

DERIVADOS BICÍCLICOS DE TETRAHIDROTHIAZEPINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos bicíclicos de tetrahidrotiazepina que inhiben las diacilglicerol quinasas (DGK) α y ζ y que son útiles como activadores de linfocitos T, a su fabricación y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

Los presentes compuestos pueden ser útiles como agentes inmunoterápicos para el tratamiento de enfermedades humanas. Más específicamente, los presentes compuestos se pueden usar solos o en combinación con otros agentes inmunoterápicos para potenciar la inmunidad antineoplásica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La inmunidad del cáncer es un proceso de varios pasos que está regulado por una serie de puntos de control inmunitarios negativos y receptores coestimuladores positivos y cascadas de señalización intracelular relacionadas que, cuando se desencadenan eficazmente, pueden lograr una respuesta antitumoral (Mellman, I., *et al.* (2011) Cancer Immunotherapy Comes of Age, *Nature* 480(7378), 480-489). De hecho, el direccionamiento de PD1/PDL1 y otros inhibidores de puntos de control inmunitarios han revolucionado la inmunotratamiento contra el cáncer, pero aún más del 70 % de los pacientes no se benefician de la inhibición de puntos de control inmunitarios. De forma similar, para los anticuerpos biespecíficos de linfocitos T, incluso en la indicación más prometedora (linfoma no Hodgkin), estos aglutinantes de linfocitos T (TCB) logran remisiones completas en menos del 50 % de los pacientes. La disminución de linfocitos T parece tener un papel importante en muchos de estos ejemplos de resistencia primaria o secundaria a inmunoterapia contra el cáncer. Un posible motivo de esta falta de eficacia es que la activación de los linfocitos T se produce por medio del direccionamiento y el entrecruzamiento de CD3 (señal 1), pero falta la coestimulación, por ejemplo, por medio de CD28 o 4-1BB (señal 2). Esta hipótesis se verificó clínicamente para el tratamiento con linfocitos T con CAR, donde se demostró que solo después de la incorporación de dominios coestimuladores, se observó una eficacia clínicamente relevante.

Las diacilglicerol quinasas (DGK) son lípidos quinasas que catalizan la conversión de diacilglicerol (DAG) a ácido fosfatídico (PA), por tanto limitan la regulación de DAG y promueven las funciones dependientes de PA (Merida, I., Avila-Flores, A., y Merino, E. 2008: *Diacylglycerol kinases: at the hub of cell signalling*. *Biochem. J.* 409 (1), 1–18).

La familia DGK consiste en diez isoformas que se pueden agrupar en cinco subtipos en base a la presencia de diferentes dominios reguladores dentro de su estructura. Más allá de eso, la falta de datos estructurales a partir de ahora todavía dificulta una comprensión más profunda del modo de acción de los DGK. Además, la información sobre determinadas DGK de procariotas y otras lípidos quinasas como la esfingosina quinasa y la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) ha proporcionado solo una visión limitada de los mecanismos catalíticos de la DGK que parecen ser distintos de las quinasas clásicas (Arranz-Nicolás, J. y Mérida, I., 2020. *Biological regulation of diacylglycerol kinases in normal and neoplastic tissues: New opportunities for cancer immunotherapy*, Advances in Biological Regulation, volumen 75; Ma, Q., Gabelli, S.B., Raben, D.M., 2019: *Diacylglycerol kinases: relationship to other lipid kinases*. Adv Biol Regul 71, 104–110).

Aunque se ha descrito que varias isoformas dentro de la familia DGK desempeñan un papel en el cáncer, las isoformas α y ζ son las que se han estudiado más profundamente a este respecto. Como productores de PA, ambas enzimas se han implicado en varios procesos que promueven el crecimiento tumoral y la metástasis. Por otra parte, como consumidores de DAG, DGK α y ζ se han caracterizado ampliamente como reguladores negativos de las respuestas de los linfocitos T (Riese, M.J., Moon, E.K., Johnson, B.D., Albelda, S.M., 2016. *Diacylglycerol kinases (DGKs): novel targets for improving T cell activity in cancer*. Front Cell Dev Biol 4,108; Noessner, E., 2017. *DGK-alpha: a checkpoint in cancer-mediated immuno-inhibition and target for immunotherapy*. Front Cell Dev Biol 5, 16; Sakane, F., Mizuno, S., Komenoi, S., 2016. *Diacylglycerol kinases as emerging potential drug targets for a variety of diseases: an update*. Front Cell Dev Biol 4, 82; Arranz-Nicolás, J. y Mérida, I., 2020. *Biological regulation of diacylglycerol kinases in normal and neoplastic tissues: New opportunities for cancer immunotherapy*, Advances in Biological Regulation, volumen 75).

Estas dos isoenzimas DGK α y DGK ζ están activas posterior de CD28 y otros receptores coestimuladores, así como el receptor de linfocitos T (TCR), y su función es limitar la cantidad de DAG generado y, en última instancia, la activación de los linfocitos T (Merida, I., Andrada, E., Gharbi, SI, Ávila-Flores, A., 2015. *Redundant y specialized roles for diacylglycerol kinases alpha y zeta in the control of T cell functions*. Sci. Signal. 8 (374); Shulga, Y.V., Topham, M.K., Epand, R.M., 2011. *Regulation y functions of diacylglycerol kinases*. Chem. Rev. 111 (10), 6186–6208.) En la Figura 1 se muestra un sumario de las vías de señalización reguladas por DGK representativas (Sim, J.A.; Kim, J.; Yang, D. *Beyond Lipid Signaling: Pleiotropic Effects of Diacylglycerol Kinases in Cellular Signaling*. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 6861): El PLC1

activado escinde PIP2 en la membrana plasmática para generar dos mensajeros secundarios, DAG e IP3. DAG activa PKC, Ras/MEK/ERK/AP-1 y NF- κ B, mientras que IP3 está involucrado en la activación del flujo de Ca^{2+} intracelular. La señalización de Ca^{2+} regulada por incremento, a su vez, activa el factor de transcripción NFAT. En resumen, la producción y los niveles de DAG determinan la duración y la intensidad de las vías de señalización dependientes de Ras/MEK/ERK y PKC, y son fundamentales para la activación de los linfocitos T. Por tanto, las DGK sirven como puntos de control intracelulares y se espera que la inhibición de las DGK mejore las vías de señalización de los linfocitos T y la activación de los linfocitos T.

La evidencia experimental sugiere que la función y/o la expresión mejorada de DGK en los linfocitos T infiltrantes de tumores (TIL) limita la destrucción del tumor. Los experimentos con linfocitos T con CAR dirigidos contra el mesotelioma humano injertado en ratones atímicos demostraron que los linfocitos T con CAR infiltrantes de tumores expresan concentraciones elevadas de receptores inhibidores de superficie, así como las enzimas inhibidoras SHIP-1, DGK α y DGK ζ (Moon *et al.*, 2014). Además, también se observó una alta expresión de DGK α en TIL aislado de tumores renales humanos (Prinz *et al.*, 2012). En los linfocitos T con mesoCAR de ratón, la eliminación dual de DGK α y DGK ζ da como resultado una mayor expresión de citocinas y citotoxicidad contra las células tumorales (Riese *et al.*, 2013). Se informaron resultados similares para los linfocitos T con CAR humano en los que tanto la expresión de DGK α como la de DGK ζ se silenciaron usando CRISPR/Cas9 (Jung *et al.*, 2018). Todos estos estudios respaldan una justificación para el direccionamiento a DGK α/ζ en el desarrollo de tratamientos antineoplásicos (Arranz-Nicolás, J. y Mérida, I., 2020. *Biological regulation of diacylglycerol kinases in normal and neoplastic tissues: New opportunities for cancer immunotherapy*, Advances in Biological Regulation, volumen 75; Riese, M.J., Moon, E.K., Johnson, B.D., Albelda, S.M., 2016. *Diacylglycerol kinases (DGKs): novel targets for improving T cell activity in cancer*. Front Cell Dev Biol 4, 108.). Los modelos de ratones con inserción génica proporcionan más pruebas: Los ratones que carecían de DGK α o DGK ζ mostraron un fenotipo de linfocitos T hiper reactivos y una actividad inmunitaria antitumoral mejorada (Riese, MJ, Grewal, J., Das, J., Zou, T., Patil, V., Chakraborty, AK, Koretzky, Georgia, 2011. *Decreased diacylglycerol metabolism enhances ERK activation y augments CD8+ T cell functional responses*. J. Biol. Chem. 286 (7), 5254–5265; Zha, Y., Marks, R., Ho, A.W., Peterson, A.C., Janardhan, S., Brown, I., Praveen, K., Stang, S., Stone, J.C., Gajewski, T.F., 2006. *T cell anergy is reversed by active Ras y is regulated by diacylglycerol kinase-alpha*. Nat. Immunol. 7 (11), 1166–1173; Olenchok, B.A., Guo, R., Carpenter, J.H., Jordan, M.,

Topham, M.K., Koretzky, G.A., Zhong, X.P., 2006a. *Disruption of diacylglycerol metabolism impairs the induction of T cell anergy*. Nat. Immunol. 7 (11), 1174–1181.)

