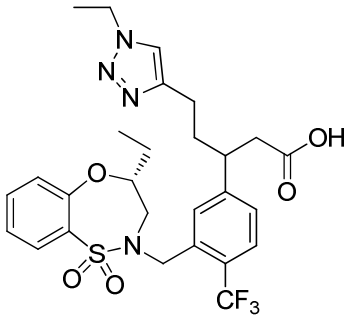


A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (100 mg, 0,180 mmol) en THF (3 mL) se agregó LiOH (43,1 mg, 1,800 mmol) y agua (3,00 mL). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción estaba casi completa después de 5 h pero se continuó durante la noche para asegurar que se completara. La

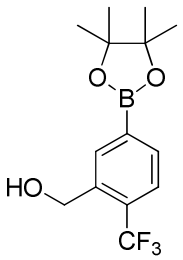
reacción se concentró y purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico (54,1 mg, 0,103 mmol, 57,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 528,3 $(M+H)^+$, 0,87 min (tiempo de retención).

Ejemplo 200

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico



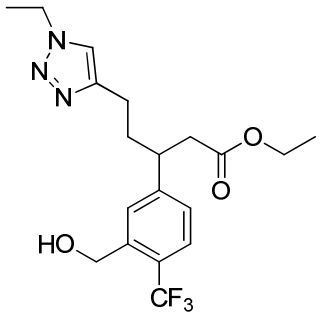
(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol



A una solución de (5-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol (0,870 g, 3,41 mmol) en 1,4-dioxano (13 mL) en un recipiente de reacción de microondas de 20 mL se agregó bis(pinacolato)diboron (1,040 g, 4,09 mmol) y acetato de potasio (1,004 g, 10,23 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y luego se agregó $PdCl_2$(dppf) con DCM (0,167 g, 0,205 mmol). La reacción se calentó en el reactor de microondas Biotage a 150 °C durante 20 min. Después de 20 min, la reacción se volvió negra. La reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró y volvió a disolver en EtOAc (50 mL). La reacción se lavó con agua (4x 20 mL), salmuera (20 mL) y se secó en Mg_2SO_4. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexanos y EtOAc para

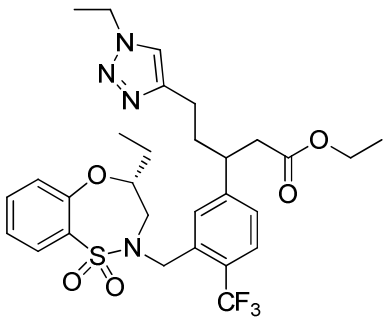
proporcionar (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (800 mg, 2,383 mmol, 69,9 % de rendimiento) como un aceite transparente. LC-MS m/z 303,1 $(M+H)^+$, 1,07 min (tiempo de retención).

5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil) fenil)pentanoato de etilo



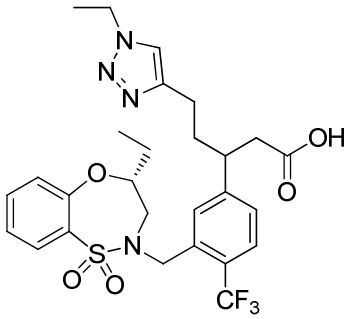
A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (282 mg, 1,263 mmol) y en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (6,67 mL) se agregó Et_3N (0,264 mL, 1,895 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanol (401 mg, 1,326 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (34,9 mg, 0,071 mmol). La reacción se calentó hasta 95 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con DCM y MeOH para proporcionar 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (314 mg, 0,377 mmol, 29,9 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 400,1 $(M+H)^+$, 0,91 min (tiempo de retención).

3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de etilo (80 mg, 0,100 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (23,90 mg, 0,105 mmol) y ADDP (152 mg, 0,601 mmol) en THF seco (3 mL) se agregó tributilfosfina (0,148 mL, 0,601 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó por otras 18 h. Luego la reacción se concentró y volvió a disolver en una cantidad mínima de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O para purificación para dar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (60 mg, 0,078 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite transparente. LC-MS m/z 609,3 $(M+H)^+$, 1,26 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico

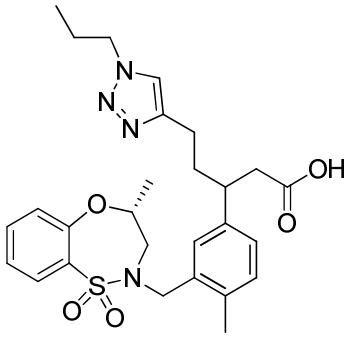


A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (50 mg, 0,065 mmol) en THF (3 mL) se agregó LiOH (15,54 mg, 0,649 mmol) y agua (3,00 mL). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción fue casi completa después de 5 h pero se continuó durante la noche para asegurar que se completara. La reacción se concentró y purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico (26 mg, 0,045 mmol, 69,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 581,3 $(M+H)^+$, 1,08 min (tiempo de retención).

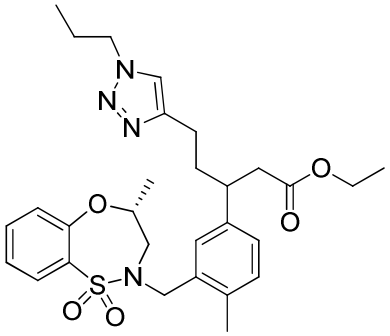
Ejemplo 201

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico

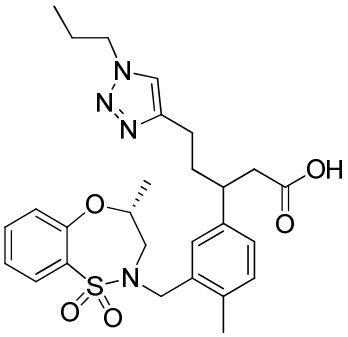


3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (150 mg, 0,632 mmol) y en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (6,67 mL) se agregó Et_3N (0,132 mL, 0,948 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (294 mg, 0,664 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (17,45 mg, 0,035 mmol). La reacción se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) para proporcionar 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (136 mg, 0,245 mmol, 38,8 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 555,4 $(M+H)^+$, 1,16 min (tiempo de retención).

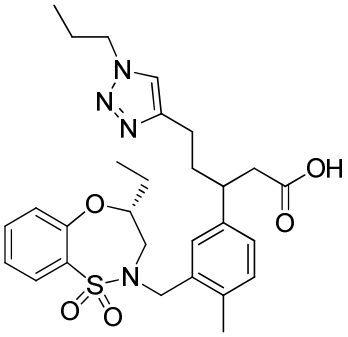
Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico



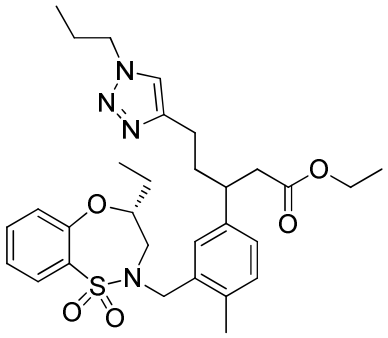
A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (139 mg, 0,251 mmol) en THF (3 mL) se agregó LiOH (60,0 mg, 2,506 mmol) y agua (3,00 mL). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción estaba casi completa después de 5 h pero se continuó durante la noche para asegurar que se completara. La reacción se concentró, se disolvió en una cantidad mínima de DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico (60 mg, 0,111 mmol, 44,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 527,2 $(M+H)^+$, 1,17 min (tiempo de retención).

Ejemplo 202

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico

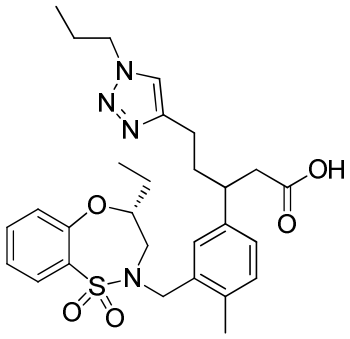


3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (150 mg, 0,632 mmol) y en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (6,67 mL) se agregó Et_3N (0,132 mL, 0,948 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (304 mg, 0,664 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (17,45 mg, 0,035 mmol). La reacción se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (0,1 % de TFA) para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (290 mg, 0,474 mmol, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 569,2 $(M+H)^+$, 1,24 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico

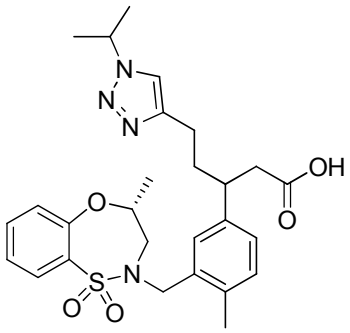


A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (290 mg, 0,510 mmol) en THF (3 mL) se agregó LiOH (122 mg, 5,10 mmol) y agua (3,00 mL). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción fue casi

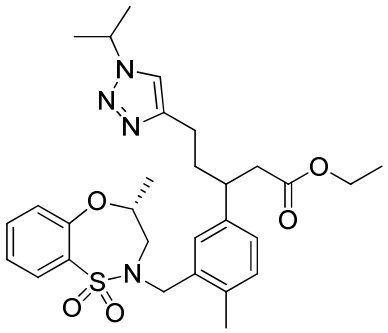
completa después de 5 h pero se continuó durante la noche para asegurar que se completara. La reacción se concentró y purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico (85 mg, 0,157 mmol, 30,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 541,2 $(M+H)^+$, 1,19 min (tiempo de retención).

Ejemplo 203

Ácido 5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



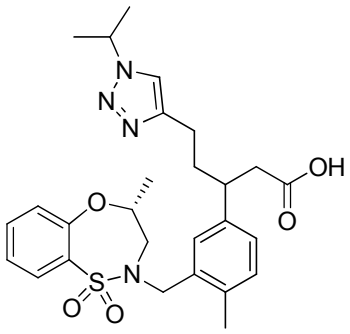
5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (150 mg, 0,632 mmol) y en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (2,000 mL) se agregó Et_3N (0,132 mL, 0,948 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (294 mg, 0,664 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (17,45 mg, 0,035 mmol). La reacción se calentó hasta 75 °C y se

agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoato de etilo (249 mg, 0,395 mmol, 62,5 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 555,2 $(M+H)^+$, 1,18 min (tiempo de retención).

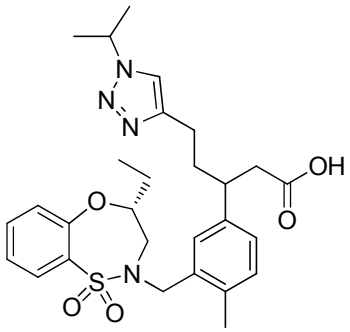
Ácido 5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico



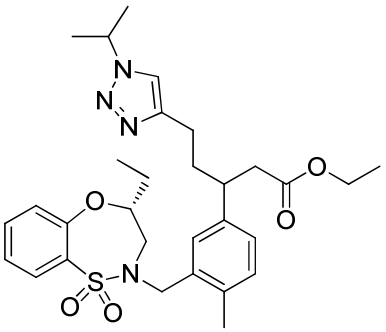
A una solución de 5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoatode etilo (245 mg, 0,442 mmol) en THF (3 mL) se agregó LiOH (106 mg, 4,42 mmol) y agua (3,00 mL). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción se concentró, se volvió a disolver en una cantidad mínima de DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar ácido 5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico (150 mg, 0,285 mmol, 64,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 527,2 $(M+H)^+$, 1,01 min (tiempo de retención).

Ejemplo 204

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico

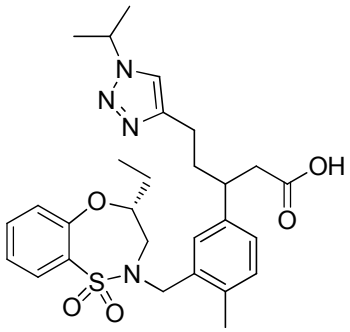


3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo(150 mg, 0,632 mmol) y en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (2,000 mL) se agregó Et_3N (0,132 mL, 0,948 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (304 mg, 0,664 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (17,45 mg, 0,035 mmol). La reacción se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (225 mg, 0,380 mmol, 60,1 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 569,2 $(M+H)^+$, 1,23 min (tiempo de retención).

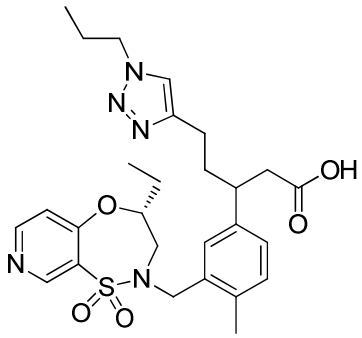
Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico



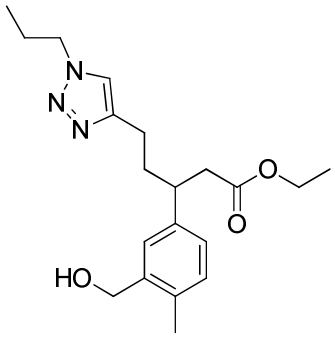
A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (225 mg, 0,396 mmol) en THF (3 mL) se agregó LiOH (95 mg, 3,96 mmol) y agua (3,00 mL). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción se concentró, se volvió a disolver en una cantidad mínima de DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico (125 mg, 0,231 mmol, 58,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 541,2 $(M+H)^+$, 1,06 min (tiempo de retención).

Ejemplo 205

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico

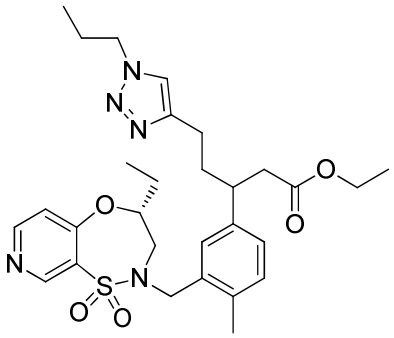


3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (200 mg, 0,843 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (6,67 mL) se agregó Et_3N (0,176 mL, 1,264 mmol) (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (220 mg, 0,885 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (23,27 mg, 0,047 mmol). La reacción se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) para proporcionar 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (200 mg, 0,406 mmol, 48,2 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 360,2 $(M+H)^+$, 0,89 min (tiempo de retención).

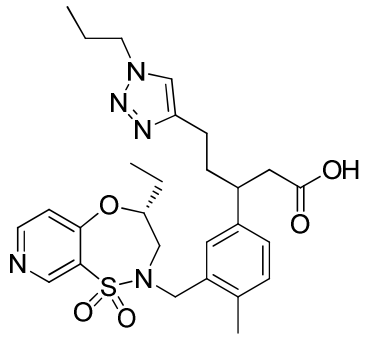
3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (120 mg, 0,167 mmol) 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina (40,0 mg, 0,175 mmol) y ADDP (253 mg, 1,001 mmol) en THF seco (3 mL) se agregó tributilfosfina (0,247 mL, 1,001 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó por otras 18 h. Luego la reacción se concentró y volvió a disolver en una cantidad mínima de DMSO y se purificó mediante

HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (75 mg, 0,104 mmol, 62,3 % de rendimiento) como un aceite transparente. LC-MS m/z 570,4 $(M+H)^+$, 1,10 min (tiempo de retención).

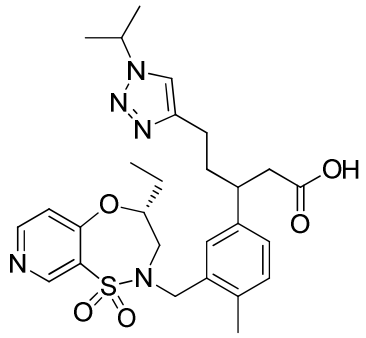
Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico



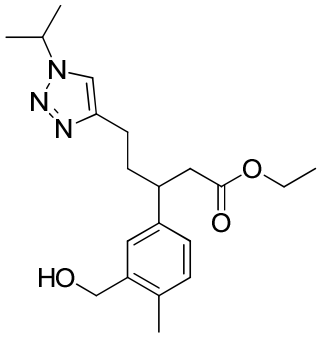
A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (58 mg, 0,102 mmol) en THF (2,000 mL) se agregó LiOH (7,31 mg, 0,305 mmol) y agua (2 mL). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción se concentró, disolvió en una cantidad mínima de DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico (28 mg, 0,052 mmol, 50,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 542,2 $(M+H)^+$, 0,95 min (tiempo de retención).

Ejemplo 206

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico

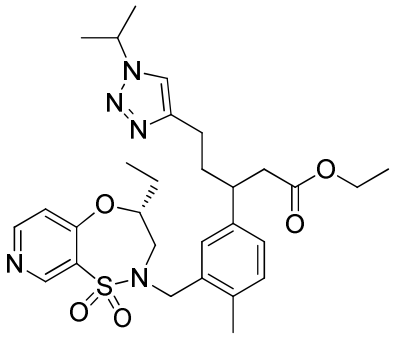


3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo



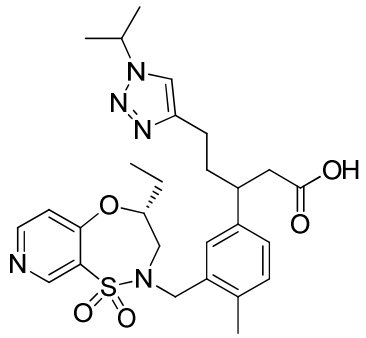
A una solución de 5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (E)-etilo (200 mg, 0,843 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (6,67 mL) se agregó Et_3N (128 mg, 1,264 mmol) (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (220 mg, 0,885 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (23,27 mg, 0,047 mmol). La reacción se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (195 mg, 0,505 mmol, 59,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS m/z 360,1 $(M+H)^+$, 0,86 min (tiempo de retención).

3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (190 mg, 0,529 mmol) 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepina (127 mg, 0,555 mmol) y ADDP (533 mg, 2,114 mmol) en THF seco (5 mL) se agregó tributilfosfina (0,522 mL, 2,114 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó por otras 18 h. Luego la reacción se concentró y volvió a disolver en una cantidad mínima de DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) por purificación para dar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo como un aceite transparente. LC-MS m/z 570,3 $(M+H)^+$, 1,07 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico

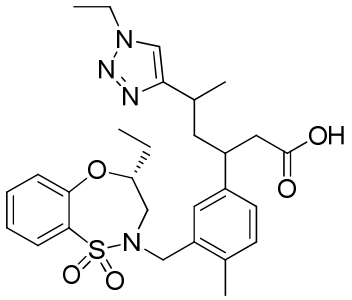


A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoato de etilo (290 mg, 0,509 mmol) en THF (2,000 mL) se agregó LiOH (36,6 mg, 1,527 mmol) y agua (2 mL). La reacción se agitó a TA durante 21 h. La reacción se concentró, se volvió a disolver en una cantidad mínima de DMSO y se purificó por HPLC de fase

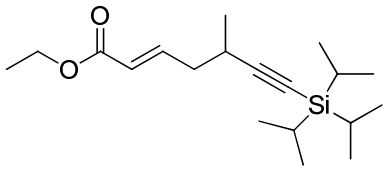
inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico (160 mg, 0,295 mmol, 58,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 542,2 $(M+H)^+$, 0,92 min (tiempo de retención).

Ejemplo 207

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hexanoico (pico 1)

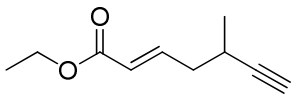


5-metil-7-(triisopropilsilil)hept-2-en-6-inoato de (E)-etilo



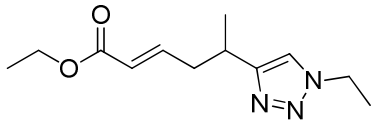
Una mezcla de acetato de cobalto(II) tetrahidrato (0,178 g, 0,713 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (0,284 g, 0,713 mmol) y zinc (0,093 g, 1,427 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (3,6 mL) y terc-butanol (3,60 mL) se agitó hasta TA durante 15 min (la reacción se volvió de color morado pastel). A la mezcla se agregó éster de (2E,4E)-etilo hexa-2,4-dienoato α,β,γ,δ-insaturado (0,523 mL, 3,57 mmol) y acetileno de triisopropilsililo (1,600 mL, 7,13 mmol) y se agitó a 80 °C durante 20 h (la reacción se volvió negra). La mezcla se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (2 g) con Et_2O como eluyente. La capa se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 5-metil-7-(triisopropilsilil)hept-2-en-6-inoato de (E)-etilo (350 mg, 1,074 mmol, 30,1 % de rendimiento) como un aceite transparente. LC-MS m/z 323,2 $(M+H)^+$, 1,71 min (tiempo de retención).