Tomado conjuntamente, existe prueba sustancial de que DGK α y DGK ζ son dianas de alto valor para el inmunotratamiento contra el cáncer. Al mismo tiempo, hay una falta de compuestos con la capacidad de inhibir potentemente tanto DGK α como DGK ζ con buena selectividad sobre otras diacilglicerol quinasas, proteínas quinasas y/u otras lípidos quinasas.

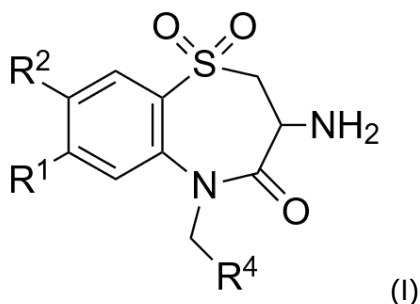
Esta invención describe dichos inhibidores duales de DGK α/ζ con excelente selectividad sobre otras proteínas quinasas, a través de paneles de seguridad/fuera de la diana y frente a otras lípidos quinasas. Estos compuestos activan potentemente los linfocitos T estimulados de manera subóptima y, por lo tanto, actúan de este modo como potenciadores intracelulares de las cascadas de señalización coestimuladoras. Estos inhibidores de DGK α/ζ tienen el potencial de aumentar la proliferación, la citotoxicidad y la vida útil de los linfocitos T dirigidos, lo que puede dar como resultado una mejor actividad anticancerígena de los CPI, los biespecíficos de linfocitos T que interactúan con CD3 y los linfocitos T con CAR. Además, al acoplarse a un ganglio de señalización central tanto para el TCR como para los receptores coestimuladores, es plausible que estas moléculas mejoren las señales 1 y 2 y, por lo tanto, se puede lograr la actividad del agente único, por ejemplo, en tumores inflamados.

Existe una necesidad continua de nuevos compuestos que puedan activar y hacer proliferar los linfocitos T, lo que permitiría de este modo el tratamiento, la prevención y/o el retraso de la progresión del cáncer.

Por tanto, un objetivo de esta invención es proporcionar compuestos útiles como inhibidores de DGK α/ζ para el tratamiento o la prevención o la mejora de tales enfermedades con propiedades terapéuticas mejoradas, en particular propiedades farmacocinéticas mejoradas.

SUMARIO DE LA INVENCION

Un primer objetivo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es oxadiazol, en donde R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} que pueden ser iguales o diferentes;

R^2 se selecciona de hidrógeno y halógeno;

R^4 se selecciona de aril C_{5-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} que pueden ser iguales o diferentes;

R^{10} se selecciona de:

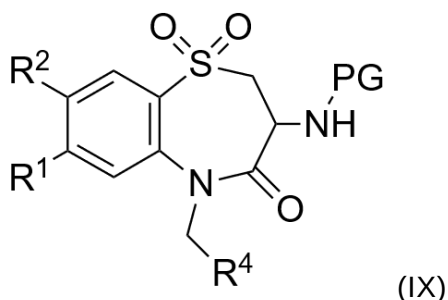
- i) alquil C_{1-10} , opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, amino, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, ciano;
 - ii) cicloalquil C_{3-10} , opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, ciano, amino;
 - iii) heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alquil C_{1-10} , amino, halo-alquil C_{1-6} , hidroxil, ciano, $-C(O)O-(R^{10q})$, cicloalquil C_{3-10} , en donde alquil C_{1-10} está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxil, alcoxi C_{1-6} ;
 - iv) $-N(R^{10e}R^{10f})$;
 - v) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquil C_{1-10} , halógeno;
- R^{10e} y R^{10f} se seleccionan cada uno independientemente de:

- i) hidrógeno;
 - ii) alquil C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más ciano, halógeno, hidroxil;
 - iii) cicloalquil C_{3-10} , opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alquil C_{1-10} ;
- R^{10q} es alquil C_{1-5} , en donde alquil C_{1-5} está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxil;

R^{11} se selecciona de:

- i) heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-10} , halo-alquil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , en donde cicloalquil C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;
- ii) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , $-OH$, halo-alquil C_{1-6} .

Un segundo objetivo de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se describió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



en donde R^1 , R^2 y R^4 son como se define en la presente y PG es un grupo protector de amino, con un agente de desprotección adecuado para formar dicho compuesto de fórmula (I).

Un tercer objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un cuarto objetivo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento, la prevención y/o el retraso de la progresión del cáncer.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que le otorga habitualmente una persona del oficio de nivel medio al cual pertenece esta invención.

Aunque en la puesta en práctica o pruebas de la invención pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente, a continuación se describen métodos y materiales adecuados.

Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan por referencia en su totalidad.

La nomenclatura que se usa en esta solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique de otro modo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se definió previamente, unido al resto molecular de origen mediante un átomo de oxígeno. A menos que se especifique de otro modo, el grupo alcoxi contiene de 1 a 12 átomos de carbono ("alcoxi C_{1-12} "), preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono ("alcoxi C_{1-10} "), con mayor preferencia de 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi C_{1-6} "). En algunos modos de realización preferentes, el grupo alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono. En aún otros modos de realización, el grupo alcoxi contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos

no limitantes de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y ter-butoxi.

"Alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Preferentemente, "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo, en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno, lo más preferentemente un átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los ejemplos de alcoxialquilo preferentes en particular, aunque no limitantes, son metoximetilo y 2-metoxietilo.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos univalente lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, saturada, o una combinación de estas, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C_{1-10} significa de uno a diez átomos de carbono). Los grupos alquilo en particular son aquellos que tienen de 1 a 20 átomos de carbono (un "alquil C_{1-20} "), que tienen de 1 a 12 átomos de carbono (un "alquil C_{1-12} "), que tienen de 1 a 10 átomos de carbono (un "alquil C_{1-10} "), que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (un "alquil C_{1-8} "), que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (un "alquil C_{1-6} "), que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (un "alquil C_{2-6} "), o que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (un "alquil C_{1-4} "). Los ejemplos de grupo alquilo incluyen, entre otros, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares.

"Alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos univalente lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, insaturada, o una combinación de estas, que tiene al menos un sitio de instauración acetilénica (es decir, que tiene al menos un resto de fórmula $C\equiv C$) que tiene la cantidad de átomos de carbono designada (es decir, C_{2-10} significa de dos a diez átomos de carbono). Los grupos alquinilo particulares son aquellos que tienen de 2 a 20 átomos de carbono (un "alquinil C_{2-20} "), que tienen de 2 a 8 átomos de carbono (un "alquinil C_{2-8} "), que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (un "alquinil C_{2-6} "), que tiene de 2 a 4 átomos de carbono (un "alquinil C_{2-4} "). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como etinilo (o acetilenilo), prop-1-inilo, prop-2-inilo (o propargilo), but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, homólogos e isómeros de estos, y similares.

"Amino", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a NH_2 .

"Aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han remplazado por un resto amino.

“Aromático” indica la idea convencional de aromaticidad como se define en la literatura, en particular, en IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2ª Edición, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Ed.). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

“Arilo” se refiere a un resto de hidrocarburo aromático cíclico que tiene un anillo aromático mono, bi o tricíclico de 5 a 14 átomos de carbono en el anillo (“aril C₅₋₁₄”). Los sistemas de anillos de arilo bicíclicos incluyen bicíclicos fusionados que tienen dos anillos de arilo de cinco miembros fusionados (indicados como 5-5), que tienen un anillo de arilo de cinco miembros y un anillo de arilo de seis miembros fusionados (indicados como 5-6 y 6-5), y que tienen dos anillos de arilo de seis miembros fusionados (indicados como 6-6). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente. Los ejemplos de sustituyente de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno y similares. El término "arilo" también incluye derivados parcialmente hidrogenados del resto de hidrocarburo aromático cíclico siempre que al menos un anillo del resto de hidrocarburo aromático cíclico sea aromático, estando cada uno opcionalmente sustituido.

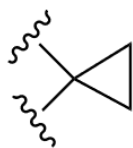
"Cáncer" se refiere a una enfermedad caracterizada por la presencia de una neoplasia o un tumor resultante del crecimiento celular anómalo no controlado (dichas células son "células cancerosas"). Como se usa en la presente, el término cáncer incluye explícitamente, pero no se limita a, cáncer hepatocelular, neoplasias malignas y trastornos hiperproliferativos del colon (cáncer de colon), cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, melanoma y cáncer de ovario.

"Ciano", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a CN (es decir nitrilo).

"Cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han remplazado por un resto ciano.

“Cicloalquilo” significa un resto carbocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene anillos mono, bi (que incluyen sustituyente espiro cicloalquilo y bicíclico con puente) o tricíclicos y de 3 a 10 átomos de carbono, es decir, cicloalquilo (C₃-C₁₀) en el anillo. El resto cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En aspectos en particular, el cicloalquilo contiene de 3 a 8 átomos de carbono (es decir, cicloalquilo (C₃-C₈)). En otros aspectos en particular, el cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono (es decir, cicloalquilo (C₃-C₆)). Los ejemplos de sustituyente cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y derivados parcialmente insaturados (cicloalquenilo) de estos (por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo), biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, biciclo[3.1.1]heptanilo,

biciclo[3.1.1]heptenilo y biciclo[1.1.1]pentano. El resto cicloalquilo se puede unir en forma de “espirocicloalquilo” o “cicloalquilespiro” tal como “espirociclopropilo”



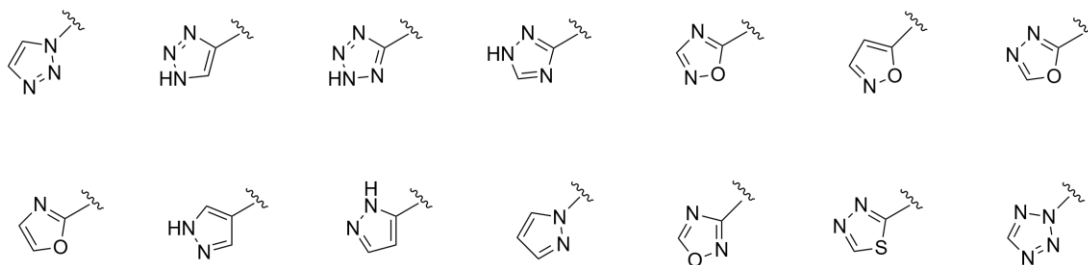
"EC_x" se refiere a la concentración eficaz por ejemplo en el medio o en el plasma de un compuesto en particular que se requiere para obtener x % del máximo de un efecto particular in vitro o in vivo. Ejemplos de "EC_x" son EC₂₀, EC₅₀ y EC₁₀₀ que indican la concentración de un compuesto en particular en el medio o el plasma que se requiere para obtener 20 %, 50 % y 100 %, respectivamente, del máximo de un efecto particular in vitro o in vivo. "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en donde al menos un halógeno ocupa el lugar de cada H en el hidrocarburo que forma el resto alquilo del grupo alcoxi. Un ejemplo de un grupo haloalcoxi es difluorometoxi (-OCHF₂), trifluorometoxi (-OCF₃).

"Haloarilo" se refiere a un arilo en donde al menos un hidrógeno se ha sustituido con un halógeno.

"Halógeno" o "halo" se refiere un flúor, cloro, bromo y/o yodo. Cuando un residuo se sustituye con más de un halógeno, se puede hacer referencia a él usando un prefijo correspondiente al número de sustituyentes de halógeno unidos, por ejemplo, dihaloarilo, dihaloalquilo, trihaloarilo, etc., se refieren a arilo y alquilo sustituidos con dos ("di") o tres ("tri") grupos de halógeno, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno; por tanto, el 4-cloro-3-fluorofenilo está dentro del alcance del dihaloarilo. Un grupo alquilo en donde uno o más hidrógenos se reemplazan con un grupo halógeno se denomina "haloalquilo", por ejemplo, "haloalquil C₁₋₆". Un grupo haloalquilo preferente es trifluoroalquilo (-CF₃).

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos mono, bi o tricíclicos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 10 átomos en el anillo, más preferentemente de 5 a 6 átomos en el anillo, que comprenden 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, los átomos restantes en el anillo son carbono. En algunos aspectos, los anillos heteroarilo monocíclicos pueden tener 5-6 miembros. Los sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos incluyen bicíclicos condensados que tienen dos anillos heteroarilo de cinco miembros condensados (indicados como 5-5), que tienen un anillo heteroarilo de cinco miembros y un anillo heteroarilo condensado de seis miembros (indicados como 5-6 y 6-5), y que tienen dos anillos heteroarilo de seis miembros condensados (indicados como 6-6). El grupo

heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente. Los ejemplos de sustituyente heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, benzotiofenilo, indolilo, azaindolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, pirrolopiridazinilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, tienopiridazinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, furopiridazinilo, fuopirimidinilo y fuopirazinilo. Lo más preferentemente, “heteroarilo de 5 miembros” se refiere a los siguientes grupos:



“Heterociclo” o “heterociclilo” se refieren a un resto monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 miembros, bicíclico de 7, 8, 9 y 10 miembros (que incluyen sustituyente cicloalquil espiro con puente y bicíclico) o resto bicíclico heterocíclico de 10, 11, 12, 13, 14 y 15 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo con los átomos restantes del anillo de carbono. En algunos aspectos, el heterociclo es un heterocicloalquilo. En aspectos en particular, heterociclo o heterociclilo se refiere a un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, un nitrógeno o azufre también puede estar en una forma oxidada, y un nitrógeno puede estar sustituido con uno o más grupos o alquilo (C_1 - C_6). El heterociclo se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Cualquiera de los átomos del anillo del heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en la presente. Los ejemplos de tales heterociclilos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, 1-óxido de pirrolidina, N-hidroxi piperidina, N-óxido de 1-metilpirrolidina, diazirinilo y quinuclidinilo. El término

heterociclo también incluye grupos en los que un heterociclo está condensado con uno o más anillos de arilo, heteroarilo o cicloalquilo, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, azabicyclo[2.2.1]heptanilo, azabicyclo[3.1.0]hexanilo, azabicyclo[3.1.1]heptanilo, octahidroindolilo o tetrahydroquinolinilo.

"Hidroxilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a OH.

"Hidroxi" se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por un resto hidroxilo. Los ejemplos incluyen alcoholes y dioles.

"Resto" y "sustituyente" se refieren a un átomo o grupo de átomos unidos químicamente que se une a otro átomo o molécula mediante uno o más enlaces químicos, para formar de este modo parte de una molécula.

Cuando se indica la cantidad de sustituyentes, la expresión "uno o más" se refiere al intervalo de un sustituyente a la cantidad máxima posible de sustituciones, es decir, el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos mediante sustituyentes, en particular en donde "uno o más" se refiere a uno, dos o tres, con máxima particularidad, "uno o más" se refiere a uno o dos.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o la circunstancia descritos posteriormente pueden producirse, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos donde el evento o la circunstancia se producen y casos donde no se producen. Por ejemplo, "grupo arilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" denota que el alquilo puede estar presente, pero no es necesario, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo arilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo arilo no está sustituido con el grupo alquilo.

"Opcionalmente sustituido" se refiere a un significado de sustituido o no sustituido. En general, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

"Oxo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a =O.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o los ácidos libres, que no son convenientes biológicamente o de otro modo. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, particularmente ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y N-acetilcisteína.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico particularmente preferidas de los compuestos de la Fórmula (I) son las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metansulfónico.

"Grupo protector" (PG) indica el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional, de modo que una reacción química se pueda llevar a cabo de manera selectiva en otro sitio reactivo desprotegido con el significado convencionalmente asociado a este en la química sintética. Los grupos protectores se pueden retirar en el punto adecuado. Los ejemplos de grupos protectores son grupos protectores amino, grupos protectores carboxi o grupos protectores hidroxilo. Los grupos protectores particulares son ter-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son ter-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Más en particular, un grupo protector es ter-butoxicarbonilo (Boc). Los grupos protectores de ejemplo y su aplicación en síntesis orgánicas se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 5.^a Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.

"Profilaxis", como se usa en la presente, incluye: prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un mamífero y, especialmente, en un ser humano, que puede estar afectado con el estado, trastorno o afección o predispuesto a estos, pero que aún no experimenta o demuestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección.

"Sustituido" se refiere al reemplazo de al menos uno de los átomos de hidrógeno de un compuesto o resto con otro sustituyente o resto. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen, sin limitación, halógeno, -OH, -CN, oxo, alcoxi, alquilo, alquileo, arilo, heteroarilo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo y heterociclo. Por ejemplo, el término "haloalquilo" se refiere al hecho de que uno o más átomos de hidrógeno de un alquilo (como se define a continuación) se reemplazan por uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, clorometilo, etc.). En un aspecto, sustituido como se usa en la presente puede referirse al reemplazo de al menos un átomo de hidrógeno de un compuesto o resto descrito en la presente con halógeno o alquilo.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o molécula de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, alivia o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno

particular descrito en la presente. La cantidad terapéuticamente eficaz variará según el compuesto, el estado de la enfermedad que se trata, la gravedad de la enfermedad que se trata, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y la forma de administración, el criterio del médico clínico o veterinario, y otros factores.

"Vehículo terapéuticamente inerte" se refiere a cualquier ingrediente que no tenga actividad terapéutica y que no sea tóxico tal como desintegrantes, aglutinantes, agentes de relleno, disolventes, tampones, agentes de tonicidad, estabilizadores, antioxidantes, tensoactivos o lubricantes usados para formular productos farmacéuticos.

En particular, los grupos químicos cuyas definiciones se proporcionaron anteriormente son los que se ejemplifican específicamente en los ejemplos.

En el presente texto, se utilizan las siguientes abreviaturas:

AIBN = 2,2-azobis(2-metilpropionitrilo), BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, salmuera = solución acuosa saturada de NaCl, CAS = número de registro de resúmenes químicos, CDI = 1,1'-carbonildiimidazol, DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, DCM = diclorometano, DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, DMF = N,N-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, ESI = ionización por electropulverización, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, h = hora(s), HATU = hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido, HBTU = O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluorofosfato, HFIP = hexafluoroisopropanol, HOBt = hidroxibenzotriazol, HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento, m-CPBA = ácido metacloroperoxibenzoico, MeCN = acetonitrilo, MeI = yoduro de metilo, MeOH = metanol, min = minuto(s), MS = espectro de masas, NBS = N-bromosuccinimida, PE = éter de petróleo, PyBroP = hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, TA = temperatura ambiente, RP = fase inversa, TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio, TBAOH = hidróxido de tetrabutilamonio, TBDMS = ter-butildimetilsililo, TEA = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, TMSOTf = trimetilsililéster del ácido trifluorometanosulfónico, TLC = cromatografía en capa fina, T₃P = 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano.