5-metilhept-2-en-6-inoato de (E)-etilo



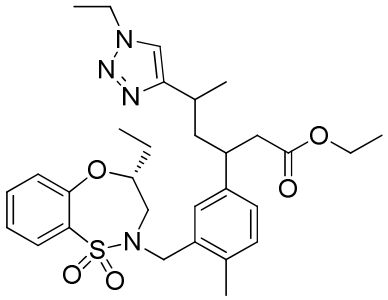
A una solución de 5-metil-7-(triisopropilsilil)hept-2-en-6-inoato de (E)-etilo (190 mg, 0,300 mmol) en THF (20 mL) se agregó gota a gota TBAF (0,300 mL, 0,300 mmol) a TA. La reacción se dejó agitar durante 1 h. La reacción se concentró y luego se volvió a disolver en DCM (10 mL) y agua (10 mL). Las capas se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El compuesto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. NMR muestra producto y también TBAF restante. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 - 1,16 (m, 29 H) 1,20 - 1,38 (m, 9 H) 1,41 - 1,55 (m, 1 H) 1,60 - 1,78 (m, 1 H) 2,12 (s, 1 H) 2,39 (d, *J*=2,51 Hz, 2 H) 2,56 - 2,72 (m, 1 H) 3,22 - 3,41 (m, 1 H) 4,22 (d, *J*=7,28 Hz, 3 H) 5,85 - 5,99 (m, 1 H) 6,92 - 7,07 (m, 1 H)

5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hex-2-enoato de (E)-etilo



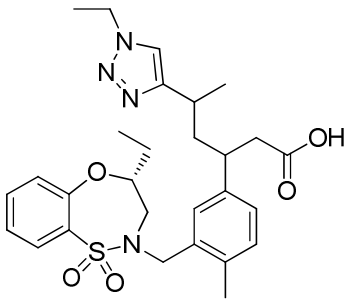
A una solución de 5-metilhept-2-en-6-inoato de (E)-etilo (950 mg, 5,72 mmol) en terc-butanol (10,00 mL), agua (10 mL), se agregó NaN_3 (557 mg, 8,57 mmol) y yodoetano (0,686 mL, 8,57 mmol). La solución se dejó agitar durante 30 min y luego se agregó sulfato de cobre(II) (365 mg, 2,286 mmol) y ascorbato de sodio (453 mg, 2,286 mmol). Esto se agitó durante 18 h a TA, con un conducto de ventilación y sin luz. La reacción se continuó por otras 24 h y se concentró. El residuo se volvió a disolver en una cantidad mínima de DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (neutro) para proporcionar (E)-etil5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hex-2-enoato de (E)-etilo (650 mg, 2,137 mmol, 37,4 % de rendimiento) como un aceite transparente. LC-MS m/z 237,9 $(M+H)^+$, 0,74 min (tiempo de retención).

3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hexanoato de etilo



A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hex-2-enoato de (E)-etilo (88 mg, 0,371 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 mL) y agua (2 mL) se agregó Et_3N (0,078 mL, 0,556 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (178 mg, 0,389 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (10,24 mg, 0,021 mmol). La reacción se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) para proporcionar 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hexanoato de etilo (22,1 mg, 0,039 mmol, 10,48 % de rendimiento) LC-MS m/z 569,2 $(M+H)^+$, 1,24 min (tiempo de retención) y 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hexanoato de etilo (27,2 mg, 0,039 mmol, 12,90 % de rendimiento) LC-MS m/z 569,2 $(M+H)^+$, 1,26 min (tiempo de retención) como aceites incoloros. Los dos picos se separaron en la HPLC de fase inversa y se continuaron por separado.

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hexanoico

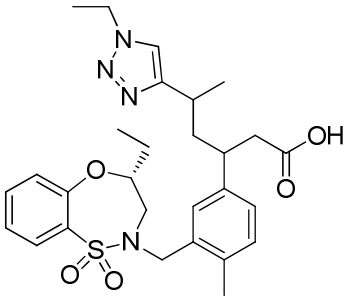


A una solución agitada de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hexanoato

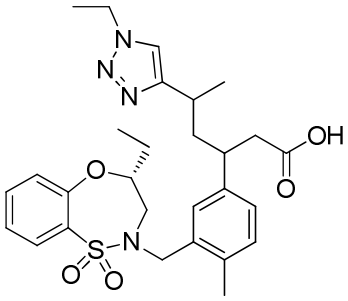
de etilo (22,7 mg, 0,040 mmol) en THF (1 mL) y agua (1,000 mL) se agregó LiOH (2,87 mg, 0,120 mmol). La reacción se dejó agitar durante 18 h y se inactivó con una cantidad mínima de HCl 1 N (0,5 mL). La muestra se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hexanoico (14,3 mg, 0,026 mmol, 66,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 541,2 $(M+H)^+$, 1,07 min (tiempo de retención).

Ejemplo 208

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hexanoico (Isómero M1 e Isómero N1)

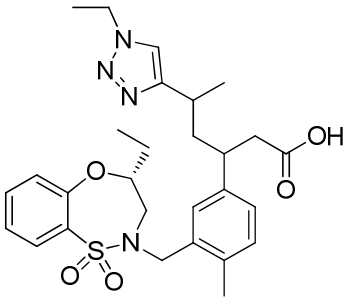


Isómero M1

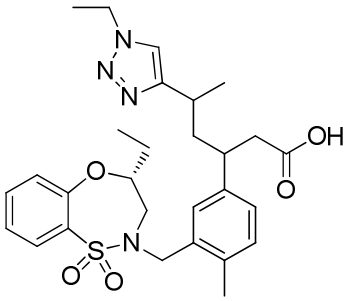


Isómero N1

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hexanoico (Isómero M1 e Isómero N1)



Isómero M1



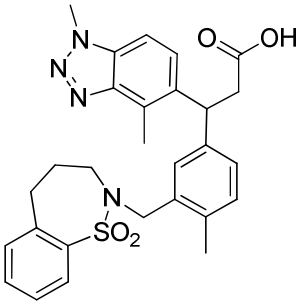
Isómero N1

A una solución de 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hexanoato

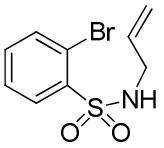
de etilo (27,2 mg, 0,048 mmol) en THF (1 mL) y agua (1,000 mL) se agregó LiOH (3,44 mg, 0,143 mmol). La reacción se dejó agitar durante 18 h y la reacción se inactivó con una cantidad mínima de HCl 1 N (0,5 mL). La muestra se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) para proporcionar ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hexanoico (5,5 mg, 10,17 µmol, 21,27 % de rendimiento) y ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hexanoico (10,8 mg, 0,020 mmol, 41,8 % de rendimiento) como sólidos blancos. LC-MS m/z 541,2 $(M+H)^+$, 1,10 min (tiempo de retención) y LC-MS m/z 541,2 $(M+H)^+$, 1,10 min (tiempo de retención) respectivamente.

Ejemplo 209

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



N-alil-2-bromobencenosulfonamida



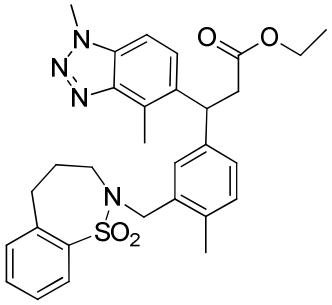
A una solución de cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonilo (5 g, 19,6 mmol) en DCM (100 mL) se agregó TEA (5,5 mL, 39,2 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, se agregó alilamina (1,3 g, 21,5 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (70 mL) y se extrajo con DCM (2 x 75 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (3,5 g, 65 %) como un sólido. LC-MS *m/z* 274,01 $(M)^+$, 1,888 min (tiempo de retención)

1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina



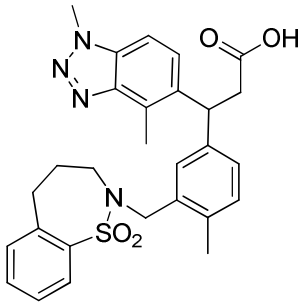
A una solución de N-alil-2-bromobencenosulfonamida (4,0 g, 14,5 mmol) en tolueno (40 mL) se agregó AIBN (0,47 g, 2,9 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C, luego se agregó Bu_3SnH (4,65 g, 15,9 mmol) a 75 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C después de la adición durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (15 % de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (560 mg, 22 %). LC-MS *m/z* 198,04 $(M+H)^+$, 1,644 min (tiempo de retención)

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



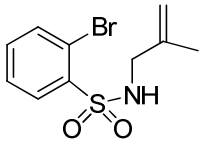
A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (80 mg, 0,218 mmol), 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (45,1 mg, 0,229 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (110 mg, 0,435 mmol) in THF (10 mL) a TA se agregó tri-n-butilfosfina (0,107 mL, 0,435 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó en cromatografía de gel de sílice. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (100 mg, 0,178 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite. LC-MS *m/z* 547,4 $(M+H)^+$, 1,18 min (tiempo de retención)

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



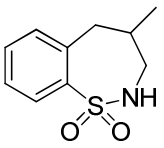
A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (101 mg, 0,185 mmol), 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,178 mmol) en MeOH (2 mL) a TA se agregó LiOH 2 M (0,554 mL, 1,109 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 85 °C. Se agregó HCl 1N (1,109 mL, 1,109 mmol) y 1 mL de DMSO y se concentró. La mezcla de reacción se purificó con HPLC de fase inversa en condiciones ácidas para dar el compuesto del título (82,2 mg, 0,154 mmol, 84 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 519,2 $(M+H)^+$, 1,05 min (tiempo de retención)

2-Bromo-N-(2-metilalil)bencenosulfonamida



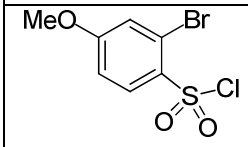
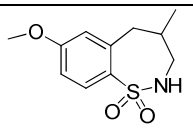
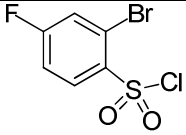
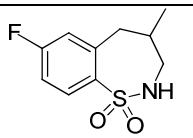
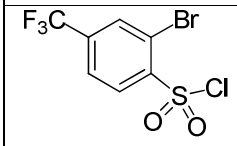
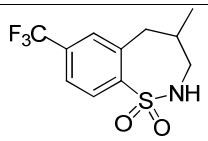
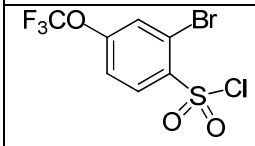
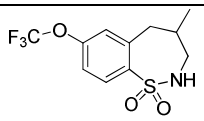
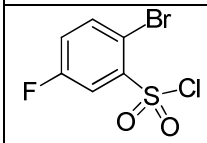
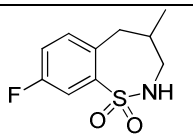
A una solución de cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonilo (5 g, 19,6 mmol) en DCM (100 mL) se agregó TEA (5,5 mL, 39,2 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, se agregó 2-metilo alilamina (1,3 g, 21,5 mmol) a 0 °C, luego se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (3,5 g, 62 %) como un sólido. LC-MS *m/z* 287,99 $(M)^+$, 1,993 min (tiempo de retención)

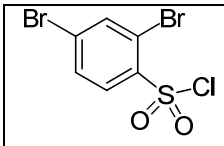
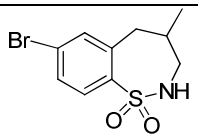
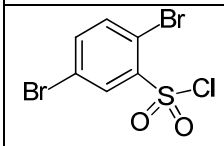
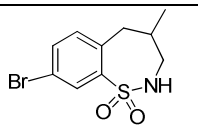
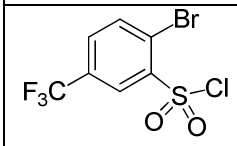
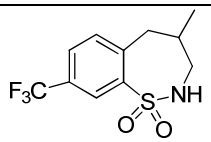
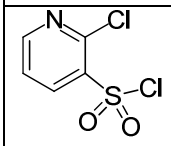
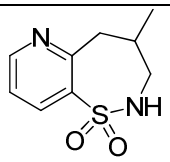
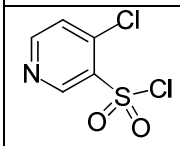
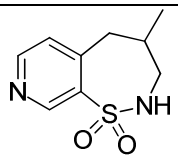
1,1-Dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina



A una solución de N-(2-metilalil)bencenosulfonamida (4,0 g, 13,8 mmol) en tolueno (40 mL) se agregó AIBN (0,45 g, 2,76 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C, luego se agregó Bu_3SnH (4,4 g, 15,2 mmol) a 75 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (15 % de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (660 mg, 26,4 %). LC-MS *m/z* 211,02 $(M+H)^+$, 1,782 min (tiempo de retención)

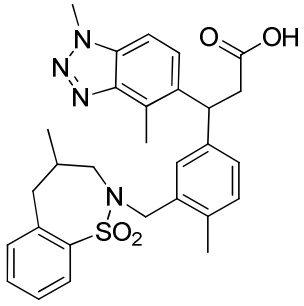
Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de manera similar a la que se describió anteriormente.

Reactivo	Nombre del producto	Estructura del producto	$(M+H)^+$	Tpo. de retención (min)	Comentario
	**1,1-Dióxido de 7-metoxi-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]-tiazepina**		242,19	1,844	
	**1,1-Dióxido de 7-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]-tiazepina**		228,0	1,75	$(M-H)^+$
	**1,1-Dióxido de 4-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]-tiazepina**		278,0	1,871	$(M-H)^+$
	**1,1-Dióxido de 4-metil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]-tiazepina**		296,0	1,897	
	**1,1-Dióxido de 8-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]-tiazepina**		229,98	2,106	

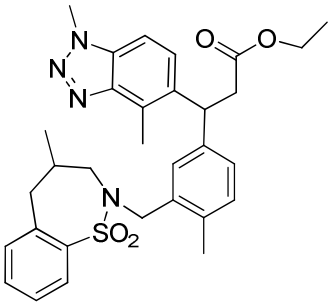
	**1,1-Dióxido de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]-tiazepina**		290,11	2,222	M^+
	**1,1-Dióxido de 8-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]-tiazepina**		290,02	2,167	M
	**1,1-Dióxido de 4-metil-8-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]-tiazepina**		278,08	3,488	
	**1,1-Dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f]-[1,2]tiazepina**		213,04	1,346	
	**1,1-Dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-f]-[1,2]tiazepina**		213,16	2,494	

Ejemplo 210

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico

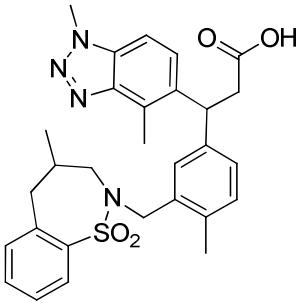


3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (80 mg, 0,218 mmol), 1,1-dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (46,0 mg, 0,218 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (110 mg, 0,435 mmol) in THF (10 mL) a TA se agregó tri-n-butilfosfina (0,107 mL, 0,435 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó en cromatografía de gel de sílice (el producto resultó en 50 % de EtOAc en hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (100 mg, 0,178 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite. LC-MS *m/z* 561,1 $(M+H)^+$, 1,24 min (tiempo de retención)

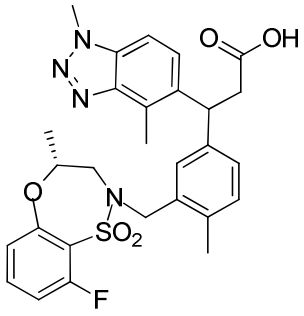
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico



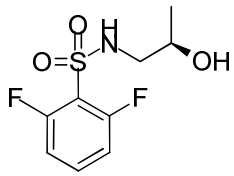
A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,178 mmol) en MeOH (2 mL) a TA se agregó LiOH 2 M (0,549 mL, 1,098 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 85 °C. Se agregó HCl 1N (1,109 mL, 1,109 mmol) y 1 mL de DMSO y se concentró. La mezcla de reacción se purificó con HPLC de fase inversa en condiciones ácidas para dar el compuesto del título (82,2 mg, 0,154 mmol, 84 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 533,2 $(M+H)^+$, 1,07 min (tiempo de retención)

Ejemplo 211

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-9-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

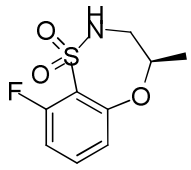


(R)-2,6-Difluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida



(R)-1-Amino-2-propanol (4,44 mL, 57,5 mmol) en THF (60 mL) y agua (15 mL) se agregó K_2CO_3 (7,95 g, 57,5 mmol) y luego cloruro de 2,6-difluorobenceno-1-sulfonilo (5 mL, 36,9 mmol) lentamente. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título (10,3 g, 41,0 mmol, 71,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 252,1 $(M+H)^+$, 0,64 min (tiempo de retención)

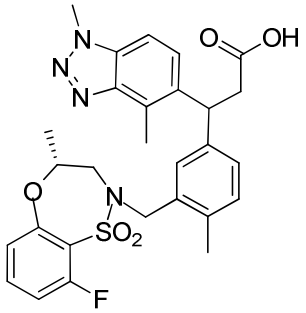
1,1-Dióxido de (R)-9-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



(R)-2,6-Difluoro-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida (10,3 g, 41,0 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (100 mL) se agregó KOt-Bu (6,90 g, 61,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 1,5 h, 19 h a 80 °C. Se agregó más KOt-Bu (4,60 g, 41,0 mmol) y 50 mL de DMSO y se calentó a 80 °C durante 2 h. La

mezcla de reacción se diluyó con H_2O (200 mL), se acidificó con HCl (2N) hasta pH ~6 y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (400 mL) y se concentró. Se purificó por cromatografía de gel de sílice. Las fracciones deseadas se concentraron y luego se trituraron con éter para dar el compuesto del título (2,46 g, 10,64 mmol, 25,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS *m/z* 232,0 $(M+H)^+$, 0,69 min (tiempo de retención)

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-9-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

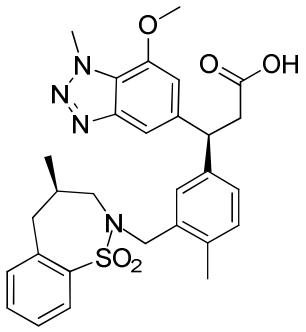


A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,136 mmol), 1,1-dióxido de (R)-9-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (33,0 mg, 0,143 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (68,7 mg, 0,272 mmol) en THF (3 mL) a TA se agregó tri-n-butilfosfina (0,067 mL, 0,272 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó en cromatografía de gel de sílice (el producto resultó en 50 % de EtOAc en hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el intermediario 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-9-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se disolvió en MeOH (2 mL), se agregó LiOH 2 M (0,408 mL, 0,816 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a 85 °C durante 30 min, luego se agitó a TA durante 19 h. Se agregó 0,8 mL de HCl 1 N y 1,5 mL de DMSO. La mayoría de los solventes se secó y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa en condición ácida para dar el compuesto del título (55,72 mg, 0,101 mmol, 74,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 553,4 $(M+H)^+$, 1,05 min (tiempo de retención)

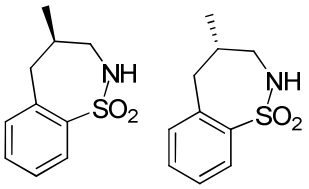
Ejemplo 212

Ácido (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-

1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico

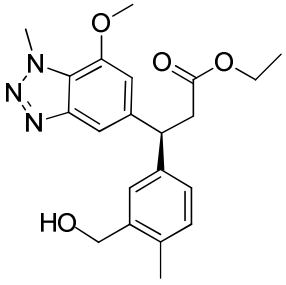


1,1-Dióxido de (R)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina y 1,1-dióxido de (S)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina



1,1-Dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (500 mg, 2,367 mmol) se separó por un método de SFC quiral (Columna: Chiralpak AD, 20x250mm, 5u; co-solvente: 20% de MeOH :IPA; velocidad de flujo: 50 g/min; contrapresión: 100bar). Las fracciones deseadas se concentraron para dar 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (222 mg, 1,051 mmol, 89 % de rendimiento) y 1,1-dióxido de (S)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (232 mg, 1,098 mmol, 93 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 212,0 $(M+H)^+$, 0,85 min (tiempo de retención) (isómero R) LC-MS *m/z* 211,9 $(M+H)^+$, 0,83 min (tiempo de retención) (isómero S)

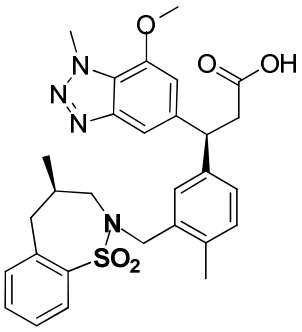
3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo



3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (200 mg,

0,765 mmol), ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (381 mg, 2,296 mmol), $(Rh(nbd)Cl)_2$ (35,3 mg, 0,077 mmol), (2R,3R)-butane-2,3-diilbis(difenilfosfina) (35,9 mg, 0,084 mmol), 1,4-dioxano (5 mL), hidróxido de potasio 1M (0,765 mL, 0,765 mmol) se combinaron en un tubo Schlenk y una corriente de Ar se burbujeó a través de la mezcla durante ~6 min. La reacción se agitó bajo argón durante 3 h. Después de 4 h la reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (20 mL) y se separaron las fases. El acuoso se extrajo nuevamente con EtOAc (50 mL) y el EtOAc combinado se lavó con agua (25 mL) y NaCl sat. ac. (25 mL) y se secó (Na_2SO_4) y filtró y se dejó en solución durante la noche. Se formó una pequeña cantidad de precipitado adicional y el sólido se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio. El residuo se concentró para proporcionar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice con una ejecución de gradiente de DCM a 70 % de EtOAc/DCM durante 30 min. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título (223 mg, 0,582 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco ceroso. La muestra mostró ~ 92% e.e. (la relación de isómero es de 96% del principal y 4% del secundario). LC-MS *m/z* 384,1 $(M+H)^+$, 0,94 min (tiempo de retención)

Ácido (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico

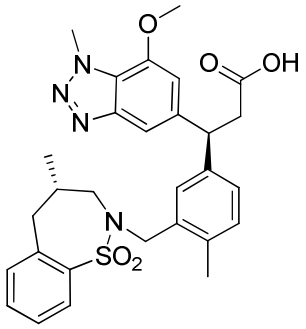


A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo (50 mg, 0,130 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (27,6 mg, 0,130 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (65,8 mg, 0,261 mmol) en THF (3 mL) a TA se agregó tri-n-butilfosfina (0,064 mL, 0,261 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó en cromatografía de gel de sílice (el producto resultó en 50 % de EtOAc en hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar un intermedio deseado como aceite. Se volvió

a disolver en MeOH (2 mL), se agregó LiOH 2M (0,391 mL, 0,782 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 85 °C. Se agregó 0,8 mL de HCl 1 N y 1,5 mL de DMSO. La mayoría de los solventes se retiró y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa en condición ácida para dar el compuesto del título (46,1 mg, 0,084 mmol, 64,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 549,4 $(M+H)^+$, 1,19 min (tiempo de retención)

Ejemplo 213

Ácido (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico

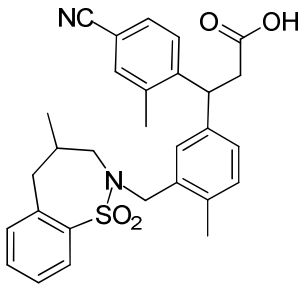


A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)propanoato de (S)-etilo (50 mg, 0,130 mmol), 1,1-dióxido de (S)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (27,6 mg, 0,130 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (65,8 mg, 0,261 mmol) en THF (3 mL) a TA se agregó tri-n-butilfosfina (0,064 mL, 0,261 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó en cromatografía de gel de sílice (el producto resultó en 50 % de EtOAc en hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar un intermedio deseado como aceite. Se volvió a disolver en MeOH (2 mL), se agregó LiOH 2M (0,391 mL, 0,782 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 85 °C. Se agregó 0,8 mL de HCl 1 N y 1,5 mL de DMSO. La mayoría de los solventes se retiró y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa en condición ácida para dar el compuesto del título (69,3 mg, 0,126 mmol, 97 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 549,3 $(M+H)^+$, 1,20 min (tiempo de retención)

Ejemplo 214

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f]-

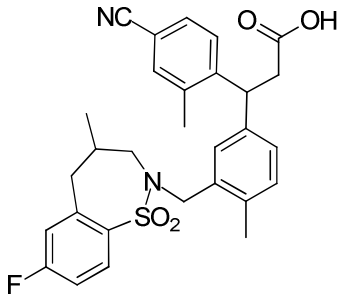
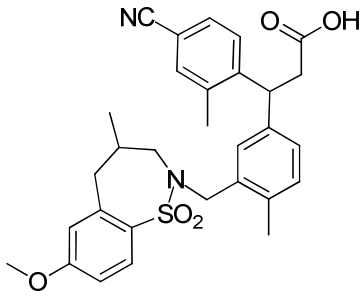
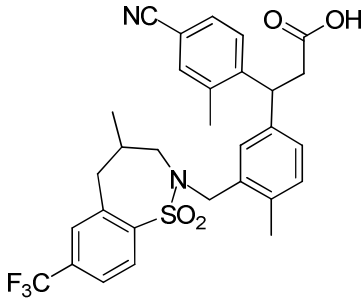
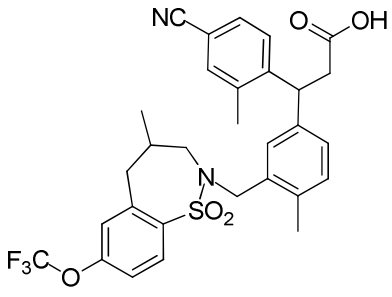
[1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico



A una solución de 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (80 mg, 0,247 mmol), 1,1-dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (52,3 mg, 0,247 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (110 mg, 0,435 mmol) en THF (10 mL) a TA se agregó tri-n-butilfosfina (0,107 mL, 0,435 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 75 h. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó en cromatografía de gel de sílice (el producto resultó en 30 % de EtOAc en hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el intermedio 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de metilo. Se volvió a disolver en MeOH (2 mL), se agregó LiOH 2M (0,742 mL, 1,484 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 85 °C. Se agregó 0,8 mL de HCl 1 N y 1 mL de DMSO. La mayoría de los solventes se retiró y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa en condición ácida para dar el compuesto del título (96,3 mg, 77%) como un sólido. LC-MS *m/z* 503,1 $(M+H)^+$, 1,15 min (tiempo de retención)

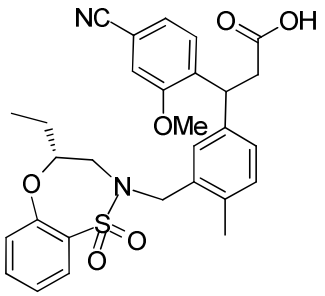
Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de manera similar a la que se describió anteriormente.

N.º de ejemplo	Nombre	Estructura	$(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)

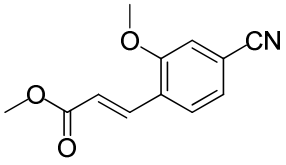
Ejemplo 215	**Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((7-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]-tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**		521,3	1,22
Ejemplo 216	**Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((7-metoxi-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]-tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico**		533,1	1,20
Ejemplo 217	**Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-7-(trifluorometil)-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]-tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)-propanoico**		571,5	1,32
Ejemplo 218	**Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]-tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)-propanoico**		587,0	1,32

Ejemplo 219

Ácido 3-(4-ciano-2-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

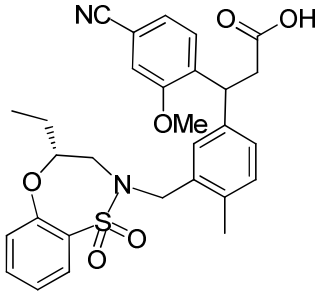


3-(4-ciano-2-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo



A una solución de 4-bromo-3-metoxibenzonitrile (1000 mg, 4,72 mmol) en DMF (7 mL) se agregó acrilato de metilo (2,137 mL, 23,58 mmol), DIPEA (2,059 mL, 11,79 mmol), $Pd(OAc)_2$ (106 mg, 0,472 mmol) y tri-o-tolilfosfina (287 mg, 0,943 mmol). El recipiente de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator a alta absorción durante 1 h a 150 °C. La mezcla de reacción se concentró, se filtró a través de celite, luego se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida con un evaporador rotovap. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice. Esas fracciones se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título (1,135 g, 5,23 mmol, 111 % de rendimiento). Se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS *m/z* 218,2 $(M+H)^+$, 0,96 min (tiempo de retención)

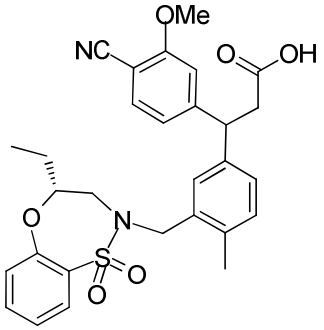
Ácido 3-(4-ciano-2-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



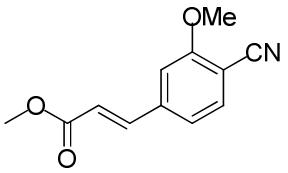
A una suspensión de 3-(4-ciano-2-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo (100 mg, 0,460 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (253 mg, 0,552 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (22,70 mg, 0,046 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (1 mL) a TA se agregó Et_3N (0,192 mL, 1,381 mmol). La suspensión resultante se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 100 °C. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se recogió y concentró para dar el producto bruto. La mezcla de reacción se purificó con HPLC de fase inversa en condición neutra para dar el intermedio 3-(4-ciano-2-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de metilo. Se volvió a disolver en MeOH (2 mL), se agregó LiOH 2M (1,381 mL, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se acidificó con HCl 1N hasta pH2 y se agregó 1 mL de DMSO. La mayoría de los solventes se retiró y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa en condición ácida para dar el compuesto del título (55,6 mg, 0,104 mmol, 22,59 %) como un sólido. LC-MS: *m/z* 535,1 $(M+H)^+$, Rt 1,12 min. ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 12,14 (br. s., 1 H), 7,78 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,51 - 7,29 (m, 5 H), 7,23 (m, 1 H), 7,19 - 7,06 (m, 2 H), 4,83 - 4,72 (m, 1 H), 4,41 (dd, *J* = 6,5, 14,1 Hz, 1 H), 4,19 - 4,04 (m, 1 H), 3,89 - 3,77 (m, 4 H), 3,71 - 3,58 (m, 1 H), 3,04 - 2,93 (m, 2 H), 2,89 - 2,68 (m, 1 H), 2,24 (s., 3 H), 1,63 - 1,48 (m, 1 H), 1,46 - 1,20 (m, 1 H), 1,11 - 0,96 (m, 3 H)

Ejemplo 220

Ácido 3-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

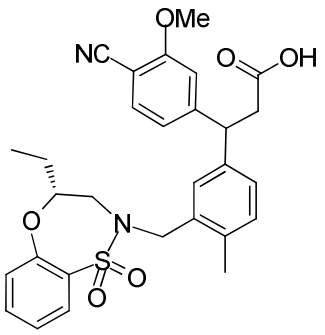


3-(4-ciano-3-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo



A una solución de 4-bromo-2-metoxibenzonitrile (500 mg, 2,358 mmol) en DMF (7 mL) se agregó acrilato de metilo (2,137 mL, 23,58 mmol), DIPEA (2,059 mL, 11,79 mmol), $Pd(OAc)_2$ (106 mg, 0,472 mmol) y tri-o-tolilfosfina (287 mg, 0,943 mmol). El recipiente de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator a alta absorción durante 1 h a 150 °C. La mezcla de reacción se concentró, se filtró a través de celite, luego se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se concentró para dar el compuesto del título (1,342 g, 6,18 mmol, 131 % de rendimiento). Se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS *m/z* 218,2 $(M+H)^+$, 0,85 min (tiempo de retención)

Ácido 3-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

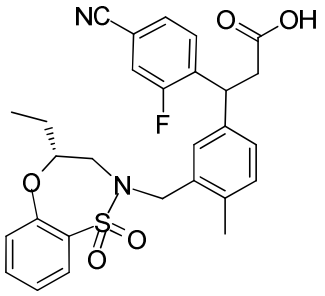


A una suspensión de 3-(4-ciano-3-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo (100 mg, 0,460 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (253 mg, 0,552 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (22,70 mg, 0,046 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (1 mL) a TA se agregó Et_3N (0,192 mL, 1,381 mmol). La suspensión resultante se calentó a 55 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se recogió y concentró para dar el producto bruto. La mezcla de reacción se purificó con HPLC de fase inversa en condición neutra para dar el intermedio 3-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de metilo. Se volvió a disolver en MeOH (2 mL), se agregó LiOH 2M (1,381 mL, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage

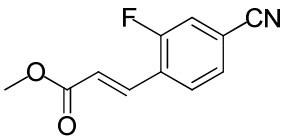
a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se acidificó con HCl 1N hasta pH 2 y se agregó 1 mL de DMSO. La mayoría de los solventes se retiró y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa en condición ácida para dar el compuesto del título (57,57 mg, 0,108 mmol, 23,39 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: *m/z* 535,1 $(M+H)^+$, Rt 1,10 min. ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 12,19 (br. s., 1 H), 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 - 7,18 (m, 5 H), 7,15 (m, 1 H), 7,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 4,53 - 4,40 (m, 2 H), 4,11 (m., 1 H), 3,91 (d, *J* = 4,3 Hz, 3 H), 3,80 (dd, *J* = 3,8, 14,1 Hz, 1 H), 3,63 (dd, *J* = 10,4, 15,2 Hz, 1 H), 3,13 - 2,99 (m, 2 H), 2,85 - 2,66 (m, 1 H), 2,26 (s., 3 H), 1,61 - 1,44 (m, 1 H), 1,40 - 1,17 (m, 1 H), 1,07 - 0,96 (m, 3 H)

Ejemplo 221

Ácido 3-(4-ciano-2-fluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

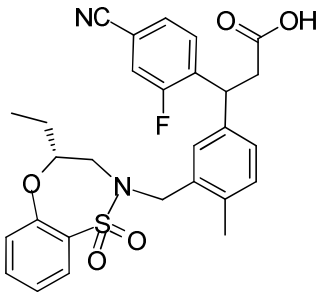


3-(4-ciano-2-fluorofenil)acrilato de (E)-metilo



A una solución de 4-bromo-3-fluorobenzonitrile (943 mg, 4,72 mmol) en DMF (7 mL) se agregó acrilato de metilo (2,137 mL, 23,58 mmol), DIPEA (2,059 mL, 11,79 mmol), $Pd(OAc)_2$ (106 mg, 0,472 mmol) y tri-o-tolilfosfina (287 mg, 0,943 mmol). El recipiente de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator a alta absorción durante 1 h a 150 °C. La mezcla de reacción se concentró, se filtró a través de celite, luego se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se concentró para dar el compuesto del título (1,509 g, 7,35 mmol, 156 % de rendimiento). Se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS *m/z* 206,0 $(M+H)^+$, 0,84 min (tiempo de retención)

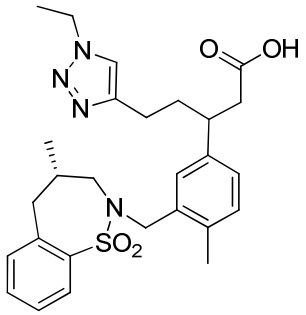
Ácido 3-(4-ciano-2-fluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



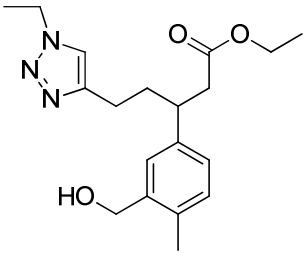
A una suspensión de 3-(4-ciano-2-fluorofenil)acrilato de (E)-metilo (100 mg, 0,487 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (267 mg, 0,585 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (24,03 mg, 0,049 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (1 mL) a TA se agregó Et_3N (0,204 mL, 1,462 mmol). La suspensión resultante se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 100 °C. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se recogió y concentró para dar el producto bruto. La mezcla de reacción se purificó con HPLC de fase inversa en condición neutra para dar el intermedio. Se volvió a disolver en MeOH (2 mL), se agregó LiOH 2M (1,462 mL, 2,92 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Se acidificó con HCl 1N hasta pH2 y se agregó 1 mL de DMSO. La mayoría de los solventes se retiraron y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa en condición ácida para dar el compuesto del título (12 mg, 0,023 mmol, 4,71 % de rendimiento) y ácido 3-(4-carbamoil-2-fluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (73 mg, 0,135 mmol, 27,7 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS: *m/z* 523,3 $(M+H)^+$,1,12 min. (tiempo de retención).

Ejemplo 222

Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico

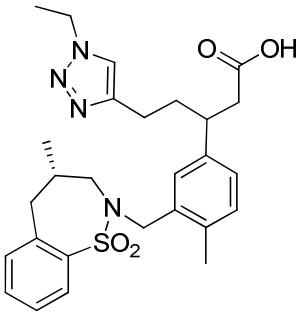


5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo



A una suspensión de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (Z)-etilo (500 mg, 2,239 mmol), (2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (667 mg, 2,69 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (110 mg, 0,224 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (1 mL) a TA se agregó Et_3N (0,936 mL, 6,72 mmol). La suspensión resultante se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se recogió y concentró para dar el producto bruto. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice (el producto salió como 100 % de EtOAc en hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (685 mg, 1,983 mmol, 89 % de rendimiento) como aceite. LC-MS: *m/z* 346,1 $(M+H)^+$, 0,83 min. (tiempo de retención)

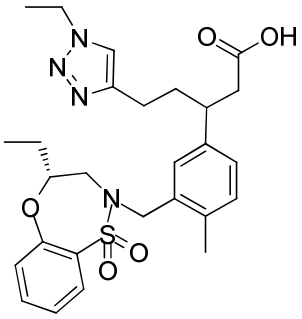
Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico



A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (50 mg, 0,145 mmol), 1,1-dióxido de (S)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (30,6 mg, 0,145 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (73,0 mg, 0,289 mmol) en THF (3 mL) a TA se agregó tri-n-butilfosfina (0,071 mL, 0,289 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó con HPLC de fase inversa en condición neutra para dar el intermedio deseado. Se volvió a disolver en MeOH (2 mL), se agregó LiOH 2M (0,434 mL, 0,868 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se agregó 0,8 mL de HCl 1 N y 1,5 mL de DMSO. La mayoría de los solventes se retiró y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa en condición ácida para dar el compuesto del título (60,6 mg, 0,119 mmol, 82 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 511,4 $(M+H)^+$, 1,00 min (tiempo de retención)

Ejemplo 223

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico

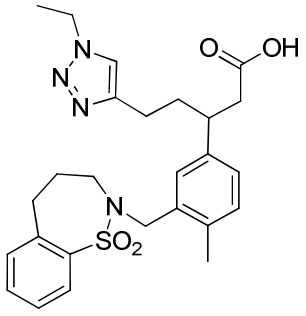


A una suspensión de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pent-2-enoato de (Z)-etilo (230 mg, 1,030 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (565 mg, 1,236

mmol) y [RhCl(cod)]2 (50,8 mg, 0,103 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (1 mL) a TA se agregó Et_3N (0,431 mL, 3,09 mmol). La suspensión resultante se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se recogió y concentró para dar el producto bruto. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice (el producto salió como 70 % de EtOAc en hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el intermedio (481 mg, 0,867 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite. 60 mg de intermedio se disolvió en 2 mL de MeOH. Se agregó LiOH 2M (3,09 mL, 6,18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se agregaron 0,8 mL de HCl 1 N y 1,5 mL de DMSO. La mayoría de los solventes se retiró y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa en condición ácida para dar el compuesto del título (62 mg). LC-MS: *m/z* 527,3 $(M+H)^+$, 1,03 min. (tiempo de retención)

Ejemplo 224

Ácido 3-(3-((1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico

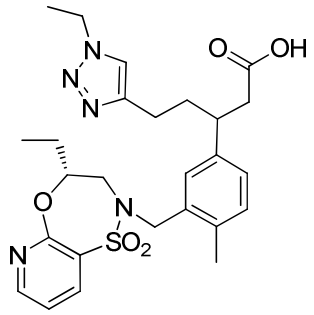


A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (150 mg, 0,434 mmol), 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (86 mg, 0,434 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (219 mg, 0,868 mmol) en THF (5 mL) a TA se agregó tri-n-butilfosfina (0,214 mL, 0,868 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó con HPLC de fase inversa en condición neutra para dar el intermedio deseado. Se volvió a disolver en MeOH (2 mL), se agregó LiOH 2M (1,303 mL, 2,61 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se agregó 0,8 mL de HCl 1 N y 1,5 mL de DMSO. La mayoría de los solventes se retiró y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa en

condición ácida para dar el compuesto del título (48,5 mg, 0,098 mmol, 22,49 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 497,4 $(M+H)^+$, 0,96 min (tiempo de retención)

Ejemplo 225

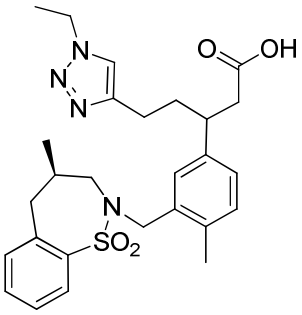
Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico



A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (50 mg, 0,145 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (33,0 mg, 0,145 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (73,0 mg, 0,289 mmol) en THF (3 mL) a TA se agregó tri-n-butilfosfina (0,071 mL, 0,289 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó con HPLC de fase inversa en condición neutra para dar el intermedio deseado como un aceite. Se volvió a disolver en MeOH (2 mL), se agregó LiOH 2M (0,434 mL, 0,868 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se agregó 0,8 mL de HCl 1 N y 1,5 mL de DMSO. La mayoría de los solventes se retiró y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa en condición ácida para dar el compuesto del título (52 mg, 0,099 mmol, 68,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 528,2 $(M+H)^+$, 0,87 min (tiempo de retención)