En la descripción de la presente, si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, entonces prevalece la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica, por ejemplo, con líneas discontinuas o en cuña en negrita, la estructura o la porción de la estructura se debe interpretar como que abarca todos los

estereoisómeros de esta. Sin embargo, en algunos casos, en los que existe más de un centro quiral, las estructuras y nombres pueden representarse como enantiómeros simples para ayudar a describir la estereoquímica relativa.

A menos que se indique lo contrario, las expresiones "un compuesto de la fórmula" o "un compuesto de fórmula" o "compuestos de la fórmula" o "compuestos de fórmula" se refieren a cualquier compuesto seleccionado del género de compuestos como según lo definido por la fórmula (que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de dichos compuestos si no se indica lo contrario).

Ciertos compuestos pueden exhibir tautomería. Los compuestos tautoméricos pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototróficos se forman a partir de la migración entre dos átomos de un átomo de hidrógeno unido covalentemente. Los tautómeros generalmente existen en equilibrio y por lo general cuando se intenta aislar un tautómero individual se produce una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con las de una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de características químicas intrínsecas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, tales como acetaldehído, la forma ceto predomina mientras que, en fenoles, la forma enol predomina. Los tautómeros prototróficos comunes incluyen tautómeros ceto/enol ($\text{-C(=O)-CH-} \leftrightarrow \text{-C(-OH)=CH-}$), amida/ácido imídico ($\text{-C(=O)-NH-} \leftrightarrow \text{-C(-OH)=N-}$) y amidina ($\text{-C(=NR)-NH-} \leftrightarrow \text{-C(-NHR)=N-}$). Los últimos dos son particularmente comunes en anillos heteroarilos y heterocíclicos y la presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Asimismo, la invención incluye todos los isómeros ópticos, es decir, diastereoisómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o tautómeros correspondientes, así como sus solvatos de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, se pueden presentar como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Se pueden presentar centros asimétricos adicionales según la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada centro asimétrico producirá, independientemente, dos isómeros ópticos, y se prevé que todos los isómeros ópticos y diastereómeros posibles en las mezclas y compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro de la presente invención. La presente invención abarca todas las formas isoméricas de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como se conoce en el estado de la técnica mediante la modificación adecuada de la metodología divulgada en la

presente. Su estereoquímica absoluta se puede determinar mediante cristalografía de rayos x de productos cristalinos o intermediarios cristalinos que se derivatizan, de ser necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, se pueden separar mezclas racémicas de los compuestos de modo que se aíslen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en el estado de la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica y luego separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándar, tales como cristalización fraccionaria o cromatografía.

En las formas de realización, donde se proporcionan enantiómeros ópticamente puros, enantiómeros ópticamente puros significa que el compuesto contiene >90 % del isómero deseado en peso, particularmente >95 % del isómero deseado en peso, o más particularmente >99 % del isómero deseado en peso, dicho porcentaje en peso en función del peso total del (de los) isómero(s) del compuesto. Compuestos quiralmente puros o enriquecidos quiralmente pueden prepararse mediante síntesis quiral selectiva o mediante separación de enantiómeros. La separación de enantiómeros se puede llevar a cabo en el producto final o, de manera alternativa, en un intermediario adecuado.

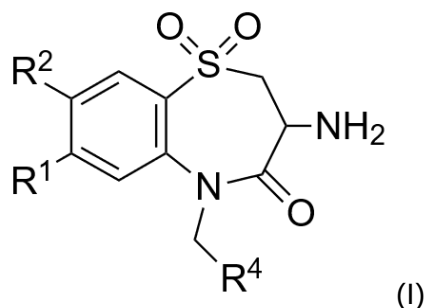
En algunas formas de realización, los compuestos de fórmula (I) están etiquetados de manera isotópica al reemplazar uno o más átomos por un átomo con una masa atómica o número másico diferente. Se considera que dichos compuestos etiquetados de manera isotópica (es decir, radioetiquetados) de fórmula (I) se encuentran dentro del alcance de esta divulgación. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula (I) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como, entre otros, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I , respectivamente. Determinados compuestos de fórmula (I) etiquetados de manera isotópica, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de tejido en sustratos y/o fármacos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son en particular útiles para esta finalidad debido a su sencilla incorporación y medio de detección. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se puede enriquecer con 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 o 99 por ciento de un isótopo determinado.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir determinadas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor de sustrato. En general, los compuestos de fórmula (I) etiquetados de manera isotópica pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos detallados más adelante usando un reactivo etiquetado de manera isotópica adecuado en lugar del reactivo no etiquetado empleado anteriormente.

Compuestos de la invención

En un modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es oxadiazol, en donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁰ que pueden ser iguales o diferentes;

R² se selecciona de hidrógeno y halógeno;

R⁴ se selecciona de aril C₅₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹ que pueden ser iguales o diferentes;

R¹⁰ se selecciona de:

- i) alquil C₁₋₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, amino, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, ciano;
- ii) cicloalquil C₃₋₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, ciano, amino;
- iii) heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alquil C₁₋₁₀, amino, halo-alquil C₁₋₆, hidroxí, ciano, -C(O)O-(R^{10q}), cicloalquil C₃₋₁₀, en donde alquil C₁₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí, alcoxi C₁₋₆;
- iv) -N(R^{10e}R^{10f});

v) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquil C₁₋₁₀, halógeno; R^{10e} y R^{10f} se seleccionan cada uno independientemente de:

- i) hidrógeno;
- ii) alquil C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más ciano, halógeno, hidroxilo;
- iii) cicloalquil C₃₋₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alquil C₁₋₁₀;

R^{10g} es alquil C₁₋₅, en donde alquil C₁₋₅ está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo;

R¹¹ se selecciona de:

- i) heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquil C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₀, halo-alquil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, en donde cicloalquil C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;
- ii) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, -OH, halo-alquil C₁₋₆.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹¹ se selecciona de:

- (iii) heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquil C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₀, halo-alquil C₁₋₆;
- (iv) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, halo-alquil C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² se selecciona de hidrógeno y flúor.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R⁴ se selecciona de fenilo y piridinilo, en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹ que pueden ser iguales o diferentes.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹⁰ es ter-butilo, pirrolidinilo, tetrafluoro-metoxi-etilo, metil-propanonitrilo, difluoromorfolinilo, oxa-azaespiro[2.5]octan-ilo, (trifluorometil)morfolinilo, aminociclohexilo, ciclopropanocarbonitrilo, difluoro-piperidilo, etoxi-tetrafluoro-etilo, (hidroximetil)tetrahidrofuranilo, carboxilato de azabicyclo[3.1.1]heptano-metilo, amino-trifluorometil-etilo, carboxilato de difluoro-piperidin-metilo, fluoro-metil-piperidilo,