Ejemplo 226

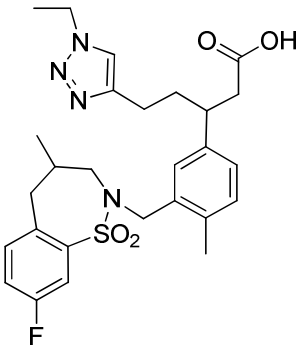
Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico



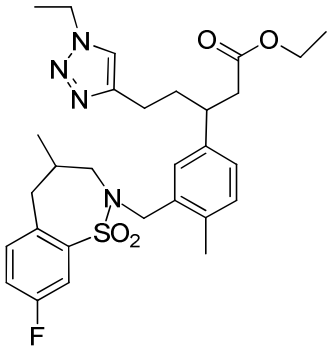
A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (80 mg, 0,232 mmol), 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (48,9 mg, 0,232 mmol) y ADDP (117 mg, 0,463 mmol) en THF (3 mL) a TA se agregó tributilfosfina (0,128 mL, 0,463 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El solvente se retiró y el producto bruto se purificó con HPLC de fase inversa en condición neutra para dar el intermedio deseado. Se volvió a disolver en MeOH (2 mL), se agregó LiOH 2 M (0,695 mL, 1,390 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se agregó 0,8 mL de HCl 1 N y 1,5 mL de DMSO. La mayoría de los solventes se retiró y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa en condición ácida para dar el compuesto del título (65,9 mg, 0,129 mmol, 55,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 511,4 $(M+H)^+$, 1,00 min (tiempo de retención)

Ejemplo 227

Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-((8-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)pentanoico

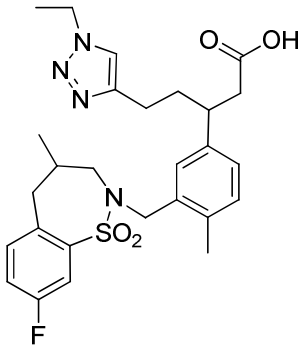


5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-((8-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f]-[1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo



A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (70 mg, 0,203 mmol), 1,1-dióxido de 8-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (46,5 mg, 0,203 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (102 mg, 0,405 mmol) en THF (3 mL) a TA se agregó tri-n-butilfosfina (0,100 mL, 0,405 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 70 h. El solvente se retiró y se obtuvo el producto bruto purificado con HPLC de fase inversa en condición neutra para dar el compuesto del título (70 mg, 0,126 mmol, 62,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 557,0 $(M+H)^+$, 1,21 min (tiempo de retención)

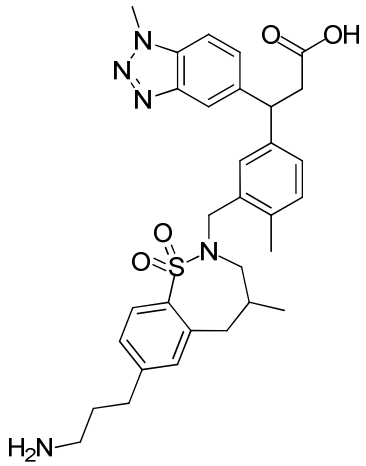
Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-((8-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)pentanoico



A una solución de 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-((8-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)pentanoato de etilo (70 mg, 0,126 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó LiOH 2M (0,440 mL, 0,880 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a alta absorción durante 30 min a 80 °C. Se agregaron 0,8 mL de HCl 1 N y 1,5 mL de DMSO. La mayoría de los solventes se retiró y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa en condición ácida para dar el compuesto del título (56,7 mg, 0,107 mmol, 85 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 529,1 $(M+H)^+$, 1,04 min (tiempo de retención)

Ejemplo 228

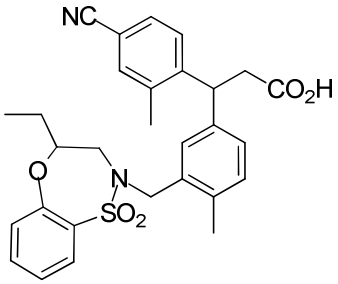
Sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-(3-((7-(3-Aminopropil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)propanoico



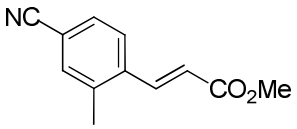
Ácido 3-(3-((7-(3-((terc-Butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (80 mg, 0,118 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agregó HCl 4 M en dioxano (0,296 mL, 1,184 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 19 h. Se agregó más HCl 4 M en dioxano (0,296 mL, 1,184 mmol) y luego se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y la muestra se purificó con HPLC de fase inversa con condición ácida para dar el compuesto del título (77,6 mg, 0,113 mmol, 95 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 576,3 $(M+H)^+$, 0,79 min (tiempo de retención)

Ejemplo 229

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

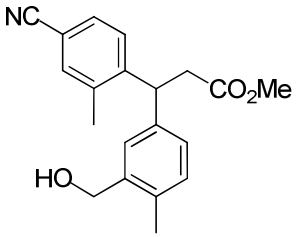


3-(4-ciano-2-metilfenil)acrilato de (E)-metilo



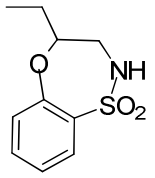
A una solución de 4-bromo-3-metilbenzonitrile (0,784 g, 4 mmol) en DMF (20 mL) se agregó acrilato de metilo (1,812 mL, 20,00 mmol), DIPEA (1,747 mL, 10,00 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,090 g, 0,400 mmol) y tri-o-tolilfosfina (0,243 g, 0,800 mmol). Luego la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 150 °C en una atmósfera de N_2 durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para retirar el resto del acrilato de metilo, luego se diluyo con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en $MgSO_4$, se filtró, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 3-(4-ciano-2-metilfenil)acrilato de (E)-metilo (0,8815 g, 4,38 mmol, 110 % de rendimiento). ^{1}H-NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,47 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,43 (d, J=15,81 Hz, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 7,61 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=15,81 Hz, 1 H).

3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo



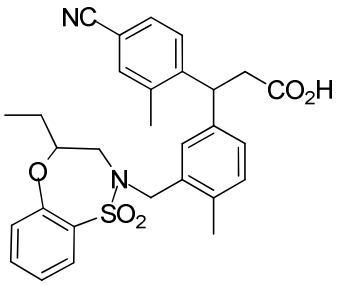
A una solución de 3-(4-ciano-2-metilfenil)acrilato de (E)-metilo (0,88 g, 4,37 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) y agua (8 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (1,452 g, 8,75 mmol), Et_3N (2,438 mL, 17,49 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (0,108 g, 0,219 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, se filtró y evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (1,2015 g, 3,72 mmol, 85 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 306,2 $(M-OH)^+$, 0,94 min (tiempo de retención).

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



A una solución de 1-amino-2-butanol (1,897 mL, 20,00 mmol) en THF (40 mL) y agua (10 mL) se agregó K_2CO_3 (2,76 g, 20,00 mmol) luego cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (2,65 mL, 20 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (80 + 2 x 40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, evaporó al vacío y se secó a alto vacío. Este intermedio se disolvió en sulfóxido de dimetilo (80 mL) y se agregó KOtBu (6,73 g, 60,0 mmol). La reacción resultante se agitó a 80 °C durante 17,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (80 mL) y HCl (40 mL, 1 N) luego se extrajo con EtOAc (200 + 2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó en $MgSO_4$, se filtró, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (4,1306 g, 18,17 mmol, 91 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 228,1 $(M+H)^+$, 0,75 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

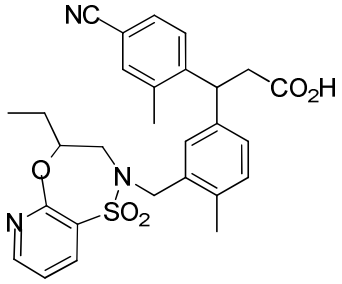


A una solución de 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,155 mmol) en THF (2 mL) se agregó 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (52,7 mg, 0,232 mmol), PS-PPh_3 (193 mg, 0,309 mmol) y DIAD (0,060 mL, 0,309 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 50 min. La mezcla de reacción se filtró y evaporó. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2,0 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (2 N) (0,387 mL, 0,773 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-

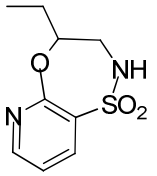
ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (42,7 mg, 0,082 mmol, 53,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 519,2 $(M+H)^+$, 1,13 min (tiempo de retención).

Ejemplo 230

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

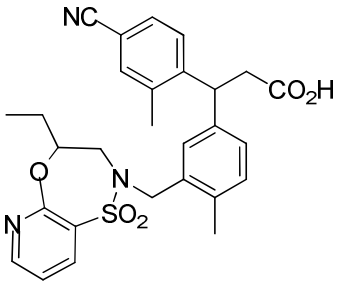


1,1-Dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina



A una solución de 1-amino-2-butanol (1,897 mL, 20,00 mmol) en THF (40 mL) y agua (10 mL) se agregó K_2CO_3 (2,76 g, 20,00 mmol) luego cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (2,89 mL, 20 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H2O y se extrajo con EtOAc (80 + 2 x 40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, evaporó al vacío y se secó a alto vacío. Este intermedio se disolvió en sulfóxido de dimetilo (80 mL) y se agregó KOtBu (6,73 g, 60,0 mmol). La reacción resultante se agitó a 80 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (80 mL) antes de agregar HCl (40 mL, 1 N) luego se extrajo con EtOAc (200 + 2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó en $MgSO_4$, se filtró, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (4,4145 g, 19,34 mmol, 97 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 229,2 $(M+H)^+$, 0,45 min (tiempo de retención).

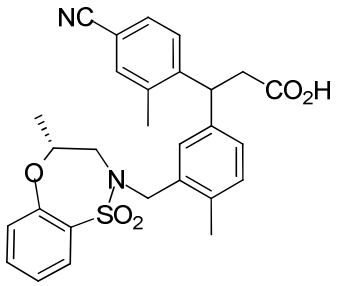
Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2, 3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



A una solución de 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,155 mmol) en THF (2 mL) se agregó 1,1-dióxido de 4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepina (52,9 mg, 0,232 mmol), PS-PPh_3 (193 mg, 0,309 mmol) y DIAD (0,060 mL, 0,309 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 50 min. La mezcla de reacción se filtró y evaporó. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2,000 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (2 N) (0,387 mL, 0,773 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (43,8 mg, 0,084 mmol, 54,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 520,1 $(M+H)^+$, 1,03 min (tiempo de retención).

Ejemplo 231

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

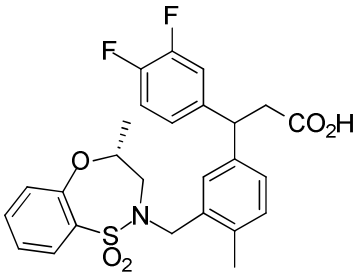


A una solución de 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,155 mmol) en THF (2 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (49,5 mg, 0,232 mmol), PS-PPh_3 (193 mg, 0,309 mmol) y DIAD (0,060 mL, 0,309 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 50 min antes de filtrarla y luego evaporarla. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2,0 mL) antes de agregar NaOH (2 N) (0,387

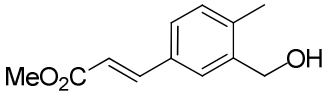
mL, 0,773 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5 antes de evaporarla al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (33,5 mg, 0,066 mmol, 42,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 505,1 $(M+H)^+$, 1,09 min (tiempo de retención).

Ejemplo 232

Ácido 3-(3,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

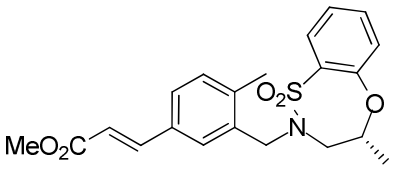


3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)acrilato de (E)-metilo



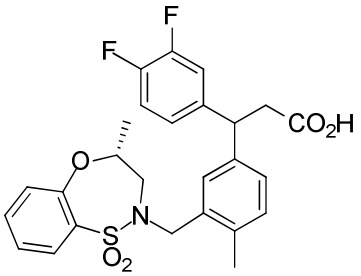
A una solución de (5-bromo-2-metilfenil)metanol (1,82 g, 5,88 mmol) en DMF (20 mL) se agregó acrilato de metilo (2,67 mL, 29,4 mmol), DIPEA (2,57 mL, 14,71 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,132 g, 0,588 mmol) y tri-o-tolilfosfina (0,358 g, 1,177 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego con irradiación de microondas a 130 °C en atmósfera de N_2 durante 1 h, se volvió a calentar con microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)acrilato de (E)-metilo (1,0271 g, 4,98 mmol, 85 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 207,1 $(M+H)^+$, 0,76 min (tiempo de retención).

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



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)acrilato de (E)-metilo (1,02 g, 4,95 mmol) en THF (100 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepina (1,371 g, 6,43 mmol), PS-PPh_3 (4,64 g, 7,42 mmol) luego DIAD (1,442 mL, 7,42 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (1,0552 g, 2,63 mmol, 53,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 402,1 $(M+H)^+$, 1,12 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(3,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

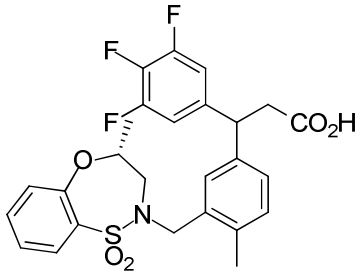


A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó ácido (3,4-difluorofenil)borónico (47,4 mg, 0,300 mmol), Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 23 h. A la mezcla de reacción se agregó más Et_3N (0,042 mL, 0,300 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (23,69 mg, 0,150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 90 min. A la mezcla de reacción se agregó más $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 110 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (2 N) (0,375 mL, 0,750 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. A la mezcla de reacción se agregó más NaOH (2 N) (0,150 mL, 0,300 mmol) y luego se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (46,1 mg, 0,092 mmol, 61,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 502,1 $(M+H)^+$, 1,15 min (tiempo de

retención).

Ejemplo 233

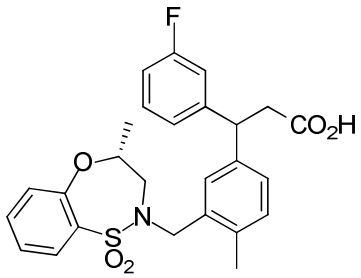
Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)propanoico



A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico (52,8 mg, 0,300 mmol), Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,400 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)propanoico (30,2 mg, 0,058 mmol, 38,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 520,2 $(M+H)^+$, 1,17 min (tiempo de retención).

Ejemplo 234

Ácido 3-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

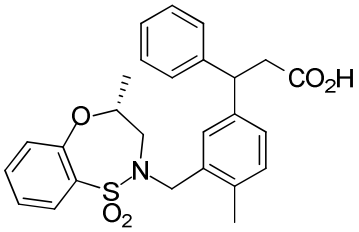


A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-

oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó ácido (3-fluorofenil)borónico (42,0 mg, 0,300 mmol), Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,400 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (53,9 mg, 0,111 mmol, 74,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 484,3 $(M+H)^+$, 1,12 min (tiempo de retención).

Ejemplo 235

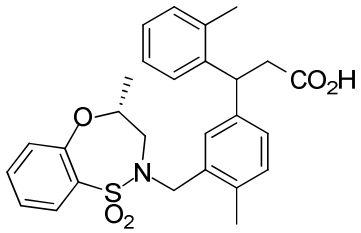
Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-fenilpropanoico



A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó ácido fenilborónico (36,6 mg, 0,300 mmol), Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,400 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-fenilpropanoico (48,6 mg, 0,104 mmol, 69,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 466,3 $(M+H)^+$, 1,14 min (tiempo de retención).

Ejemplo 236

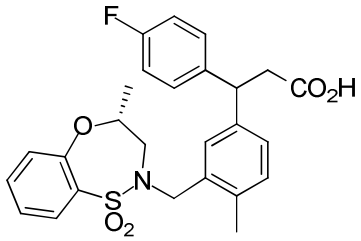
Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(o-tolil)propanoico



A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó ácido o-tolilborónico (40,8 mg, 0,300 mmol), Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,400 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(o-tolil)propanoico (31,4 mg, 0,065 mmol, 43,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 480,1 $(M+H)^+$, 1,18 min (tiempo de retención).

Ejemplo 237

Ácido 3-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

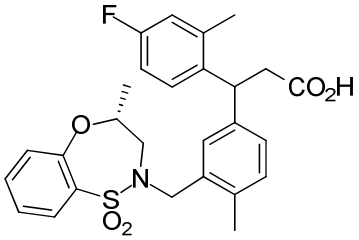


A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó ácido (4-fluorofenil)borónico (42,0 mg, 0,300 mmol), Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este

intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,400 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (41,5 mg, 0,086 mmol, 57,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 484,3 $(M+H)^+$, 1,14 min (tiempo de retención).

Ejemplo 238

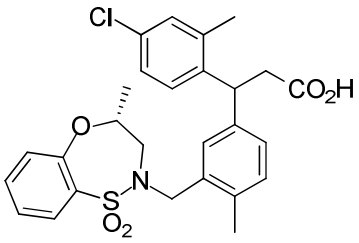
Ácido 3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico (46,2 mg, 0,300 mmol), Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,400 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (12,4 mg, 0,025 mmol, 16,61 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 498,5 $(M+H)^+$, 1,20 min (tiempo de retención).

Ejemplo 239

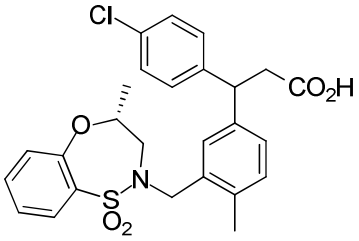
Ácido 3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico (51,1 mg, 0,300 mmol), Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,400 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (15,6 mg, 0,030 mmol, 20,23 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 514,3 $(M+H)^+$, 1,21 min (tiempo de retención).

Ejemplo 240

Ácido 3-(4-clorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

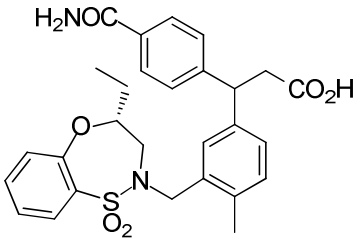


A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó ácido (4-clorofenil)borónico (46,9 mg, 0,300 mmol), Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,400 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80

°C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-clorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (44,9 mg, 0,090 mmol, 59,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 500,3 $(M+H)^+$, 1,18 min (tiempo de retención).

Ejemplo 241

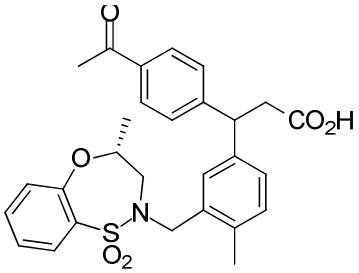
Ácido 3-(4-carbamoil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



A una solución de 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,155 mmol) en THF (2 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (52,7 mg, 0,232 mmol), PS-PPh_3 (193 mg, 0,309 mmol) y DIAD (0,060 mL, 0,309 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en EtOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (2 N) (0,541 mL, 1,082 mmol) y H_2O_2 (~30%) (0,111 mL, 1,082 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-carbamoil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (29,5 mg, 0,055 mmol, 35,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 537,3 $(M+H)^+$, 0,97 min (tiempo de retención).

Ejemplo 242

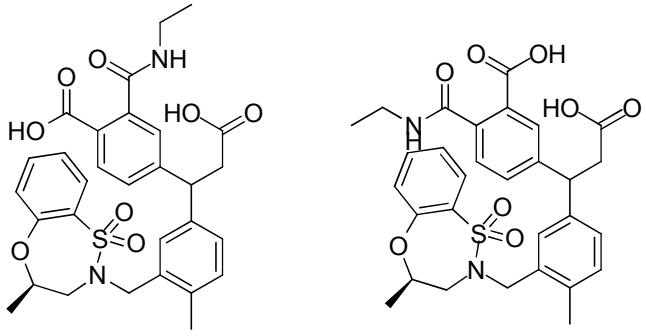
Ácido 3-(4-acetilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó ácido (4-acetilfenil)borónico (49,2 mg, 0,300 mmol), Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,400 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-acetilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (52,4 mg, 0,103 mmol, 68,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 508,3 $(M+H)^+$, 1,06 min (tiempo de retención).