aminooxetanilo, (difluoro-metil-ciclobutil)aminoilo, ciclopropiltetrahidrofuranilo, amino-dimetil-propilo, propanonitrilo, isopropilaminoilo, fluoro-metil-piridilo, metil-piridilo, cloro-piridilo, tetrafluoroetilo, trifluoro-dihidroxi-etilo, hidroxi-(trifluorometil)propilo, pentafluoroetilo, trifluoro-dimetil-etilo, trifluoro-fenil-etilo, bencil-trifluoroetilo, (trifluorometil)oxetanilo, trifluoro(hidroximetil)etilo, amino-ciclopropil-trifluoro-etilo, trifluoro-hidroxi-metil-etilo, trifluoroetilo, morfolino, hexahidro-2H-pirano[4,3-b]pirrolilo, hexahidro-2H-ciclopenta[b][1,4]oxazinilo, dioxazabicyclo[3.3.1]nonanilo, morfolinil-carbonitrilo, (metoximetil)morfolinilo, (hidroximetil)morfolinilo, (hidroxietil)morfolinilo, oxazepanilo, difluoro-(metoxietil)-piperidilo, aminociclohexilo, amino-trifluoro-metil-etilo, metiloxetanilo, trifluoro-hidroxi-(trifluorometil)etilo, (trifluorometil)oxetan-3-ilo, trifluoro-(hidroximetil)etilo, amino-trifluoro-metil-etilo, hexahidrofuro[3,2-b]pirrolilo, difluoro-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, hexahidrofuro[2,3-b][1,4]oxazinilo, hexahidro-2H-ciclopenta[b][1,4]oxazinilo, hexahidro-2H-pirano[4,3-b][1,4]oxazinilo, hexahidro-2H-ciclopenta[b][1,4]oxazinilo, oxa-azabicyclo[3.2.1]octanilo, ciclopropil-difluoro-tetrahidrofuranilo, difluorociclohexilo, amino-trifluoro-etilo, difluoroetil(hidroxietil)amino, difluoroetil-aminoil-acetonitrilo, ciclopropil(difluoroetil)amino, difluoropirrolidinilo, (trifluoro-metil-etil)amino, trifluoroetilamino, metil(trifluoroetil)amino, etil-difluoro-piperidilo, dimetil-piridilo, trifluoro-metoxi-etilo.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹⁰ es ter-butilo, tetrafluoro-metoxi-etilo, metil-propanonitrilo, difluoromorfolinilo, oxa-azaespiro[2.5]octan-ilo, (trifluorometil)morfolinilo, ciclopropanocarbonitrilo, difluoro-piperidilo, (hidroximetil)tetrahidrofuranilo, amino-trifluorometil-etilo, aminooxetanilo, ciclopropiltetrahidrofuranilo, propanonitrilo, aminociclohexilo.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹¹ se selecciona de (hidroximetil)fenilo, (trifluorometil)oxadiazolilo, ciclopropil-oxadiazolilo, (trifluorometil)piridilo, (trifluorometil)fenilo, metoxifenilo, (trifluorometil)piridilo, dimetilpirazolilo, ter-butil-oxadiazolilo, metil-oxadiazolilo, metilpirazolilo, (difluorometil)-oxadiazolilo, (trifluorometil)oxazolilo, metil-(trifluorometil)pirazolilo, (trifluorometil)pirazolilo, (trifluorometil)isoxazolilo, (trifluorometil-etil)oxadiazolilo, (trifluoroetil)oxadiazolilo, (trifluorometoxi)fenilo, ciclopropil-triazolilo, (trifluorometoxi)piridilo, (trifluorometoxi)pirimidinilo, (pentafluoroetoxi)piridilo, (trifluorometoxi), piridilo, metil-(trifluorometoxi)pirazolilo.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} se selecciona de (hidroximetil)fenilo, (trifluorometil)oxadiazolilo, ciclopropil-oxadiazolilo, (trifluorometil)piridilo, (trifluorometil)fenilo, metoxifenilo, (trifluorometil)piridilo, dimetilpirazolilo, ter-butil-oxadiazolilo, metil-oxadiazolilo, metilpirazolilo, (difluorometil)-oxadiazolilo, (trifluorometil)oxazolilo, metil-(trifluorometil)pirazolilo, (trifluorometil)pirazolilo, (trifluorometil)isoxazolilo, (trifluorometil-etil)oxadiazolilo, (trifluoroetil)oxadiazolilo, (trifluorometoxi)fenilo, ciclopropil-triazolilo.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} se selecciona de (trifluorometil)oxadiazolilo, ciclopropil-oxadiazolilo, (trifluorometil)piridilo, metoxifenilo, (trifluorometoxi)piridilo, (trifluorometoxi)pirimidinilo, (pentafluoroetoxi)piridilo, (trifluorometoxi), piridilo, metil-(trifluorometoxi)pirazolilo.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} se selecciona de (trifluorometil)oxadiazolilo, ciclopropil-oxadiazolilo, (trifluorometil)piridilo, metoxifenilo.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es oxadiazol, en donde R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} que pueden ser iguales o diferentes;

R^2 se selecciona de hidrógeno y flúor;

R^4 se selecciona de fenilo y piridinilo, en donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} que pueden ser iguales o diferentes;

R^{10} se selecciona de:

- i) alquil C_{1-10} , opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, amino, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, ciano;
- ii) cicloalquil C_{3-10} , opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, ciano, amino;
- iii) heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alquil C_{1-10} , amino, halo-alquil C_{1-6} , hidroxil, ciano, $-C(O)O-(R^{10q})$, cicloalquil C_{3-10} , en donde alquil C_{1-10} está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxil, alcoxi C_{1-6} ;
- iv) $-N(R^{10e}R^{10f})$;
- v) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquil C_{1-10} , halógeno;

R^{10e} y R^{10f} se seleccionan cada uno independientemente de:

- i) hidrógeno;
- ii) alquil C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más ciano, halógeno, hidroxilo;
- iii) cicloalquil C_{3-10} , opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alquil C_{1-10} ;

R^{10q} es alquil C_{1-5} , en donde alquil C_{1-5} está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo;

R^{11} se selecciona de:

- i) heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-10} , halo-alquil C_{1-6} ;
- ii) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , halo-alquil C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} .

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es oxadiazol, en donde R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} que pueden ser iguales o diferentes;

R^2 se selecciona de hidrógeno y flúor;

R^4 se selecciona de fenilo y piridina, en donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} que pueden ser iguales o diferentes;

R^{10} es ter-butilo, pirrolidinilo, tetrafluoro-metoxi-etilo, metil-propanonitrilo, difluoromorfolinilo, oxa-azaespiro[2.5]octan-ilo, (trifluorometil)morfolinilo, aminociclohexilo, ciclopropanocarbonitrilo, difluoro-piperidilo, etoxi-tetrafluoro-etilo, (hidroximetil)tetrahidrofuranilo, carboxilato de azabicyclo[3.1.1]heptano-metilo, amino-trifluorometil-etilo, carboxilato de difluoro-piperidin-metilo, fluoro-metil-piperidilo, aminooxetanilo, (difluoro-metil-ciclobutil)aminoilo, ciclopropiltetrahidrofuranilo, amino-dimetil-propilo, propanonitrilo, isopropilaminoilo, fluoro-metil-piridilo, metil-piridilo, cloro-piridilo, tetrafluoroetilo, trifluoro-dihidroxi-etilo, hidroxil-(trifluorometil)propilo, pentafluoroetilo, trifluoro-dimetil-etilo, trifluoro-fenil-etilo, bencil-trifluoroetilo, (trifluorometil)oxetanilo, trifluoro(hidroximetil)etilo, amino-ciclopropil-trifluoro-etilo, trifluoro-hidroxi-metil-etilo, trifluoroetilo, morfolino, hexahidro-2H-pirano[4,3-b]pirrolilo, hexahidro-2H-ciclopenta[b][1,4]oxazinilo, dioxazabicyclo[3.3.1]nonanilo, morfolinil-carbonitrilo, (metoximetil)morfolinilo, (hidroximetil)morfolinilo, (hidroxietil)morfolinilo, oxazepanilo, difluoro-(metoxietil)-piperidilo, aminociclohexilo, amino-trifluoro-metil-etilo, metiloxetanilo, trifluoro-hidroxi-(trifluorometil)etilo, (trifluorometil)oxetan-3-ilo, trifluoro-(hidroximetil)etilo, amino-trifluoro-metil-etilo, hexahidrofuro[3,2-b]pirrolilo,

difluoro-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, hexahidrofuro[2,3-b][1,4]oxazinilo, hexahidro-2H-ciclopenta[b][1,4]oxazinilo, hexahidro-2H-pirano[4,3-b][1,4]oxazinilo, hexahidro-2H-ciclopenta[b][1,4]oxazinilo, oxa-azabicyclo[3.2.1]octanilo, ciclopropil-difluoro-tetrahidrofuranilo, difluorociclohexilo, amino-trifluoro-etilo, difluoroetil(hidroxietil)amino, difluoroetil-aminoil-acetonitrilo, ciclopropil(difluoroetil)amino, difluoropirrolidinilo, (trifluoro-metil-etil)amino, trifluoroetilamino, metil(trifluoroetil)amino, etil-difluoro-piperidilo, dimetil-piridilo, trifluoro-metoxi-etilo;

R¹¹ se selecciona de (hidroximetil)fenilo, (trifluorometil)oxadiazolilo, ciclopropil-oxadiazolilo, (trifluorometil)piridilo, (trifluorometil)fenilo, metoxifenilo, (trifluorometil)piridilo, dimetilpirazolilo, ter-butil-oxadiazolilo, metil-oxadiazolilo, metilpirazolilo, (difluorometil)-oxadiazolilo, (trifluorometil)oxazolilo, metil-(trifluorometil)pirazolilo, (trifluorometil)pirazolilo, (trifluorometil)isoxazolilo, (trifluorometil-etil)oxadiazolilo, (trifluoroetil)oxadiazolilo, (trifluorometoxi)fenilo, ciclopropil-triazolilo.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es oxadiazol, en donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁰ que pueden ser iguales o diferentes;

R² se selecciona de hidrógeno y flúor;

R⁴ se selecciona de fenilo y piridina, en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹ que pueden ser iguales o diferentes;

R¹⁰ es ter-butilo, tetrafluoro-metoxi-etilo, metil-propanonitrilo, difluoromorfolinilo, oxa-azaespiro[2.5]octan-ilo, (trifluorometil)morfolinilo, ciclopropanocarbonitrilo, difluoro-piperidilo, (hidroximetil)tetrahidrofuranilo, amino-trifluorometil-etilo, aminooxetanilo, ciclopropiltetrahidrofuranilo, propanonitrilo, aminociclohexilo;

R¹¹ se selecciona de (trifluorometil)oxadiazolilo, ciclopropil-oxadiazolilo, (trifluorometil)piridilo, metoxifenilo.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es oxadiazol, en donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁰ que pueden ser iguales o diferentes;

R² se selecciona de hidrógeno y flúor;

R⁴ se selecciona de fenilo y piridinilo, en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹ que pueden ser iguales o diferentes;