Ejemplo 243

Ácido 4-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico; Ácido 5-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico (mezcla de relación desconocida)

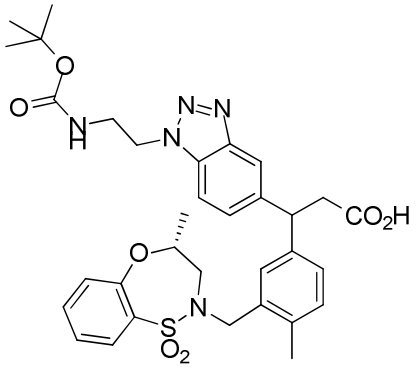


A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó ácido (2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)borónico (65,7 mg,

0,300 mmol), Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se agregó más ácido (2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)borónico (32,9 mg, 0,150 mmol) y luego se agitó a 90 °C durante 90 min. A la mezcla de reacción se agregó más Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol) luego se agitó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,400 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 4-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico; ácido 5-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico (mezcla de relación desconocida) (26,4 mg, 0,023 mmol, 15,16 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 550,3 $(M+H)^+$, 0,91 min (tiempo de retención).

Ejemplo 244

Ácido 3-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

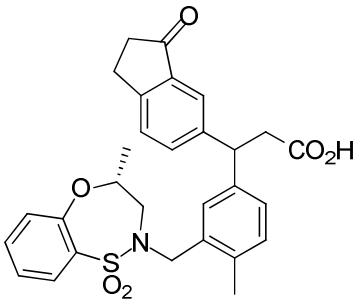


A una solución de 3-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (108 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1,4 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (266 mg, 0,600 mmol), Et_3N (0,167 mL, 1,200 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (7,40 mg, 0,015 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se agregó más 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (133 mg, 0,300 mmol) y luego se agitó a 90 °C durante 90 min. A la mezcla de reacción se agregó más Et_3N (0,167 mL, 1,200 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (7,40 mg, 0,015 mmol) luego se agitó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (4 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,800 mL, 2,400 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min antes de acidificarse con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (155,0 mg, 0,239 mmol, 80 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 650,5 $(M+H)^+$, 1,02 min (tiempo de retención).

Ejemplo 245

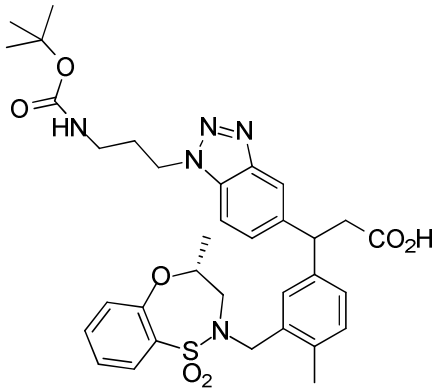
Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico



A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (77 mg, 0,300 mmol), Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 80 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,400 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico (24,1 mg, 0,046 mmol, 30,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 520,1 $(M+H)^+$, 1,03 min (tiempo de retención).

Ejemplo 246

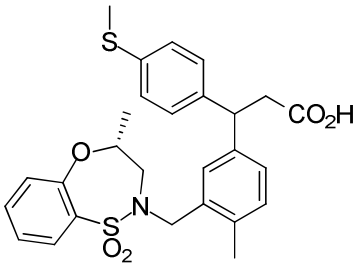
Ácido 3-(1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



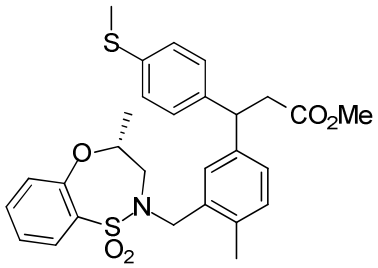
A una solución de 3-(1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (112 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1,4 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (266 mg, 0,600 mmol), Et_3N (0,167 mL, 1,200 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (7,40 mg, 0,015 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 80 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (4 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,800 mL, 2,400 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min antes de acidificarse con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (133,6 mg, 0,201 mmol, 67,1 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 664,0 $(M+H)^+$, 1,09 min (tiempo de retención).

Ejemplo 247

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoico

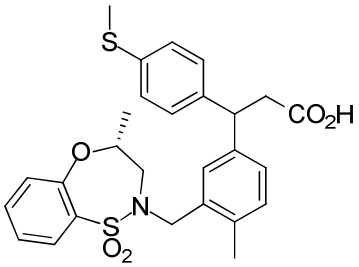


3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoato de metilo



A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (161 mg, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (2 mL) se agregó ácido (4-(metiltio)fenil)borónico (134 mg, 0,800 mmol), Et_3N (0,223 mL, 1,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (9,86 mg, 0,020 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 100 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoato de metilo (206,5 mg, 0,393 mmol, 98 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 526,4 $(M+H)^+$, 1,30 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoico

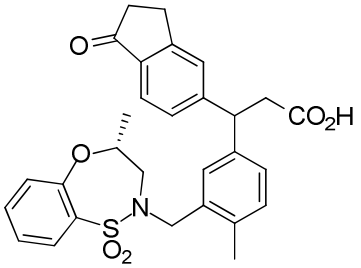


A una solución de 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoato de metilo (31,5 mg, 0,06 mmol) en MeOH (2,0 mL) se agregó NaOH (2,0 N) (0,150 mL, 0,300 mmol) y la mezcla se

calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (2 N) hasta pH ~4, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoico (19,6 mg, 0,038 mmol, 63,8 % de rendimiento). LC-MS *m*/*z* 512,4 $(M+H)^+$, 1,20 min (tiempo de retención).

Ejemplo 248

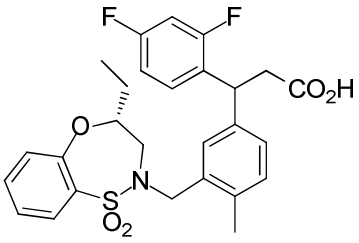
Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico



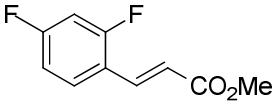
A una solución de 3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (60,2 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (77 mg, 0,300 mmol), Et_3N (0,084 mL, 0,600 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (3,70 mg, 7,50 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,400 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH ~4, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico (16,4 mg, 0,032 mmol, 21,04 % de rendimiento). LC-MS *m*/*z* 520,2 $(M+H)^+$, 1,02 min (tiempo de retención).

Ejemplo 249

Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

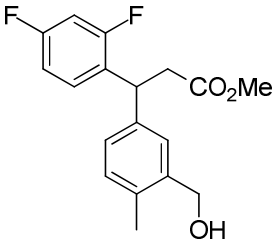


3-(2,4-Difluorofenil)acrilato de (E)-metilo



A una solución de fosfonoacetato de trimetilo (1,425 mL, 8,80 mmol) en THF (30 mL) se agregó KOtBu (0,987 g, 8,80 mmol) y se agitó a TA durante 10 min antes de agregar 2,4-difluorobenzaldehído (0,875 mL, 8 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 160 min. A la mezcla de reacción se agregó más fosfonoacetato de trimetilo (0,648 mL, 4,00 mmol) luego KOtBu (0,449 g, 4,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. A la mezcla de reacción se agregó H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó en $MgSO_4$, se filtró, se evaporó al vacío para proporcionar el intermedio deseado 3-(2,4-difluorofenil)acrilato de (E)-metilo (1,5710 g, 7,93 mmol, 99 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 199,1 $(M+H)^+$, 0,94 min (tiempo de retención).

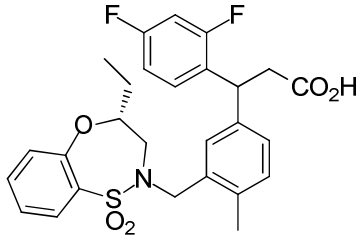
3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo



A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)acrilato de (E)-metilo (396 mg, 2 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (664 mg, 4,00 mmol), Et_3N (1,115 mL, 8,00 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (49,3 mg, 0,100 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a 90 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, se filtró y evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (522,3 mg, 1,631 mmol, 82 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 303,1 $(M+H)^+$, 0,98 min (tiempo de

retención).

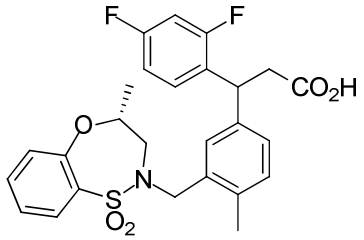
Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,156 mmol) en THF (2 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (53,2 mg, 0,234 mmol), PS-PPh_3 (195 mg, 0,312 mmol) y DIAD (0,061 mL, 0,312 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró y evaporó. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2,000 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (2 N) (0,390 mL, 0,780 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (55,3 mg, 0,107 mmol, 68,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 516,3 $(M+H)^+$, 1,19 min (tiempo de retención).

Ejemplo 250

Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

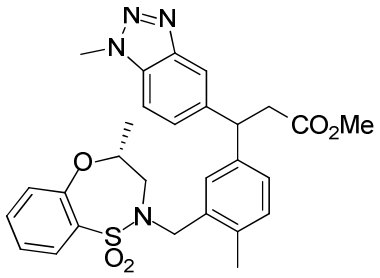


A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de metilo (50 mg, 0,156 mmol) en THF (2 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (49,9 mg, 0,234 mmol), PS-PPh_3 (195 mg, 0,312 mmol) y DIAD (0,061 mL, 0,312 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA

durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró y evaporó. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2,000 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (2 N) (0,390 mL, 0,780 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (54,3 mg, 0,108 mmol, 69,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 502,2 $(M+H)^+$, 1,13 min (tiempo de retención).

Ejemplo 251

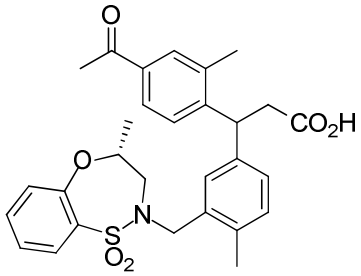
3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo



A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-il)propanoato de metilo (204 mg, 0,6 mmol) en THF (10 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (192 mg, 0,900 mmol), PS-PPh_3 (750 mg, 1,200 mmol) y luego DIAD (0,233 mL, 1,200 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 19,5 h. A la mezcla de reacción se agregó más PS-PPh_3 (375 mg, 0,600 mmol) y se agitó a TA durante 80 min. A la mezcla de reacción se agregó más DIAD (0,117 mL, 0,600 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (2 x 10 mL). El filtrado se combinó y lavó con H_2O (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó en $MgSO_4$, se filtró y evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida antes de purificarse adicionalmente con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado 3-(1-metil-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoato de metilo (80,9 mg, 0,151 mmol, 25,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 535,1 $(M+H)^+$, 1,35 min (tiempo de retención).

Ejemplo 252

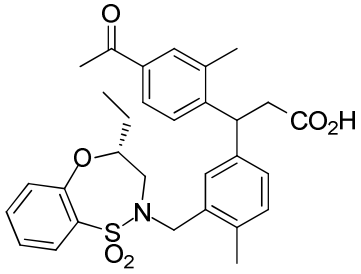
Ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (152 mg, 0,344 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó 3-(4-acetil-2-metilfenil)acrilato de (E)-metilo (50 mg, 0,229 mmol), Et_3N (0,096 mL, 0,687 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (5,65 mg, 0,011 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (3 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,611 mL, 1,833 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH ~4, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (64,2 mg, 0,123 mmol, 53,7 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 522,3 $(M+H)^+$, 1,06 min (tiempo de retención).

Ejemplo 253

Ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

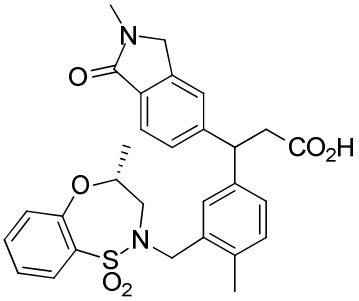


A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (157 mg, 0,344 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se agregó 3-(4-acetil-2-metilfenil)acrilato de (E)-

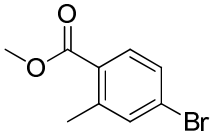
metilo (50 mg, 0,229 mmol), Et_3N (0,096 mL, 0,687 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (5,65 mg, 0,011 mmol). A la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (3 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (0,611 mL, 1,833 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH ~4, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (55,1 mg, 0,103 mmol, 44,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 536,2 $(M+H)^+$, 1,12 min (tiempo de retención).

Ejemplo 254

Ácido 3-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

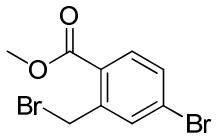


4-bromo-2-metilbenzoato de metilo



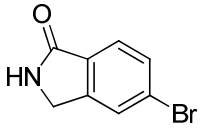
Bajo nitrógeno, ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (5,0 g, 23,25 mmol) se disolvió en MeOH (100 mL), después de lo cual se agregó $SOCl_2$ (1,697 mL, 23,25 mmol) gota a gota a la solución. La mezcla se sometió a reflujo a 80 °C durante 2 h y luego se concentró para proporcionar 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 20,74 mmol, 89 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 229$(M+H)^+$ 1,28 min (tiempo de retención).

4-Bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo



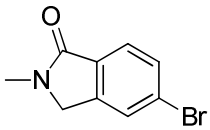
A una solución de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 21,83 mmol) en cloroformo (20 mL), bajo nitrógeno, se agregó NBS (3,88 g, 21,83 mmol) y peróxido de benzoilo (0,264 g, 1,091 mmol). La mezcla se sometió a reflujo a 100 °C durante 2 h., se filtró y concentró para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (5,0 g, 13,64 mmol, 62,5 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 307 $(M+H)^+$ 1,28 min (tiempo de retención).

5-Bromoisoindolin-1-ona



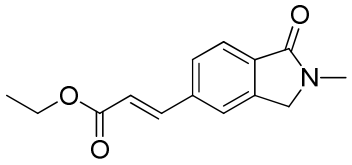
Una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (5,0 g, 16,24 mmol) y NH_4OH (21,07 mL, 162 mmol) bajo nitrógeno se cerró herméticamente y se agitó durante la noche. Luego la reacción se filtró para proporcionar 5-bromoisoindolin-1-ona (2,5 g, 11,79 mmol, 72,6 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 212 $(M+H)^+$ 0,98 min (tiempo de retención).

5-Bromo-2-metilisoindolin-1-ona



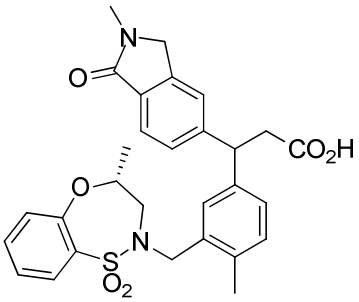
A una solución de 5-bromoisoindolin-1-ona (2500 mg, 11,79 mmol) en DMF (20 mL) bajo nitrógeno, a 0 °C, se agregó NaH (566 mg, 14,15 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de esto se agregó MeI (0,885 mL, 14,15 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl sat. acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y concentró para proporcionar 5-bromo-2-metilisoindolin-1-ona (2500 mg, 7,30 mmol, 61,9 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 226 $(M+H)^+$ 1,02 min (tiempo de retención).

3-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)acrilato de (E)-etilo



Una mezcla de tri-o-tolilfosfina (0,242 g, 0,796 mmol), acrilato de etilo (1,594 g, 15,92 mmol), 5-bromo-2-metilisoindolin-1-ona (1,8 g, 7,96 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,089 g, 0,398 mmol), y TEA (2,220 mL, 15,92 mmol) en CH_3CN (25,0 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. La reacción se filtró y concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (1/5), para proporcionar 3-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)acrilato de (E)-etilo (1,02 g, 3,95 mmol, 49,6 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 247 $(M+H)^+$ 1,50 min (tiempo de retención).

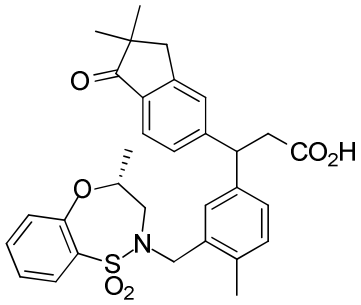
Ácido 3-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



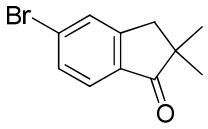
A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (271 mg, 0,612 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1,3 mL) se agregó 3-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)acrilato de (E)-etilo (100 mg, 0,408 mmol), Et_3N (0,170 mL, 1,223 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (10,05 mg, 0,020 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (6 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (1,087 mL, 3,26 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación en microondas a 80 °C durante 20 min (6-2). La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH ~4, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (103,0 mg, 0,193 mmol, 47,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 535,1 $(M+H)^+$, 0,92 min (tiempo de retención).

Ejemplo 255

Ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

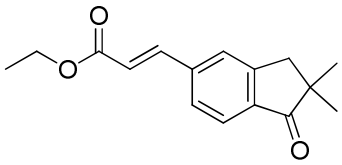


5-Bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



Una solución de LiHMDS 1M (95 mL, 95 mmol) se agregó gota a gota a una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (5 g, 23,69 mmol) en THF (100 mL) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. Luego la mezcla se enfrió hasta -78 °C y se agregó yoduro de metilo (7,41 mL, 118 mmol) y se agitó otras 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado acuoso. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (20/1) para proporcionar 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (5,0 g, 17,36 mmol, 73,3 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 239 $(M+H)^+$ 1,78 min (tiempo de retención).

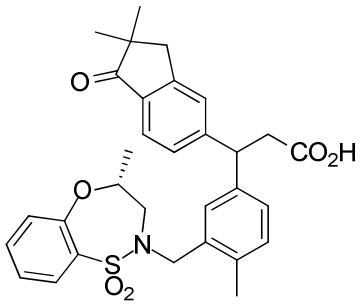
3-(2,2-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilato de (E)-etilo



A una solución de 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (3,5 g, 14,64 mmol) en Et_3N (90 mL, 646 mmol) se agregó acrilato de etilo (3,66 g, 36,6 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,329 g, 1,464 mmol) y tri-o-tolilfosfina (0,891 g, 2,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla

se enfrió a TA y el Et_3N se evaporó al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$ y el solvente se retiró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante elución con éter de petróleo/EtOAc (20/1) para proporcionar 3-(2,2-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilato de (E)-etilo (2,4 g, 9,29 mmol, 63,5% de rendimiento). LC-MS: *m/z* 259 $(M+H)^+$ 1,81 min (tiempo de retención).

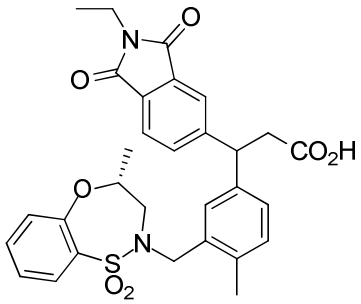
Ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



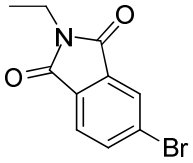
A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (257 mg, 0,581 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1,3 mL) se agregó 3-(2,2-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilato de (E)-etilo (100 mg, 0,387 mmol), Et_3N (0,162 mL, 1,161 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (9,54 mg, 0,019 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 65 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (6 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (3 N) (1,032 mL, 3,10 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 60 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH ~4, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (118,5 mg, 0,216 mmol, 55,9 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 548,3 $(M+H)^+$, 1,12 min (tiempo de retención).

Ejemplo 256

Ácido 3-(2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico

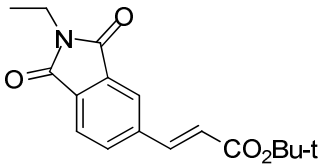


5-Bromo-2-etilisoindolina-1,3-diona



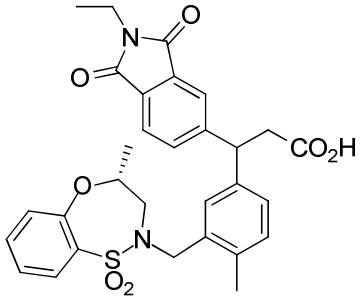
A una solución de 5-bromoisoindolina-1,3-diona (1130 mg, 5 mmol) en THF (25 mL) se agregó yodoetano (0,606 mL, 7,50 mmol) y luego lentamente se agregó NaH (144 mg, 6,00 mmol). La reacción resultante se agitó a TA durante 22 h. A la mezcla de reacción se le agregó DMF (2 mL) luego se agitó a TA durante 23 h. A la mezcla de reacción se le agregó más DMF (3 mL) luego se agitó a TA durante 120 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL), se acidificó con HCl (1 mL, 1,0 N), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó en $MgSO_4$, se filtró y evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 5-bromo-2-etilisoindolina-1,3-diona (899,7 mg, 3,54 mmol, 70,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 254,1 $(M+H)^+$, 0,90 min (tiempo de retención).

3-(2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)acrilato de (E)-terc-butilo



A una solución de 5-bromo-2-etilisoindolina-1,3-diona (254 mg, 1 mmol) en DMF (5 mL) se agregó acrilato de terc-butilo (0,726 mL, 5,00 mmol), DIPEA (0,437 mL, 2,500 mmol), $Pd(OAc)_2$ (22,45 mg, 0,100 mmol) y tri-o-tolilfosfina (60,9 mg, 0,200 mmol). Luego la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 130 °C en una atmósfera de N_2 durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 3-(2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)acrilato de (E)-terc-butilo (182,7 mg, 0,606 mmol, 60,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 302,2 $(M+H)^+$, 1,10 min (tiempo de retención).