R¹⁰ es ter-butilo, pirrolidinilo, tetrafluoro-metoxi-etilo, metil-propanonitrilo, difluoromorfolinilo, oxa-azaespiro[2.5]octan-ilo, (trifluorometil)morfolinilo, aminociclohexilo, ciclopropanocarbonitrilo, difluoro-piperidilo, etoxi-tetrafluoro-etilo, (hidroximetil)tetrahidrofuranilo, carboxilato de azabicyclo[3.1.1]heptano-metilo, amino-trifluorometil-etilo, carboxilato de difluoro-piperidin-metilo, fluoro-metil-piperidilo, amino-oxetanilo, (difluoro-metil-ciclobutil)aminoilo, ciclopropiltetrahidrofuranilo, amino-dimetil-propilo, propanonitrilo, isopropilaminoilo, fluoro-metil-piridilo, metil-piridilo, cloro-piridilo, tetrafluoroetilo, trifluoro-dihidroxi-etilo, hidroxi-(trifluorometil)propilo, pentafluoroetilo, trifluoro-dimetil-etilo, trifluoro-fenil-etilo, bencil-trifluoroetilo, (trifluorometil)oxetanilo, trifluoro(hidroximetil)etilo, amino-ciclopropil-trifluoro-etilo, trifluoro-hidroxi-metil-etilo, trifluoroetilo, morfolino, hexahidro-2H-pirano[4,3-b]pirrolilo, hexahidro-2H-ciclopenta[b][1,4]oxazinilo, dioxazabicyclo[3.3.1]nonanilo, morfolinil-carbonitrilo, (metoximetil)morfolinilo, (hidroximetil)morfolinilo, (hidroxietil)morfolinilo, oxazepanilo, difluoro-(metoxietil)-piperidilo, aminociclohexilo, amino-trifluoro-metil-etilo, metiloxetanilo, trifluoro-hidroxi-(trifluorometil)etilo, (trifluorometil)oxetan-3-ilo, trifluoro-(hidroximetil)etilo, amino-trifluoro-metil-etilo, hexahidrofuro[3,2-b]pirrolilo, difluoro-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, hexahidrofuro[2,3-b][1,4]oxazinilo, hexahidro-2H-ciclopenta[b][1,4]oxazinilo, hexahidro-2H-pirano[4,3-b][1,4]oxazinilo, hexahidro-2H-ciclopenta[b][1,4]oxazinilo, oxa-azabicyclo[3.2.1]octanilo, ciclopropil-difluoro-tetrahidrofuranilo, difluorociclohexilo, amino-trifluoro-etilo, difluoroetil(hidroxietil)amino, difluoroetil-aminoil-acetonitrilo, ciclopropil(difluoroetil)amino, difluoropirrolidinilo, (trifluoro-metil-etil)amino, trifluoroetilamino, metil(trifluoroetil)amino, etil-difluoro-piperidilo, dimetil-piridilo, trifluoro-metoxi-etilo;

R¹¹ se selecciona de (hidroximetil)fenilo, (trifluorometil)oxadiazolilo, ciclopropil-oxadiazolilo, (trifluorometil)piridilo, (trifluorometil)fenilo, metoxifenilo, (trifluorometil)piridilo, dimetilpirazolilo, ter-butil-oxadiazolilo, metil-oxadiazolilo, metilpirazolilo, (difluorometil)-oxadiazolilo, (trifluorometil)oxazolilo, metil-(trifluorometil)pirazolilo, (trifluorometil)pirazolilo, (trifluorometil)isoxazolilo, (trifluorometil-etil)oxadiazolilo, (trifluoroetil)oxadiazolilo, (trifluorometoxi)fenilo, ciclopropil-triazolilo, (trifluorometoxi)piridilo, (trifluorometoxi)pirimidinilo, (pentafluoroetoxi)piridilo, (trifluorometoxi), piridilo, metil-(trifluorometoxi)pirazolilo.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es oxadiazol, en donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁰ que pueden ser iguales o diferentes;

R² se selecciona de hidrógeno y flúor;

R⁴ se selecciona de fenilo y piridinilo, en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹ que pueden ser iguales o diferentes;

R¹⁰ es ter-butilo, tetrafluoro-metoxi-etilo, metil-propanonitrilo, difluoromorfolinilo, oxa-azaespiro[2.5]octan-ilo, (trifluorometil)morfolinilo, ciclopropanocarbonitrilo, difluoro-piperidilo, (hidroximetil)tetrahidrofuranilo, amino-trifluorometil-etilo, aminooxetanilo, ciclopropiltetrahidrofuranilo, propanonitrilo, aminociclohexilo;

R¹¹ se selecciona de (trifluorometil)oxadiazolilo, ciclopropil-oxadiazolilo, (trifluorometil)piridilo, metoxifenilo, (trifluorometoxi)piridilo, (trifluorometoxi)pirimidinilo, (pentafluoroetoxi)piridilo, (trifluorometoxi), piridilo, metil-(trifluorometoxi)pirazolilo.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado de:

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-fluoro-5-[[4-(1-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-fluoro-5-[[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

(3R)-3-amino-7-[5-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-(isopropilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-fluoro-5-[[6-[4-(hidroximetil)fenil]-3-piridil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-dioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(2,2-difluoromorfolin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(2,2-difluoromorfolin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-dioxo-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1-dioxo-7-(5-pirrolidin-1-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

1-[3-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropanocarbonitrilo

1-[3-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropanocarbonitrilo

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(1-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(3,5-dimetilpirazol-1-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)isoxazol-5-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)oxazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)tetrazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)oxazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(2-ciclopropiltetrahidrofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona (*)

(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-2,2-dimetil-propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]propanonitrilo

(3R)-3-amino-7-[5-(2-ciclopropiltetrahidrofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

(3R)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[5-(difluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

(3R)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(3,3-difluorociclopentil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[5-(4,4-difluorociclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)oxazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[5-(difluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[5-(1,1-difluoroetil)-2-piridil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[4-(difluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[2-(trifluorometil)-4-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)pirazin-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[6-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[1-(trifluorometil)pirazol-4-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-2-piridil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)tetrazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)oxazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(5-metoxi-2-piridil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[6-(trifluorometoxi)-3-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometoxi)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[4-metil-5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)triazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

(3R)-3-amino-7-[5-(2-metiloxetan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(3-metiloxetan-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(3-metiloxetan-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[3-(difluorometil)azetidin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(3-fluoro-1-metil-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(3-fluoro-1-metil-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(3-fluoro-1-metil-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[(1S)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)tetrazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de metilo

3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de metilo

1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo

1-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo

1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo

1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicciclo[3.1.1]heptano-3-

carboxilato de metilo

1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropanocarbonitrilo

1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo

1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo
(3R)-3-amino-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(1-etoxi-1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

((3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-5-[[4-(1-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-5-[[4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

4-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]morfolino-2-carbonitrilo

(3R)-3-amino-7-[5-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(2,2-difluoromorfolin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(2,2-difluoromorfolin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(2,2-difluoromorfolin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-7-[5-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-5-[[4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-7-[5-(2,2-difluoromorfolin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(6-metoksi-3-piridil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclobutanocarbonitrilo

4-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-4-carbonitrilo

3-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,2-dimetil-propanonitrilo

3-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-metil-butanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-etil-butanonitrilo

3-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidrofurano-3-carbonitrilo

(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-4,4-difluoro-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-3,3-difluoro-ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

4-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-piperidin-4-carbonitrilo

(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[5-(1-etil-5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(2-cloro-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[5-(6-fluoro-2-metil-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-7-[5-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado de:

(3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona
1-[3-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropanocarbonitrilo

1-[3-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropanocarbonitrilo

(3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]propanonitrilo

(3R)-3-amino-7-[5-(2-ciclopropiltetrahidrofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

(3R)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

(3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[(1S)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

1-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo

1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo

1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo

(3R)-3-amino-7-[5-(1-etoxi-1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(2,2-difluoromorfolin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(2,2-difluoromorfolin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-7-[5-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-on

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometoxi)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-etil-butanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo.

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado de:

(3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

1-[3-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropanocarbonitrilo

1-[3-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropanocarbonitrilo

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-7-[5-(2-ciclopropiltetrahidrofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

(3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

1-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo

1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo

(3R)-3-amino-7-[5-(1-etoxi-1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona
 2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo
 2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometoxi)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-etil-butanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

En otro modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado de:

(3R)-3-amino-7-[5-(2-ciclopropiltetrahidrofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

(3R)-3-amino-7-[5-(1-etoxi-1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometoxi)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

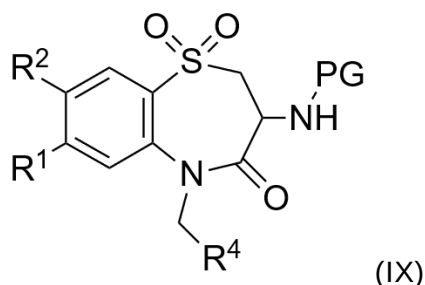
2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-etil-butanonitrilo

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo.

Procesos de fabricación

Los procesos para la fabricación de compuestos de fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, como se describe en la presente son también un objetivo de la invención.

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se describió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



en donde R¹, R² y R⁴ son como se define en la presente y PG es un grupo protector de amino, con un agente de desprotección adecuado para formar dicho compuesto de fórmula (I).

La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado otorgado en la presente, a menos que se indique lo contrario.

Si uno de los materiales de inicio, intermediarios o compuestos de fórmula (I) contienen uno o más grupos funcionales que no son estables o que reaccionan en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, los grupos protectores apropiados (como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T. W. Greene y P. G. M. Wutts, 5.a Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.) se pueden introducir antes de la etapa crítica de aplicar los métodos conocidos en la técnica. Tales grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior de la síntesis usando métodos estándar descritos en la literatura.