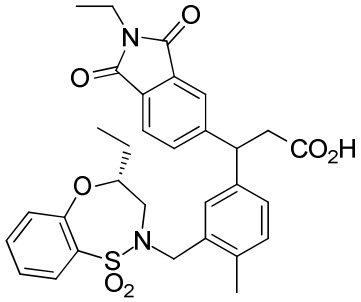
Ácido 3-(2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-metil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (221 mg, 0,498 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1,3 mL) se agregó3-(2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)acrilato de (E)-terc-butilo (100 mg, 0,332 mmol), Et_3N (0,139 mL, 0,996 mmol) y $[RhCl(cod)]_2$ (8,18 mg, 0,017 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 65,5 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. A este intermedio se agregó HCl (4,0 N en p-dioxano) (0,830 mL, 3,32 mmol) y se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico (66,2 mg, 0,118 mmol, 35,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 563,2 $(M+H)^+$, 1,09 min (tiempo de retención).

Ejemplo 257

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)propanoico

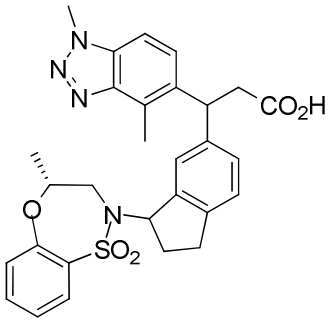


A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-2-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (182 mg, 0,398 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1,3 mL) se agregó3-(2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)acrilato de (E)-terc-butilo (80 mg, 0,265 mmol), Et_3N (0,111 mL, 0,796 mmol) y

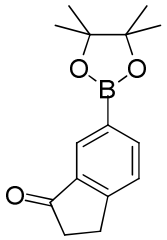
$[RhCl(cod)]_2$ (6,55 mg, 0,013 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. A este intermedio se agregó HCl (4,0 N en p-dioxano) (0,664 mL, 2,65 mmol) y se agitó a TA durante 25 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)propanoico (77,5 mg, 0,134 mmol, 50,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 577,4 $(M+H)^+$, 1,13 min (tiempo de retención).

Ejemplo 258

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico

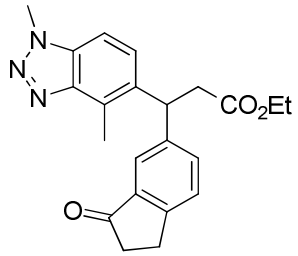


6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



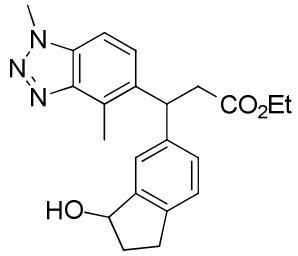
A una solución de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,688 g, 8 mmol) en DMF (16 mL) se agregó bis(pinacolato)diboron (3,05 g, 12,00 mmol), KOAc (1,570 g, 16,00 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,293 g, 0,400 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,5529 g, 4,81 mmol, 60,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 259,0 $(M+H)^+$, 1,00 min (tiempo de retención).

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo



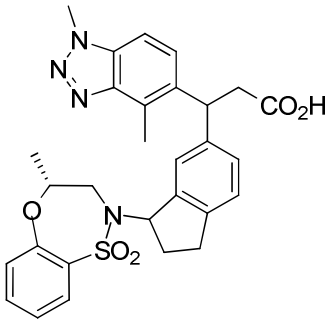
A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,981 g, 4 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (10 mL) se agregó 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,553 g, 6,02 mmol), Et_3N (1,673 mL, 12,00 mmol) y $[Rh(cod)Cl]_2$ (0,099 g, 0,200 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a 90 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, se filtró, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,4515 g, 0,885 mmol, 22,13 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 378,1 $(M+H)^+$, 0,89 min (tiempo de retención).

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,4515 g, 0,885 mmol) en THF (2,0 mL) se agregó $NaBH_4$ (0,100 g, 2,66 mmol) luego se agregó MeOH (500 µl) en porciones a la mezcla y se agitó a TA durante 20 h. Luego la mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,3837 g, 0,940 mmol, 106 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 380,1 $(M+H)^+$, 0,90 min (tiempo de retención).

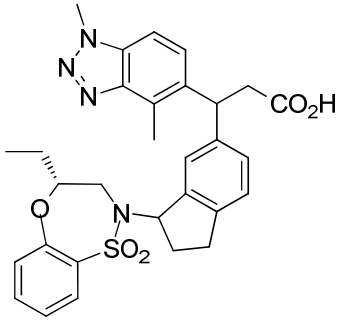
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (95 mg, 0,250 mmol) en THF (2 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (80 mg, 0,375 mmol), PS-PPh_3 (313 mg, 0,500 mmol) y DIAD (0,097 mL, 0,500 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y evaporó. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2,000 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (2 N) (0,625 mL, 1,250 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico (54,8 mg, 0,096 mmol, 38,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 547,3 $(M+H)^+$, 0,96 min (tiempo de retención).

Ejemplo 259

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico

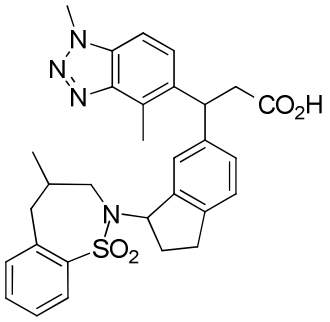


A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (190 mg, 0,500 mmol) en THF (4 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (170 mg, 0,750

mmol), PS-PPh_3 (625 mg, 1,000 mmol) y DIAD (0,194 mL, 1,000 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 4 h. Luego se agregó otra porción de PS-PPh_3 (0,5 mmol) y DIAD (0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó 1 h más. La mezcla de reacción se filtró y evaporó. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (3,00 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (2 N) (1,250 mL, 2,500 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico (61,6 mg, 0,110 mmol, 21,97 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 561,1 $(M+H)^+$, 1,00 min (tiempo de retención).

Ejemplo 260

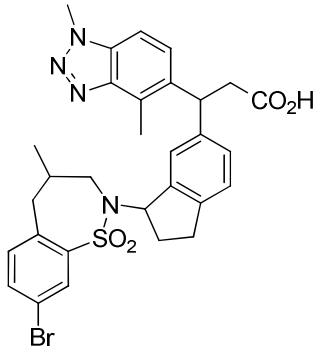
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,122 g, 0,322 mmol) en THF (4 mL) se agregó 1,1-dióxido de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (0,102 g, 0,482 mmol), PS-PPh_3 (0,603 g, 0,965 mmol) y DIAD (0,188 mL, 0,965 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y evaporó. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (3,0 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (2 N) (0,804 mL, 1,608 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico (29 mg, 0,053 mmol, 16,56 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 545,3 $(M+H)^+$, 0,99 min (tiempo de retención).

Ejemplo 261

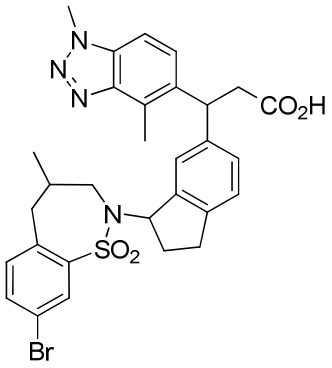
Ácido 3-(3-(8-bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (75 mg, 0,198 mmol) en THF (2 mL) se agregó 1,1-dióxido de 8-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (86 mg, 0,296 mmol), PS-PPh_3 (371 mg, 0,593 mmol) y DIAD (0,115 mL, 0,593 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y evaporó. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (2 N) (0,494 mL, 0,988 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-(8-bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (29,4 mg, 0,047 mmol, 23,85 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 623,4 $(M+H)^+$, 1,17 min (tiempo de retención).

Ejemplo 262

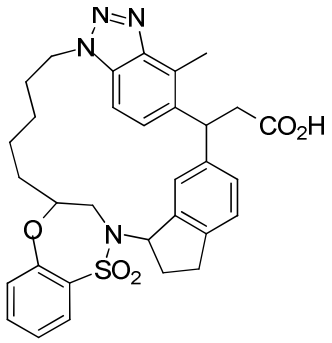
Ácido 3-(3-(8-bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico



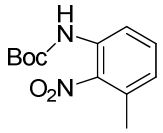
A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (75 mg, 0,198 mmol) en THF (2 mL) se agregó 1,1-dióxido de 8-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]tiazepina (86 mg, 0,296 mmol), PS-PPh_3 (371 mg, 0,593 mmol) y DIAD (0,115 mL, 0,593 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y evaporó. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (2 N) (0,494 mL, 0,988 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-(8-bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (23,2 mg, 0,037 mmol, 18,82 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 623,3 $(M+H)^+$, 1,09 min (tiempo de retención).

Ejemplo 263

Ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético

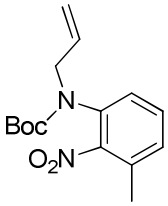


(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo



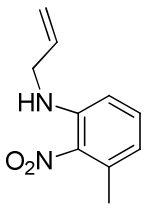
A una solución de ácido 3-metil-2-nitrobenzoico (25 g, 138 mmol) en terc-butanol (250 mL) se agregó fosforazidato de difenilo (41,8 g, 152 mmol) y TEA (21,16 mL, 152 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 90 °C durante 18 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se concentró para proporcionar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (5:95) para proporcionar (3-metil-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo (30 g, 117 mmol, 84 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 152 $(M-100)^+$ 2,60 min (tiempo de retención).

Alil(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo



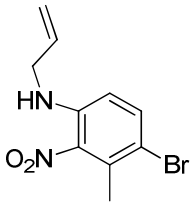
A una solución de (3-metil-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo (5 g, 19,82 mmol) en DMF (50 mL) se agregó NaH (0,476 g, 19,82 mmol) a 0 °C y se agitó durante 20 min. Después, se agregó 3-bromoprop-1-eno (2,398 g, 19,82 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron para proporcionar alil(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo (4 g, 13,68 mmol, 69,0 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,35 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,14 (bs, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,11 (t, 2H), 4,43 (bs, 1H), 3,83 (bs, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,39 (bs, 9H).

N-alil-3-metil-2-nitroanilina



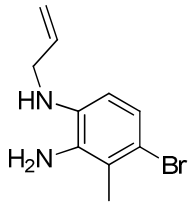
A una solución de alil(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo (4 g, 13,68 mmol) en DCM (40 mL) se agregó TFA (3,16 mL, 41,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA duranteb3 h. Luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se inactivó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se redujo bajo presión para proporcionar N-alil-3-metil-2-nitroanilina (2 g, 10,24 mmol, 74,8 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 193 $(M+H)^+$ 2,59 min (tiempo de retención).

N-alil-4-bromo-3-metil-2-nitroanilina



A una solución de N-alil-3-metil-2-nitroanilina (2 g, 10,41 mmol) en DMF (25 mL) se agregó NBS (1,852 g, 10,41 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se redujo bajo presión y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (2:98) para proporcionar N-alil-4-bromo-3-metil-2-nitroanilina (1,4 g, 4,90 mmol, 47,1 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 270,93 $(M+H)^+$ 2,84 min (tiempo de retención).

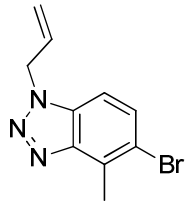
N1-alil-4-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina



A una solución de N-alil-4-bromo-3-metil-2-nitroanilina (1,4 g, 5,16 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó $SnCl_2$▪2 H_2O (1,165 g, 5,16 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 h. Luego la mezcla de reacción se concentró al vacío, se inactivó con agua fría, se ajustó hasta pH = 10 con una solución de NaOH al 10 % y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se

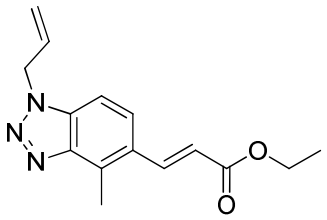
filtraron para proporcionar N1-alil-4-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina (1 g, 4,01 mmol, 78 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 241 $(M+H)^+$ 2,23 min (tiempo de retención).

1-alil-5-bromo-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo



A una solución de N1-alil-4-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina (7 g, 29,0 mmol) en H_2SO_4 (6,19 mL, 116 mmol) se agregó una solución saturada de nitrato de sodio (3,70 g, 43,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con agua fría. El sólido observado se filtró y secó al vacío para proporcionar 1-alil-5-bromo-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (4 g, 15,80 mmol, 54,4 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 251,89 $(M+H)^+$ 1,08 min (tiempo de retención).

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



Experimento 1:

A una solución de 1-alil-5-bromo-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (1 g, 3,97 mmol) en DMF (2 mL) se agregó acrilato de etilo (1,588 g, 15,87 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,362 g, 1,190 mmol) y DIPEA (2,77 mL, 15,87 mmol) se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Después de esto, se agregó $Pd(OAc)_2$ (0,045 g, 0,198 mmol) a un reactor de microondas. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (9:91) eluido al vacío hasta sequedad para proporcionar 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-

il)acrilato de (E)-etilo (400 mg, 1,434 mmol, 36,1 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 271,98 $(M+H)^+$ 1,06 min (tiempo de retención).

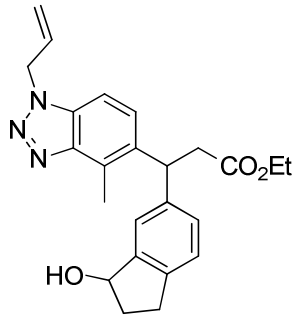
Experimento 2:

A una solución de 1-alil-5-bromo-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (3 g, 11,90 mmol) en DMF (3 mL) se agregó acrilato de etilo (4,77 g, 47,6 mmol), tri-o-tolilfosfina (1,087 g, 3,57 mmol) y DIPEA (8,31 mL, 47,6 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, después de lo cual se agregó $Pd(OAc)_2$ (0,134 g, 0,595 mmol) a un reactor de microondas. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc : hexano (9:91) para proporcionar 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (1,7 g, 5,88 mmol, 49,4 % de rendimiento).

Purificación final:

Los productos finales precedentes de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo se combinaron y trituraron con Et_2O para proporcionar 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (2,0 g, 7,31 mmol). LC-MS: *m/z* 272,12 $(M+H)^+$ 2,34 min (tiempo de retención).

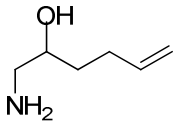
3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,250 g, 0,921 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL) y agua (3 mL) se agregó 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (0,3624 g, 1,393 mmol), Et_3N (0,385 mL, 2,76 mmol) y $[Rh(cod)Cl]_2$ (0,023 g, 0,046 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se

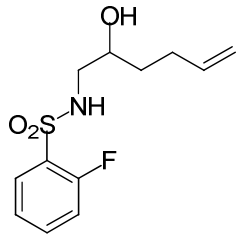
purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,1877 g, 0,463 mmol, 50,2 % de rendimiento). LC-MS *m*/*z* 406,1 $(M+H)^+$, 0,98 min (tiempo de retención).

1-Aminohex-5-en-2-ol



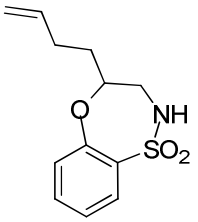
A una solución de 2-(but-3-en-1-il)oxirano (0,751 mL, 6,65 mmol) en CH_3CN (1 mL) se agregó NH_4OH (4,63 mL, 33,3 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h antes de evaporarse al vacío para proporcionar el producto deseado 1-aminohex-5-en-2-ol (0,7165 g, 6,22 mmol, 93 % de rendimiento). LC-MS *m*/*z* 115,8 $(M+H)^+$, 0,18 min (tiempo de retención).

2-Fluoro-N-(2-hidroxihex-5-en-1-il)bencenosulfonamida



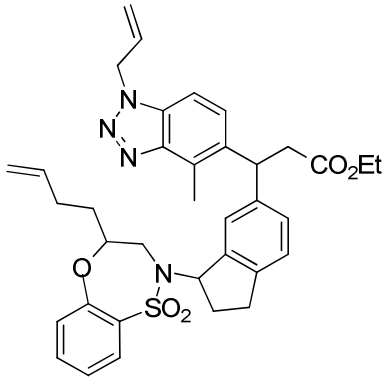
A una solución de 1-aminohex-5-en-2-ol (0,7165 g, 6,22 mmol) en THF (12,00 mL) y agua (3 mL) se agregó carbonato de potasio (1,290 g, 9,33 mmol) y cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,906 mL, 6,84 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 2-fluoro-N-(2-hidroxihex-5-en-1-il)bencenosulfonamida (1,0917 g, 3,99 mmol, 64,2 % de rendimiento). LC-MS *m*/*z* 273,9 $(M+H)^+$, 0,72 min (tiempo de retención).

1,1-Dióxido de 4-(but-3-en-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



Una solución de 2-fluoro-N-(2-hidroxihex-5-en-1-il)bencenosulfonamida (0,741 mL, 3,99 mmol) se disolvió en sulfóxido de metilo (20 mL) y se agregó KOtBu (1,342 g, 11,96 mmol). La reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (80 mL) y HCl (40 mL, 1 N), se extrajo con EtOAc (200 + 2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó en $MgSO_4$, se filtró, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 1,1-dióxido de 4-(but-3-en-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,6525 g, 2,58 mmol, 64,6 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 253,9 $(M+H)^+$, 0,85 min (tiempo de retención).

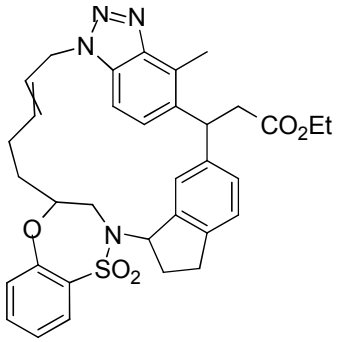
3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-(but-3-en-1-il)-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,1877 g, 0,463 mmol) en THF (8 mL) se agregó 1,1-dióxido de 4-(but-3-en-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,176 g, 0,694 mmol), PS-PPh_3 (0,579 g, 0,926 mmol) y DIAD (0,180 mL, 0,926 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-(but-3-en-1-il)-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de

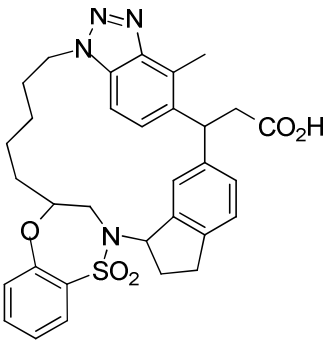
etilo (0,2716 g, 0,424 mmol, 92 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 641,4 $(M+H)^+$, 1,30 min (tiempo de retención).

2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acetato de etilo



A una solución de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-(but-3-en-1-il)-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,1358 g, 0,212 mmol) en DCM (100 mL) se agregó bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)-diclororutenio (0,018 g, 0,021 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo reflujo por 69 h durante lo cual se agregó más catalizador de 2a generación de Grubbs (18 mg) a la hora 27 y se agregó más catalizador de 2a generación de Grubbs (9 mg) a la hora 52. La mezcla de reacción se evaporó, se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]-pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acetato de etilo (45,7 mg, 0,075 mmol, 35,2 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 613,1 $(M+H)^+$, 1,17 y 1,20 min (tiempo de retención).

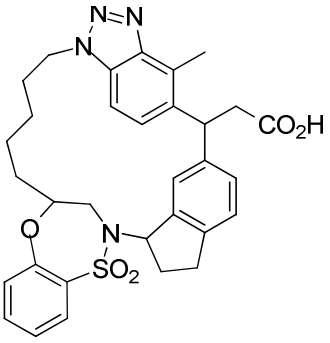
Ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético



A una solución de 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acetato de etilo (45 mg, 0,073 mmol) en MeOH (7,00 mL) se agregó 20% de $Pd(OH)_2$ (1,031 mg, 7,34 µmol) y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (3 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (2 N) (14,69 mg, 0,367 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado isómero de ácido 1 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético (5,5 mg, 9,37 µmol, 12,76 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 587,3 $(M+H)^+$, 1,03 min (tiempo de retención).