Si los materiales de inicio o intermediarios contienen centros estereogénicos, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC quiral, SFC quiral o cristalización quiral. Los compuestos racémicos pueden, por ejemplo, separarse en sus antípodos mediante sales diastereoméricas por medio de cristalización con ácidos ópticamente puros o mediante separación de los antípodos por medio de métodos de cromatografía específicos al usar un absorbente quiral o un eluyente quiral. También es posible separar materiales de inicio e intermediarios que contienen centros estereogénicos para obtener materiales de inicio e intermediarios enriquecidos de manera diastereomérica/enantiomérica. El uso de dichos materiales de inicio e intermediarios enriquecidos de manera diastereomérica/enantiomérica en la síntesis de los compuestos de fórmula (I) produce normalmente compuestos de fórmula (I) enriquecidos de manera diastereomérica/enantiomérica.

Un experto en la técnica reconocerá que en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), siempre y cuando no se desee de otra manera, se aplicará una "estrategia de grupo de protección ortogonal", lo que permite la escisión de varios grupos protectores, uno a la vez, cada uno sin afectar a otros grupos protectores en la molécula. El principio de protección ortogonal es conocido en la técnica y también se describió en la literatura (por ejemplo, Barany y R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7363; H. Waldmann *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2056).

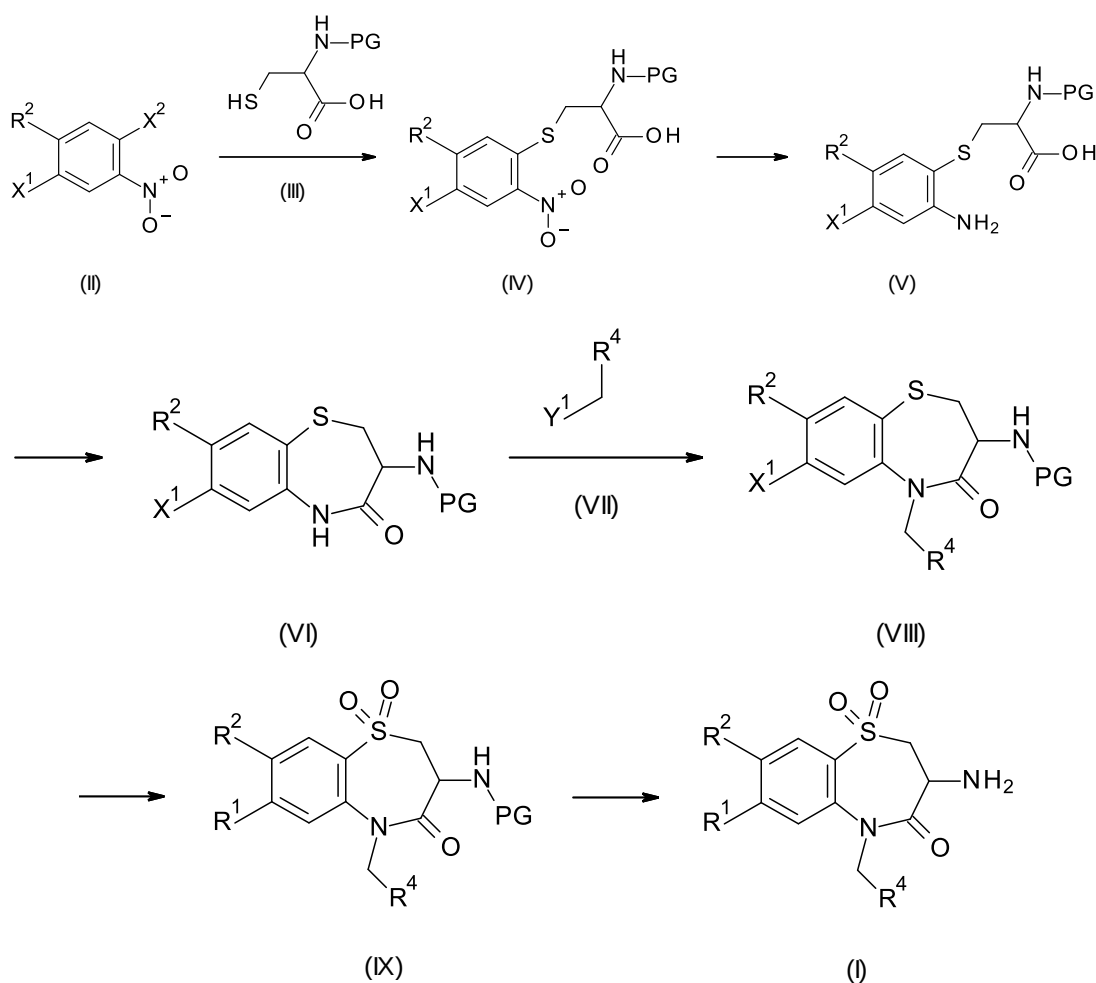
Un experto en la técnica reconocerá que la secuencia de reacciones puede variar según la reactividad y naturaleza de los intermediarios.

En mayor detalle, los compuestos de fórmula (I) se pueden fabricar mediante los métodos proporcionados a continuación, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por un experto en la técnica. Asimismo, para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a las reacciones descritas, ver, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York, NY. 1999). Se consideró conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o ausencia de un disolvente. No existe una restricción particular en cuanto a la naturaleza del disolvente a usar, siempre que no tenga un efecto adverso en la reacción o los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta medida. Las reacciones descritas pueden llevarse a cabo en un amplio rango de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crucial para la invención. Es conveniente llevar a cabo las reacciones descritas en un rango de temperatura de -78 °C a reflujo. El tiempo requerido para la

reacción también puede variar ampliamente, según varios factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 horas a varios días por lo general será suficiente para producir los intermediarios y compuestos descritos. La secuencia de reacción no está limitada a la que se muestra en los esquemas; sin embargo, según los materiales de inicio y su reactividad respectiva, la secuencia de las etapas de reacción se puede alterar libremente.

Si los intermediarios o materiales de inicio no se encuentran disponibles en el comercio o no se describen sus síntesis en la literatura, se pueden preparar de forma análoga a los métodos existentes para los análogos parecidos o como se detalla en la sección de experimentos.

Los presentes compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar mediante un método que se describe a continuación (Esquema 1), junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivatizaciones que son familiares para los expertos en la técnica.