Ejemplo 264

Ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético

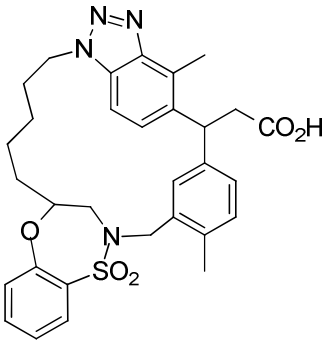


A una solución de 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-

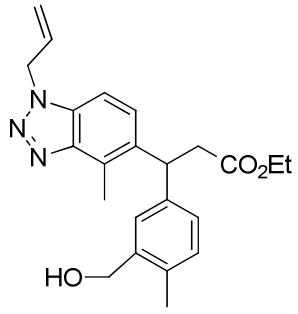
4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acetato de etilo (45 mg, 0,073 mmol) en MeOH (7,00 mL) se agregó 20% de $Pd(OH)_2$ (1,031 mg, 7,34 µmol) y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (3 mL). A la solución resultante se agregó NaOH (2 N) (14,69 mg, 0,367 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado isómero de ácido 2 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético (6,1 mg, 10,40 µmol, 14,16 %). LC-MS *m/z* 587,3 $(M+H)^+$, 1,03 min (tiempo de retención).

Ejemplo 265

Ácido 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20,8,1,1^{3},^{7},1^{9},^{13},0^{12},^{16},0^{24},^{29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-il}acético



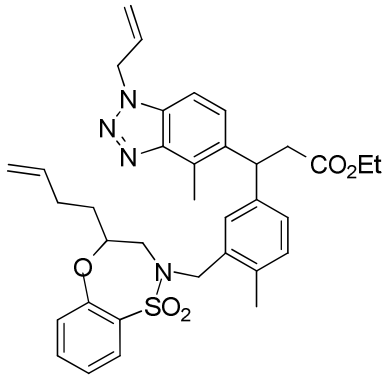
3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



A una solución de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (0,3 g, 1,106 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) y agua (4 mL) se agregó ácido (3-

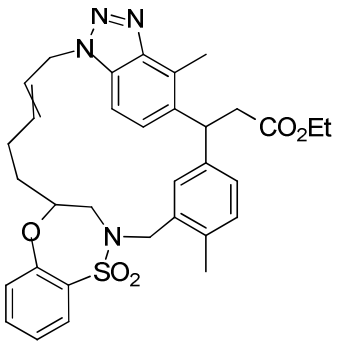
(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,400 g, 2,410 mmol), Et_3N (0,462 mL, 3,32 mmol) y $[Rh(cod)Cl]_2$ (0,027 g, 0,055 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 16 h antes de agregar más ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (0,2 g) y se agitó a 90 °C 1 h más. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,2107 g, 0,535 mmol, 48,4 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 394,2 $(M+H)^+$, 0,97 min (tiempo de retención).

3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-(but-3-en-1-il)-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



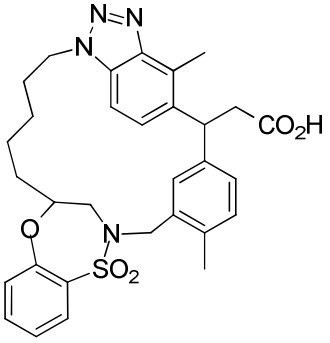
A una solución de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,2107 g, 0,535 mmol) en THF (8 mL) se agregó 1,1-dióxido de 4-(but-3-en-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (0,203 g, 0,803 mmol), PS-PPh_3 (1,004 g, 1,606 mmol) y DIAD (0,312 mL, 1,606 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó para proporcionar el producto deseado bruto 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-(but-3-en-1-il)-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,4815 g, 0,766 mmol, 143 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 629,3 $(M+H)^+$, 1,32 min (tiempo de retención).

2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il}acetato de etilo



A una solución de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-(but-3-en-1-il)-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (0,24 g, 0,382 mmol) en DCM (100 mL) se agregó bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)-diclororutenio (0,065 g, 0,076 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 45 h durante lo cual se agregó más catalizador de 2a generación de Grubbs (65 mg) a la hora 21. La mezcla de reacción se evaporó, se purificó por cromatografía ultrarrápida antes de purificarla adicionalmente con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^{6}-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il}acetato de etilo (106,7 mg, 0,178 mmol, 46,5 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 601,1 $(M+H)^{+}$, 1,16 y 1,21 min (tiempo de retención).

Ácido 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^{6}-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-il}acético

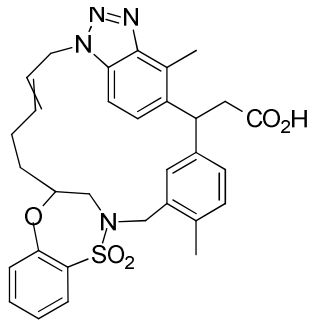


A una solución de 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^{6}-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il}acetato de etilo (56,7 mg, 0,094 mmol) se redujo en 20% de $Pd(OH)_2$ (13,26 mg, 0,094 mmol) en una atmósfera de

hidrógeno en la mezcla de MeOH (30 mL) y DCM (5,0 mL) mediante el uso de H-CUBE. Luego la mezcla de reacción se evaporó. Este intermedio se volvió a disolver en MeOH (2 mL), luego se agregó NaOH (2 N) (18,88 mg, 0,472 mmol) antes de calentarlo con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado isómero de ácido 1 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^{6}-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-il}acético (24,6 mg, 0,043 mmol, 45,4 % de rendimiento). LC-MS *m*/*z* 575,4 (M+H)$^{+}$, 1,00 min (tiempo de retención).

Ejemplo 266

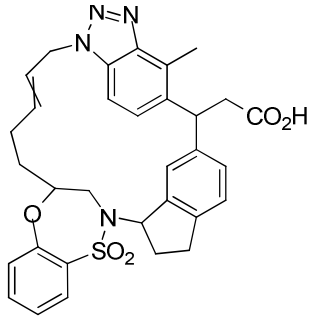
Ácido 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ6-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20,8,1,1^{3},7,19,^{13},0^{12},^{16},0^{24},^{29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il}acético



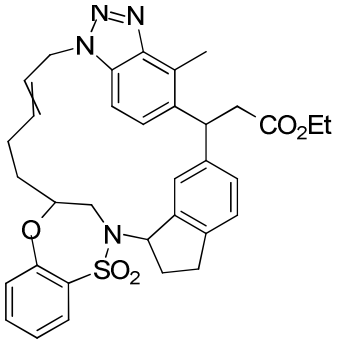
A una solución de 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^{6}-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il}acetato de etilo (50 mg, 0,083 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó NaOH (2 N) (16,65 mg, 0,416 mmol) y la suspensión resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado isómero de ácido 1 2-{4,32-dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^{6}-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il}acético (8,2 mg, 0,014 mmol, 17,20 % de rendimiento). LC-MS *m*/*z* 573,3 (M+H)$^{+}$, 1,00 min (tiempo de retención).

Ejemplo 267

Ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acético;



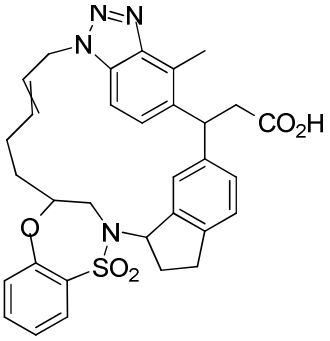
2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acetato de etilo



A una solución de 3-(1-alil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-(but-3-en-1-il)-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de etilo (0,3442 g, 0,537 mmol) en DCM (50 mL) se agregó bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)-diclororutenio (0,046 g, 0,054 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 48 h durante lo cual se agregó más catalizador de segunda generación de Grubbs (46 mg) en la hora 24. La mezcla de reacción se evaporó, se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acetato de etilo (42,7 mg, 0,070 mmol, 12,97 % de rendimiento. LC-MS *m/z* 613,1 $(M+H)^+$, 1,20 min (tiempo de retención).

Ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]pentatriaconta-

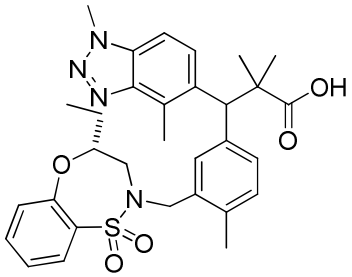
4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acético;



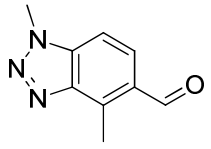
A una solución de 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^{6}-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acetato de etilo (45 mg, 0,073 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó NaOH (2 N) (14,69 mg, 0,367 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) hasta pH ~5, se evaporó al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado isómero de ácido 1 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^{6}-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acético (5,4 mg, 9,24 µmol, 12,58 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 585,3 $(M+H)^{+}$, 0,94 min (tiempo de retención).

Ejemplo 268

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico



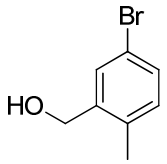
1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo-5-carbaldehído



Una solución de n-BuLi (1,6M in hexano) (7,36 mL, 11,78 mmol) y bromuro de

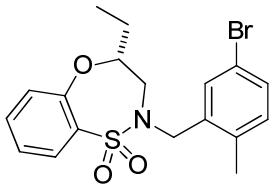
etilmagnesio (1,0 M en hexano) (8,49 mL, 8,49 mmol) se diluyó con tolueno (30 mL) y se enfrió hasta -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 40 min tiempo después del cual se agregó una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1Hbenzo[d][1,2,3]triazolo (2,4 g, 10,62 mmol) en THF (10,00 mL). La solución de color oscuro resultante se dejó agitar durante 1 h tiempo durante el cual el baño de enfriamiento se calentó hasta -15 °C. A esta solución se agregó DMF (4,97 mL, 64,2 mmol) y la solución resultante se agitó a -15 hasta -10 °C durante 1 h y luego se retiró el baño de enfriamiento. Después de 1,5 h más la reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl gota a gota (25 mL) y se diluyó con agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano y acetato de etilo para proporcionar 1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo-5-carbaldehído (1,07 g, 5,92 mmol, 55,8 % de rendimiento) como un sólido color ámbar. LC-MS *m/z* 175,9 $(M+H)^+$, 0,58 min (tiempo de retención).

(5-bromo-2-metilfenil)metanol



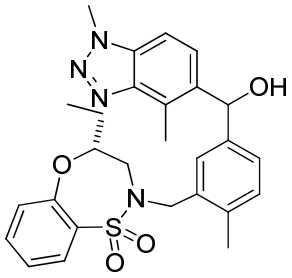
A una solución agitada de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (10,0 g, 46,5 mmol) en THF (50 mL) se agregó LAH (46,5 mL, 46,5 mmol, 1 M en THF) gota a gota a 0 °C. Después de 0,5 h la reacción se volvió de un color blanco lechoso y luego se agitó otra 1,5 h. Luego la reacción se inactivó con la adición gota a gota de Na_2SO_4 saturada en agua a 0 °C. La reacción se diluyó con Et_2O (100 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano y acetato de etilo para proporcionar (5-bromo-2-metilfenil)metanol (7,3 g, 34,1 mmol, 73,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS *m/z* 182,8 $(M-OH)^+$, 0,78 min (tiempo de retención).

1,1-Dióxido de (R)-2-(5-bromo-2-metilbencil)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepina



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepina (593 mg, 2,61 mmol), (5-bromo-2-metilfenil)metanol (500 mg, 2,487 mmol) y ADDP (1255 mg, 4,97 mmol) en THF seco (35 mL) se agregó tributilfosfina (1,227 mL, 4,97 mmol). Después de 15 min la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó otras 18 h. Luego la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano y EtOAc para proporcionar 1,1-dióxido de (R)-2-(5-bromo-2-metilbencil)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (825 mg, 1,608 mmol, 64,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS *m/z* 410,0 $(M+H)^+$, 1,31 min (tiempo de retención).

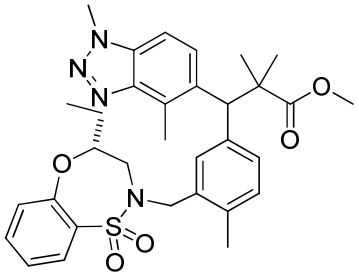
1,1-Dióxido de (4R)-2-(5-((1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(hidroxi)metil)-2-metilbencil)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina



A una solución agitada de 1,1-dióxido de (R)-2-(5-bromo-2-metilbencil)-4-etil-3,4-dihidro-2Hbenzo[b][1,4,5]oxatiazepina (360 mg, 0,877 mmol) en THF seco (24 mL) se agregó n-BuLi (0,658 mL, 1,053 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se agregó 1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo-5-carbaldehído (184 mg, 1,053 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y se calentó gradualmente hasta 0 °C por los siguientes 30 min. Luego se dejó agitar a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (10 mL) saturado y se diluyó con EtOAc (20 mL). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó con HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) para proporcionar 1,1-dióxido de (4R)-2-(5-((1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(hidroxi)metil)-2-metilbencil)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (250 mg, 0,395 mmol, 45,0 % de rendimiento) como una espuma blanca. LC-MS *m/z* 507,1 $(M+H)^+$, 1,06 min (tiempo

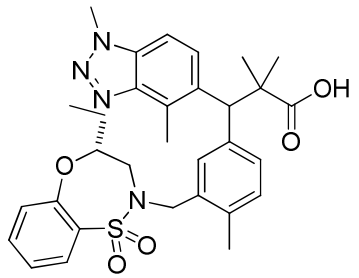
de retención).

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2Hbenzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



A una solución de 1,1-dióxido de (4R)-2-(5-((1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(hidroxi)metil)-2-metilbencil)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (50 mg,0,099 mmol) en DCM seco (2 mL) se agregó tetracloruro de titanio (0,099 mL, 0,099 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 10 min y se agregó ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (0,040 mL, 0,197 mmol) y la reacción se mantuvo a 0 °C y se agitó por otros 20 min. Luego la reacción se inactivó con la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y se formó un precipitado blanco. Luego la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y la capa orgánica se separó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano y acetato de etilo para proporcionar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2Hbenzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (49 mg,0,083 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido incoloro. LC-MS *m/z* 591,2 $(M+H)^+$, 1,30 min (tiempo de retención).

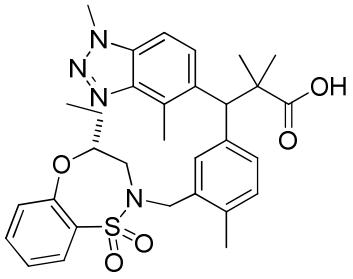
Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico



A una solución agitada de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-

dimetilpropanoato (55 mg, 0,093 mmol) en THF (2 mL) y agua (2,000 mL) se agregó LiOH (2,230 mg, 0,093 mmol) y se agitó durante 18 h a TA. La reacción no avanzó por lo que se calentó hasta 80 °C durante 4 h. Nuevamente la reacción no avanzó. La reacción se transfirió a un vial de microondas de 20 mL y se calentó hasta 100 °C durante 30 min. La reacción avanzó solo aproximadamente 30% por lo que se volvió a colocar en un reactor de microondas y esta vez se calentó hasta 125 °C durante 60 min. La reacción se neutralizó con HCl 1N y se purificó por HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) para proporcionar ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico (30 mg, 0,052 mmol, 55,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS *m/z* 577,2 $(M+H)^+$, 1,13 min (tiempo de retención).

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico
(Síntesis alternativa)

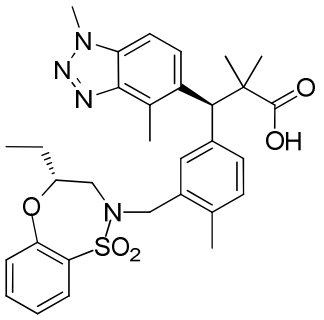


A una solución de 1,1-dióxido de (4R)-2-(5-((1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(hidroxi)metil)-2-metilbencil)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (170 mg, 0,336 mmol) en DCM seco (6 mL) se agregó ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (0,136 mL, 0,671 mmol) y tetracloruro de titanio (0,336 mL, 0,336 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 min, momento en el cual la mezcla de reacción se concentró y se volvió a disolver en MeOH (6 mL) y se transfirió a un vial de microondas. Luego se agregó una solución de LiOH (48,2 mg, 2,013 mmol) en agua (3 mL) a la solución. Se formó una mezcla turbia blanca por lo que se agregó THF (3 mL) para disolver mejor el intermedio. Luego la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 125 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se acidificó mediante el uso de ácido fórmico y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa CH_3CN/H_2O (0,1% de TFA) para proporcionar ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-

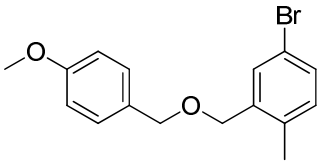
il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico (75,2 mg, 0,130 mmol, 38,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS *m/z* 577,2 $(M+H)^+$, 1,13 min (tiempo de retención).

Ejemplo 269

Ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico

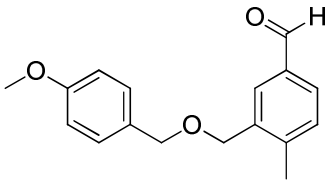


4-Bromo-2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1-metilbenceno



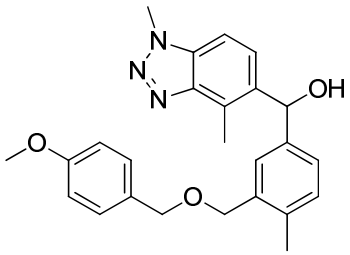
A una solución agitada de (5-bromo-2-metilfenil)metanol (100 g, 497 mmol) en DMF seco (800 mL) se agregó NaH (21,88 g, 547 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se agregó 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (82 g, 522 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó por otras 2 h a TA. Luego la reacción se diluyó con Et_2O (200 mL) y agua (200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (300 mL) y se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=10:1) para proporcionar 4-bromo-2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1-metilbenceno (140 g, 436 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,49 (s, 2 H), 4,54 (s, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,8, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,31-7,35 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 2, 1H).

3-(4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilbenzaldehído



A una solución agitada de 4-bromo-2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1-metilbenceno (80 g, 249 mmol) en THF (800 mL) a -78 ºC en N_2, se agregó n-BuLi (120 mL, 299 mmol) cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 65 min y luego se agregó DMF (1,65 mg, 498 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C hasta 25 °C por otros 30 min. La mezcla se inactivó con NH_4Cl sat. (300 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL), la capa orgánica se lavó con agua (300 mL) y salmuera (2 x 100 mL), se secó (Na_2SO_4) y concentró. El residuo se lavó con éter de petróleo:EtOAc =10/1 (2000 mL) para dar el producto deseado 3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilbenzaldehído (50 g, 185 mmol, 74,3 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS m/z 288,1 $(M+H_2O)^+$, 2,04 min (tiempo de retención).

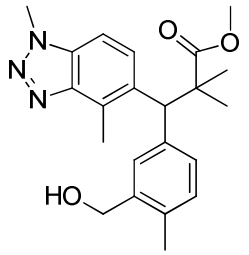
(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilfenil)metanol



A una solución agitada de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazolo (36 g, 159 mmol) en THF seco (500 mL) se agregó t-butil litio (147 mL, 191 mmol) a -78 °C bajo la protección de N_2. La reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h tiempo después del cual se agregó una solución de 3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilbenzaldehído (43,0 g, 159 mmol) en THF seco (500 mL). Se agitó a -78 °C durante 1,5 horas, luego se calentó hasta TA y se agitó continuamente durante 1 h. Después de que se completó la reacción, se agregó una solución acuosa de NH_4Cl saturado (100 mL) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto bruto se obtuvo como un aceite y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc : éter de petróleo =1:5) para obtener (1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilfenil)metanol (24 g, 57,5 mmol, 36,1 % de rendimiento)

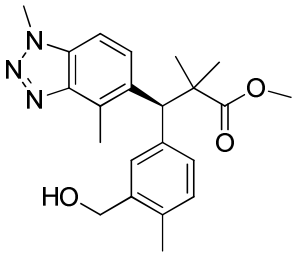
como un aceite transparente. LC-MS m/z 418,2 $(M+H)^+$, 2,05 (tiempo de retención).

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo

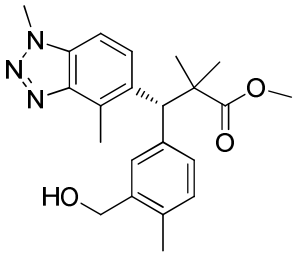


A una solución de (1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilfenil)metanol (15,0 g, 35,9 mmol) en DCM (250,0 mL) se agregó ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (12,53 g, 71,9 mmol). Tetracloruro de titanio (3,96 mL, 35,9 mmol) en DCM (20ml) se agregó lentamente a la reacción a 0 °C bajo la protección de N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h bajo la protección de N_2, luego se calentó hasta TA y se agitó continuamente durante 4 h. La reacción se vertió en 100 mL de una solución saturada de $NaHCO_3$ a 0 °C y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó con una columna corta de sílice (con elución con éter de petróleo:EtOAc =1:1) para dar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3,0 g, 7,63 mmol, 21,23 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS m/z 382,2 $(M+H)^+$, 1,82 (tiempo de retención).

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato y (R)-metilo 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metilo



isomer 1



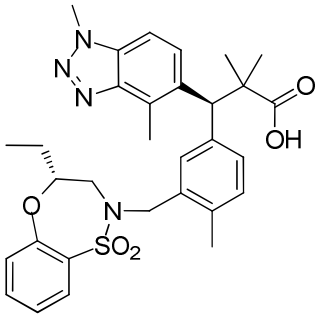
isomer 2

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (4,5 g, 11,80 mmoL) se separó por SFC quiral para proporcionar 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metilo (1,4 g, 29,6 %, isómero 1) y 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de (R)-metilo (1,1 g, 23,22%, isómero 2).

Isómero 1 ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,25 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,2, 1H).

Isómero 2 ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,26 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4, 1H).

Ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico

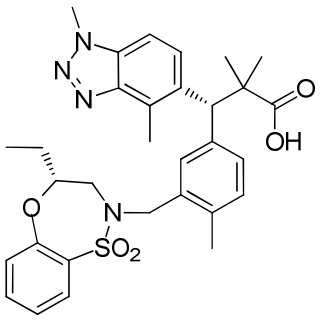


A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metilo (150 mg, 0,393 mmol) en THF (5 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (134 mg, 0,590 mmol), PS-PPh_3 (492 mg, 0,786 mmol) y luego DIAD (0,153 mL, 0,786 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró,

se concentró al vacío y se volvió a disolver en MeOH (6,00 mL). A esta solución se le agregó NaOH (3 N) (0,786 mL, 2,359 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 130 ºC durante 2 h. A la mezcla de reacción se le agregó THF (2 mL) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 130 ºC durante 1 h. A la mezcla de reacción se le agregó LiOH (47,1 mg, 1,966 mmol) y se calentó con irradiación de microondas a 130 ºC durante 1 h, luego a 140 ºC durante 2 h y nuevamente a 140 ºC por otras 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico (106,1 mg, 0,184 mmol, 46,8 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 577,4 $(M+H)^+$, 1,12 min (tiempo de retención).

Ejemplo 270

Ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico

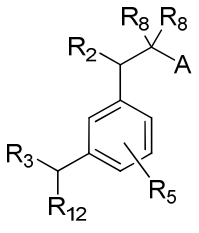


A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de (R)-metilo (50 mg, 0,131 mmol) en THF (2 mL) se agregó 1,1-dióxido de (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina (44,7 mg, 0,197 mmol), PS-PPh_3 (164 mg, 0,262 mmol) y luego DIAD (0,051 mL, 0,262 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 18 h, se filtró y concentró al vacío. El residuo resultante se volvió a disolver en MeOH (2,00 mL) y THF (1 mL). A esta solución se le agregó NaOH (3 N) (0,262 mL, 0,786 mmol) y LiOH (15,69 mg, 0,655 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con irradiación de microondas a 140 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (3 N) hasta pH 4~5, se concentró al vacío y se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado, ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-

dimetilpropanoico (25,2 mg, 0,044 mmol, 33,3 % de rendimiento). LC-MS *m/z* 577,4 $(M+H)^+$, 1,07 min (tiempo de retención).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

A es $-C(O)OR_1$ o tetrazolilo;

R_1 es hidrógeno, $-CH_2C(O)N(R_7)_2$, $-CH_2$-(4-metil-1,3-dioxol-2-ona), -alquilo C_{2-3}-OH, alquilo C_{1-3}, -alquilo C_{2-5}-$N(R_7)_2$, $-(CH_2)_n$-morfolinilo, $-(CH_2)_n$-furilo, $-CH_2$-O-C(O)-alquilo C_{1-5},

$-(CH_2)_n$-imidazolilo, $-(CH_2)_n$-pirrolidinilo, $-(CH_2)_n$-piperidilo o 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo; en donde el morfolinilo y piperidilo pueden estar sustituidos por uno o dos alquilo C_{1-3}; y el pirrolidinilo, imidazolilo y furilo pueden estar sustituidos por uno o dos grupos que seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, halo, y -O-alquilo C_{1-3};

R_2 es:

$-(CH_2)_n$-fenilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de -CN, -F, -Cl, $-C(O)N(R_7)_2$, -C(O)OH, $-C(O)CH_3$, -O-alquilo C_{1-3},

-S-alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3}, -alquilo C_{1-3}-$N(R_7)_2$, $-CF_3$ y $-OCF_3$;

benzotriazolilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo C_{1-3} y -alquilo C_{2-3}- NH-C(O)-O-alquilo C_{1-4} o puede estar sustituido por R_{13} y opcionalmente por uno o dos grupos adicionales que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$ y alquilo C_{1-3};

$-(CH_2)_n$-triazolilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} y $-CH_2$-fenilo;

-cicloalquil C_{3-6}-triazolilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} y $-CH_2$-fenilo;

$-(CH_2)_n$-imidazolilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} y $-CH_2$-fenilo;

$-(CH_2)_n$-pirazolilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se

seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} y -CH_2-fenilo;

dihidroindenilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -F, -OCH_3 y =O;

isoindolinilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -F, -OCH_3 y =O;

-$(CH_2)_n$-piridilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -F, -OCH_3 y =O;

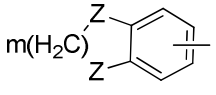
triazolopiridilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, -F, y alquilo C_{1-3};

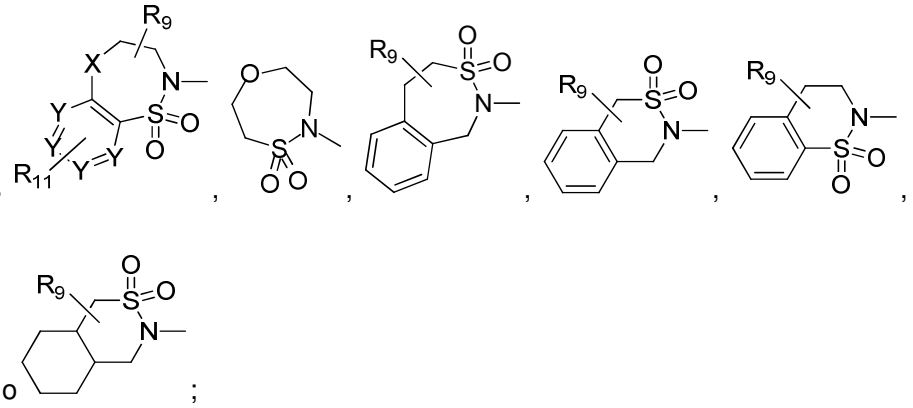
tetrazolopiridilo, que puede estar sustituido por -O-alquilo C_{1-3}, -F o alquilo C_{1-3};

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, -F, -Cl, -CF_3, -OCF_3 y alquilo C_{1-3};

alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -alquilo C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3} o -alquilo C_{1-3}-$C(O)N(R_{14})_2$;

R_3 es R_4-SO_2-$N(R_6)$-;

R_4 es fenilo, cicloalquilo C_{5-6}, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piperidilo, tetrahidro-2H-piranilo, alquilo C_{1-3}, o  ; cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3}, -NH-C(O)-CH_3, -O-alquilo C_{1-3}, -C(O)-CH_3, =O y OH;

o R_3 es  ;

X es CH_2, NR_9 u O;

cada Y es independientemente N o CH; siempre que no más de un Y sea N;

cada Z es independientemente O, CH_2 o NR_{10};

R_5 es hidrógeno, -F, -Cl, alquilo C_{1-3} o -CF_3;

R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o -alquilo C_{2-3}-OH;

cada R_7 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3};

cada R_8 es independientemente hidrógeno, $-NH_2$, o alquilo C_{1-3}, con la condición de que al menos un R_8 sea hidrógeno o alquilo C_{1-3};

cada R_9 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3};

o R_9 y R_{13} tomados juntos representan $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_5-$;

R_{10} es $-C(O)-CH_3$;

R_{11} es hidrógeno, halo, $-CF_3$, -CN, $-C(O)N(R_7)_2$, -alquilo C_{1-3}-$N(R_7)_2$, o -alquilo C_{1-3}-NH-C(O)-O-alquilo C_{1-4};

R_{12} es hidrógeno;

o R_5 y R_{12} tomados juntos representan $-CH_2CH_2-$;

cada R_{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} o $-CH_2$-fenilo;

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

m es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde A es $-C(O)OR_1$ y R_1 es hidrógeno, -alquilo C_{1-5}-$N(R_7)_2$, $-(CH_2)_n$-morfolinilo, $-(CH_2)_n$-imidazolilo, $-(CH_2)_n$-pirolidinilo o $-(CH_2)_n$-piperidilo.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde A es -C(O)OH.

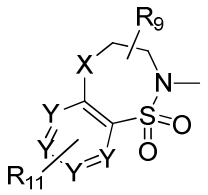
4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R_2 es:

fenilo sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de -CN, -F, -Cl, alquilo C_{1-3} y -O-alquilo C_{1-3};

benzotriazolilo sustituido por uno, dos o tres grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C_{1-3}, y alquilo C_{1-3}; o

$-(CH_2)_2$-triazolilo sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} o $-CH_2$-fenilo.

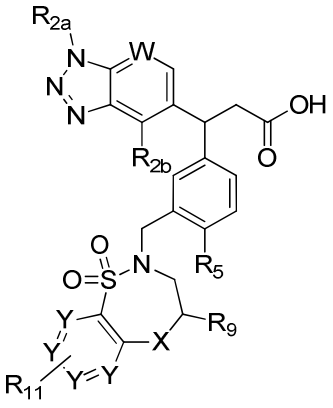
5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R_2 es benzotriazolilo sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de -O-alquilo C $_{1-3}$ y alquilo C_{1-3}.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde $_3$ es  , en donde X es CH_2, $N(CH_3)$, u O y cada Y es independientemente N o CH, con la condición de que no más de una Y sea N.

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R_5 es hidrógeno, -Cl, alquilo C_{1-3} o $-CF_3$.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R_8 es hidrógeno.

9. El compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (Ib):



(Ib)

en donde:

W es N o CR_{2c};

X es CH_2, NR_9 u O;

cada Y es independientemente N o CH; siempre que no más de un Y sea N;

R_{2a} es metilo o etilo;

R_{2b} es hidrógeno, -F, metilo o $-CF_3$;

R_{2c} es hidrógeno o metoxi;

R_5 es hidrógeno, -F, -Cl, metilo, etilo o $-CF_3$;

cada R_9 es independientemente hidrógeno, metilo o etilo; y

R_{11} es hidrógeno, halo, $-CF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, -alquilo C_{1-3}-NH_2, -alquilo C_{1-3}-N(alquilo C_{1-3})$_2$ o -alquilo C_{1-3}-NH-C(O)-O-alquilo C_{1-4};

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

10. El compuesto según la reivindicación 1 que se seleccionan de un grupo que consiste en:

Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

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

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

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

Ácido 3-(3-((N-(2-hidroxietil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamido)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

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

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

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

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

Ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-

dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

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

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

Ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

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

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

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

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

Ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

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

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

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-((5-etil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

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

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

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

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

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

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

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

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

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

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

Ácido 3-(3-((3-acetamido-N-metilfenilsulfonamido)metil)-4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-

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

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

Ácido 3-(4-cloro-3-((N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonamido)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido (3R)-3-{4-cloro-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1.2.3-benzotriazol-5-il)propanoico;

Ácido (3S)-3-{4-cloro-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1.2.3-benzotriazol-5-il)propanoico;

Ácido (3R)-3-(1,4-dimetil-1H-1.2.3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico;

Ácido (3S)-3-(1,4-dimetil-1H-1.2.3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico;

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

Ácido 3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(tetrazolo[1,5-a]piridin-7-il)propanoico;

Ácido 3-(3-((4,4-dióxido-1,4,5-oxatiazepan-5-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

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

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

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

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

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

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-fluorofenil)propanoico;

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

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

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

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

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo;

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

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

Ácido 3-(3-metoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-metoxi-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

Ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

Ácido 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico;

Ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-cloro-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-

oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico;

Ácido 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilciclopentanesulfonamido)metil)fenil)propanoico;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(Dimetilamino)-2-oxoetilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de (5-METIL-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-HIDROXIetilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de ETILO ;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(Dimetilamino)etilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-Morfolinoetilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(Dimetilamino)propilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-Oxotetrahidrofuran-3-ilo;

Pivalato de ((3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoil)oxi)metilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 2-(1H-Imidazol-1-il)etilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-

dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(Dietilamino)propilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 4-(Dimetilamino)butilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(Dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-(Pirrolidin-1-il)propilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-(Dimetilamino)propan-2-ilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 3-morfolinopropilo;

1,1-dióxido de 2-(5-(1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-hidroxipropil)-2-metilbencil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepina;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de METILO;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de METILpirrolidin-3-ilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-METILpiperidin-3-ilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de ((S)-1-METILpirrolidin-2-il)metilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de Pirrolidin-3-ilmetilo;

3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoato de 1-METILpiperidin-3-ilo;

Ácido 3-(4-METIL-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)propanoico;

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

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-

1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico;

Ácido 2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((N-metilfenilsulfonamido)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 5-(1-bencil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(2-metil-2H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

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

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(7-metoxi-1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanoico;

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metilmetanosulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1.2.3-benzotriazol-5-il)propanoico;

3-{4-cloro-3-[(N-propilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1.2.3-benzotriazol-5-il)propanoato de metilo;

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-propilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1.2.3-benzotriazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-etilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1.2.3-benzotriazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metilpiridin-3-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1.2.3-benzotriazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-{4-cloro-3-[(N-metil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamido)metil]fenil}-3-(1-metil-1H-1.2.3-benzotriazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(4-cloro-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1-metil-1H-1.2.3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido) metil]fenil}propanoico;

Ácido 3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico; y

Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-1.2.3-benzotriazol-5-il)-3-{4-metil-3-[(N-metilbencenosulfonamido)metil]fenil}propanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

11. El compuesto según la reivindicación 1 que se seleccionan de un grupo que consiste en:

Ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

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

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

12. El compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (S)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

13. El compuesto según la reivindicación 1 que se seleccionan de un grupo que consiste en:

Ácido 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propanoico;

1,1-dióxido de (4R)-2-(5-(1-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-2-metilbencil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina;

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[2,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidropirido[4,3-f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 6-(bencil(metil)amino)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-oxohexanoico;

Ácido 3-(3-((7-(3-(Dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]-tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico;

Ácido 3-(2-((Dimetilamino)metil)-4-fluoro-6-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico;

Ácido 3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 6-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)hexanoico;

Ácido 3-(3-((7-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(piridin-3-il)pentanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(o-tolil)pentanoico;

Ácido 3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metilisoindolin-5-il)propanoico;

Ácido 3-(5-(3-(Dimetilamino)propil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 6-metil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)heptanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-8-cloro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-8-ciano-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-8-carbamoil-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(5-((Dimetilamino)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(5-(2-(Dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 2-amino-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxido-4,5-dihidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dióxidohexahidro-1H-benzo[d][1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((2,2-dióxido-1H-benzo[d]-[1,2]tiazin-3(4H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((3,3-dióxidooctahidrobenzo[d][1,2]tiazepin-2(1H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(p-tolil)pentanoico;

Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-((7-(3-(dimetilamino)propil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoico;

Ácido 3-(2-(1-metil-1H-1.2.3-triazol-4-il)ciclopropil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metil-3-(4-metil-3-((5-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2,5]tiadiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

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

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-2-metilpentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 5-metoxi-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-ciclopentil-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-

il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f]-[1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 5-(1-Isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-propil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-isopropil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)hexanoico

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dmetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-9-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido (S)-3-(7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f]-[1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((7-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((7-metoxi-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-7-(trifluorometil)-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-((4-metil-1,1-dióxido-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-fluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-((1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)fenil)pentanoico;

Ácido 5-(1-etil-1H-1.2.3-triazol-4-il)-3-(3-((8-fluoro-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)pentanoico;

Ácido 3-(3-((7-(3-Aminopropil)-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(3-((4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-ciano-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)propanoico;

Ácido 3-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-fenilpropanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(o-tolil)propanoico;

Ácido 3-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-Fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-clorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-carbamoil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-acetilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 4-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico;

Ácido 5-(2-carboxi-1-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)etil)-2-(etilcarbamoil)benzoico;

Ácido 3-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(4-(metiltio)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]-oxatiazepin-2-il)metil)fenil)-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;

Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

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

Ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(2,2-Dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)fenil)propanoico;

Ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(2-etil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-(8-Bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 3-(3-(8-Bromo-4-metil-1,1-dióxido-4,5-dihidrobenzo[f][1,2]tiazepin-2(3H)-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico;

Ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^{6}-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-il}acético;

Ácido 2-{4,32-Dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^{6}-tia-1,14,15,16-tetraazahexaciclo[20,8,1,1^{3},^{7},1^{9},^{13},0^{12},^{16},0^{24},^{29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-il}acético;

Ácido 2-{4,32-Dimetil-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^{6}-tia-1,14,15,16-

tetraazahexaciclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-il}acético;

Ácido 2-{34-metil-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^{6}-tia-2,17,18,19-tetraazaheptaciclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-il}acético;

Ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;

Ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico; y

Ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Un método para tratar trastornos respiratorios y no respiratorios que incluye COPD, asma, fibrosis, asma crónico y agudo, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, enfermedad de antitripsina α1, fibrosis quística, enfermedades autoinmunes, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, lesión renal inducida por sepsis, lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés), enfermedad renal o alteración detectada durante el trasplante de riñón, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Alzheimer (AD), autismo, ataxia de Friedreich (FA), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer de color, ADM neovascular (seca) y AMD neovascular (húmeda), lesión de los ojos, distrofia córnea endotelial de Fuchs (FECD), uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad hepática inducida por toxinas (por ejemplo, enfermedad hepática inducida por acetaminofeno), hepatitis viral, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a radiación, preeclampsia y mal de altura, que comprende administrarle a un ser humano que lo necesita el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

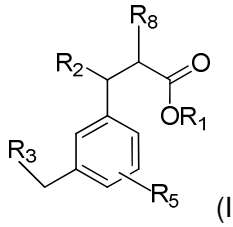
16. El método según la reivindicación 15 en donde el compuesto se administra por vía oral.

17. El método según la reivindicación 15 en donde el compuesto se administra por vía intravenosa.

18. El método según la reivindicación 15 en donde el compuesto se administra por inhalación.

19. El método según la reivindicación 15 en donde el trastorno es COPD.

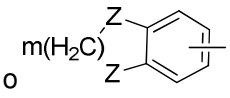
20. Un compuesto de fórmula (Ia)



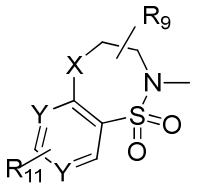
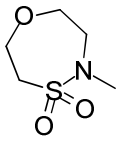
(Ia)

en donde:

R_1 es hidrógeno, CH_2 $C(O)N(R_7)_2$, CH_2-(4- metil-1,3 dioxol-2-ona), alquilo C_{1-3}-OH, alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-5}-$N(R_7)_2$, $(CH_2)_n$–morfolinilo, $(CH_2)_n$-furilo, CH_2-O-C(O)–alquilo C_{1-5}, $(CH_2)_n$–imidazolilo, $(CH_2)_n$–pirrolidinilo, $(CH_2)_n$-piperidilo o 2-oxotetrahidrofura-3-nilo;
en donde el morfolinilo y piperidilo pueden estar sustituidos por uno o dos alquilo C_{1-3};
y el pirrolidinilo, imidazolilo y furilo pueden estar sustituidos por uno o dos alquilo C_{1-3}, halo o O-alquilo C_{1-3};
R_2 es fenilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres CN, F, $C(O)NH_2$, $C(O)CH_3$), O-alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3}, CF_3, u O-CF_3;
benzotriazolilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres -O-alquilo C_{1-3}, F, Cl, CF_3, OCF_3 o alquilo C_{1-3};
$(CH_2)_n$-triazolilo, que puede estar sustituido por uno o dos alquilo C_{1-3} o -CH_2-fenilo;
piridilo, que puede estar sustituido por uno, dos o tres alquilo C_{1-3}, F, OCH_3 o =O;
o triazolo piridilo que puede estar sustituido por uno o dos -O-alquilo C_{1-3}, F o alquilo C_{1-3};
R_3 es R_4-SO_2-$N(R_6)$-;
R_4 es fenilo, cicloalquilo C_{5-6}, tienilo, imidazolilo, piridilo, piperidilo, tetrahidro–2H-piranilo,

alquilo C_{1-3} o  ;

todos los cuales pueden estar sustituidos por uno o dos alquilo C_{1-3}, NH–C (O)-CH_3, O-alquilo C_{1-3}, C(O)-CH_3, =O, u OH;

o R_3 es  ,o  ;

X es CH_2, NR_6 u O;

Y es independientemente N o CH; siempre que una Y sea CH;

Z es independientemente O, CH_2 o NR_{10};

R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3},Cl, F o CF_3

R_6 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3};

R_7 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3};

R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-3};

R_9 es hidrógeno o alquilo C_{1-3};

R_{10} es -C(O)-CH_3;

R_{11} es hidrógeno o F;

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

m es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.