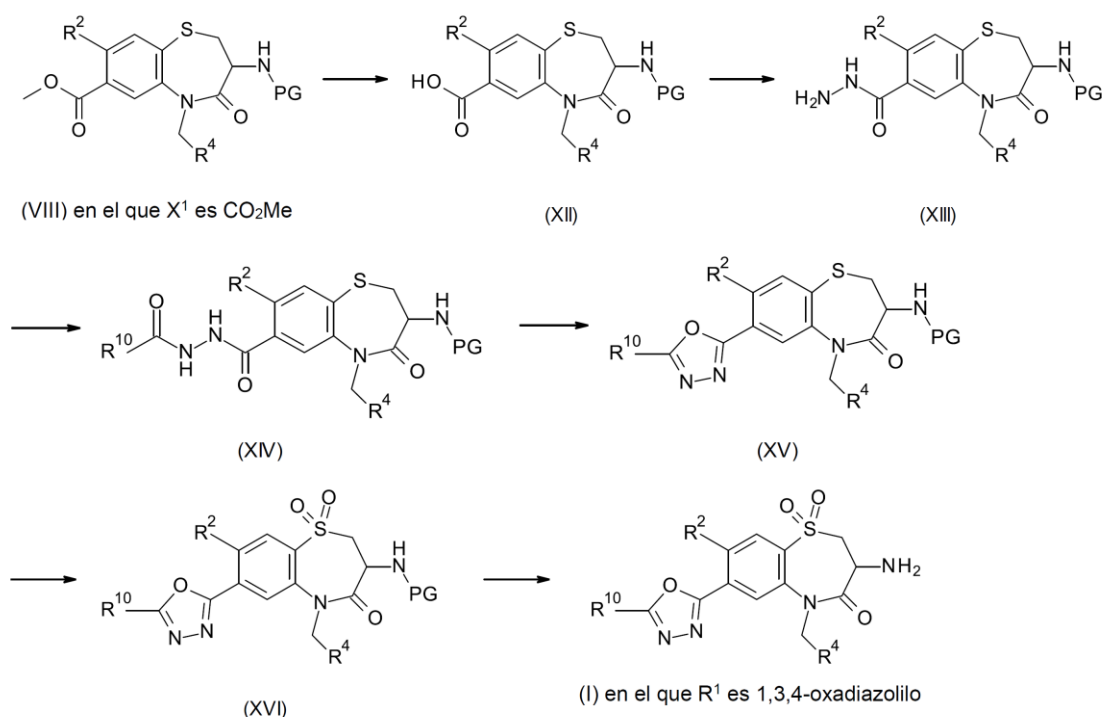
Esquema 1

Los materiales de partida adecuados para la preparación de compuestos de fórmula (I) son compuestos de nitro de fórmula (II) en donde X^2 es F o Cl y X^1 es ya R^1 o un grupo tal como Br, CN o -alquil CO_2 del que más tarde puede obtenerse R^1 . Los compuestos de fórmula (II) se pueden hacer reaccionar con derivados de cisteína adecuadamente protegidos (III) en presencia de una base tal como DIPEA a temperaturas elevadas en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano para obtener los compuestos de fórmula (IV). El grupo protector preferente (PG) del derivado de cisteína (III) es Boc. El grupo nitro en los compuestos de fórmula (IV) se puede reducir usando hierro en presencia de cloruro de hidrógeno o cloruro de amonio a temperaturas elevadas en una mezcla de disolventes de agua y etanol para obtener los compuestos de fórmula (V). De forma alternativa, esta conversión se puede lograr mediante hidrogenación catalítica. Los compuestos de fórmula (V) se pueden ciclar a compuestos de fórmula (VI) usando condiciones estándar de acoplamiento de amida. Preferentemente, esta ciclación se lleva a cabo usando 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatritfosfinano (solución al 50 % en EtOAc) y empleando una base tal como DIPEA en un disolvente tal como DMF a temperatura ambiente. La reacción de los compuestos de fórmula (VI) con los compuestos de fórmula (VII) en donde Y^1 es Cl, Br, I o un grupo sulfonato en presencia de una base tal como carbonato de potasio y, si es necesario, con un aditivo tal como yoduro de potasio en un disolvente tal como DMSO o DMF a temperatura ambiente proporciona los compuestos de fórmula (VIII). Alternativamente, los compuestos de fórmula (VI) pueden reaccionar con compuestos de fórmula (VII) en donde Y^1 es OH en presencia de PPh_3 con un aditivo tal como DIAD en un disolvente tal como tolueno a temperatura elevada para dar compuestos de fórmula (VIII). Para los compuestos de fórmula (VIII) en los que X^1 es Br, CN o -alquil CO_2 , estos grupos se pueden transformar en sustituyentes R^1 en esta fase como se describe en los esquemas a continuación. Los compuestos de fórmula (VIII) pueden convertirse a continuación en compuestos de fórmula (IX) mediante la reacción con una cantidad adecuada de un oxidante tal como m-CPBA en un disolvente tal como DCM a temperatura ambiente. La desprotección final proporciona los compuestos de fórmula (I). Si el grupo protector de N (PG) es Boc, las condiciones típicas para esta etapa de desprotección incluyen TFA en un disolvente tal como DCM o hexafluoroisopropanol a temperatura ambiente, cloruro de hidrógeno en disolventes tales como dioxano, éter dietílico o acetato de etilo a temperatura ambiente o hexafluoroisopropanol a temperatura de reflujo. Adicionalmente, los sustituyentes R^1 y R^4 podrían contener grupos funcionales que pueden estar modificados antes de la eliminación del grupo protector de N (PG) o que pueden necesitar el uso de grupos protectores adecuados durante la síntesis. Estos grupos protectores se pueden eliminar antes de la eliminación del grupo protector de N (PG) o se pueden eliminar

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se ilustra en el esquema 2.



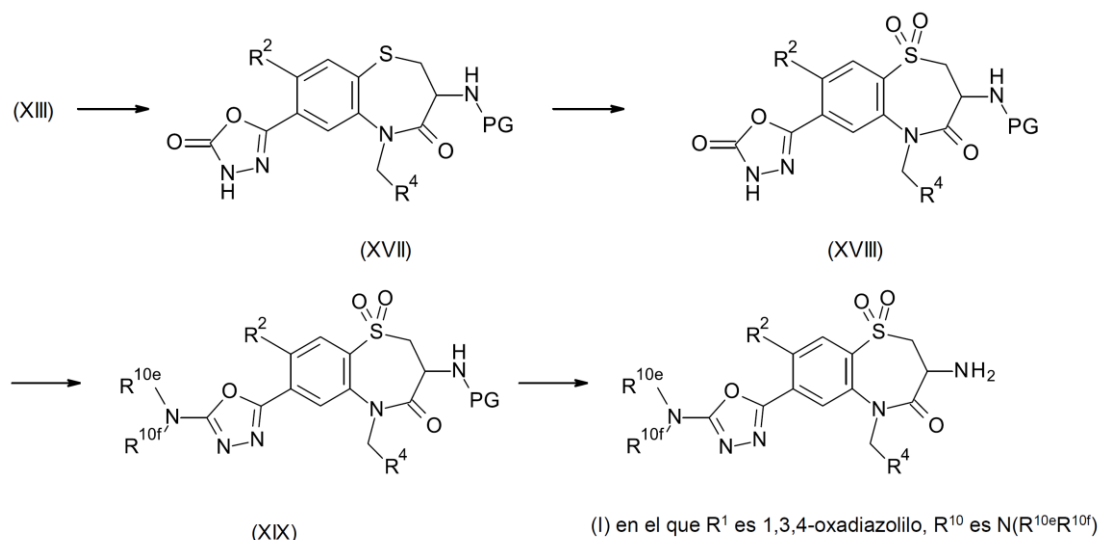
Los compuestos de fórmula (VI) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (X) tras la reacción con un oxidante tal como m-CPBA en un disolvente tal como DCM a temperatura ambiente. La reacción de los compuestos de fórmula (X) con compuestos de fórmula (VII) para dar compuestos de fórmula (XI) y la conversión posterior a compuestos de fórmula (I) puede lograrse usando condiciones de la reacción como se describe para las etapas similares en el esquema 1. Si X^1 es Br, CN o $-\text{alquil CO}_2$, de estos grupos pueden obtenerse sustituyentes R^1 en cualquier etapa de la síntesis (para compuestos de fórmula (VI), (X) o (XI)) usando métodos como se describe para los esquemas a continuación). Los compuestos de fórmula (I) en los que el heteroarilo de 5 miembros R^1 es un grupo 1,3,4-oxadiazolilo se pueden preparar como se ilustra en el esquema 3.



Esquema 3

Los compuestos de fórmula (VIII) en los que X^1 es CO_2Me se pueden convertir en los compuestos de fórmula (XII) por la reacción con hidróxidos alcalinos tales como LiOH , NaOH o KOH en una mezcla de disolventes tales como MeOH , THF y agua a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XII) se pueden hacer reaccionar con hidrato de hidrazina después de la activación con los reactivos adecuados tal como CDI en un disolvente tal como THF a temperatura ambiente para obtener los compuestos de fórmula (XIII). Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden hacer reaccionar con ácidos carboxílicos $R^{10}\text{CO}_2\text{H}$ usando condiciones estándar de acoplamiento de amida tal como HATU en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente tal como THF a temperatura ambiente. Los productos de acoplamiento de fórmula (XIV) pueden transformarse en cíclicos a compuestos de fórmula (XV) usando un reactivo deshidratante tal como el reactivo de Burgess o pueden reaccionar con cloruro de tosilo en presencia de una base tal como DIPEA a temperatura ambiente. La conversión de los compuestos de fórmula (XV) en los compuestos de fórmula (XVI) y la posterior conversión en los compuestos de fórmula (I) se pueden lograr usando las condiciones de reacción como se describe para las etapas similares en el esquema 1.

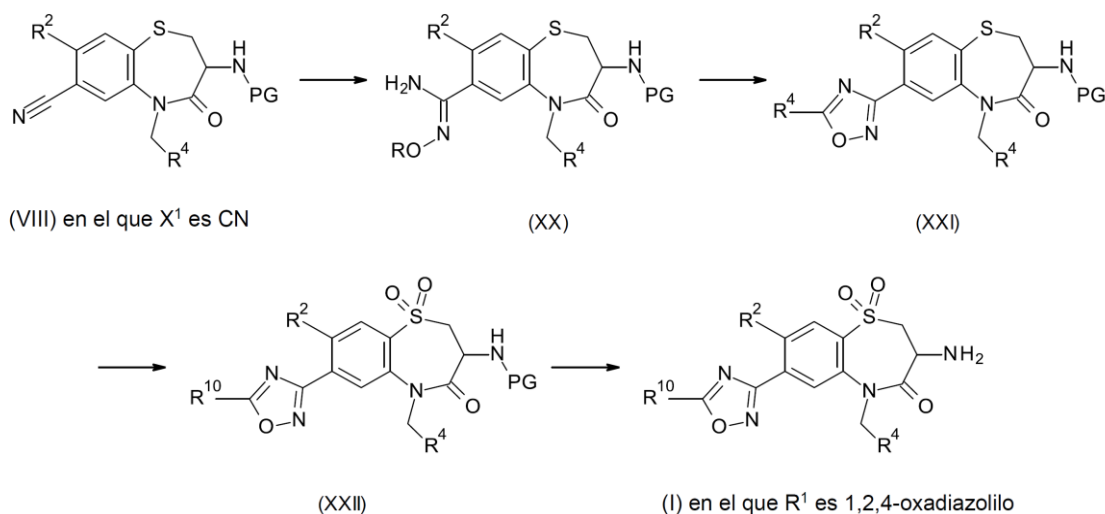
Los compuestos de fórmula (I) en los que el heteroarilo de 5 miembros R^1 es un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, R^{10} es $\text{N}(R^{10e}R^{10f})$ pueden prepararse como se ilustra en el esquema 4.



Esquema 4

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden hacer reaccionar con CDI en THF en presencia de una base tal como TEA a temperatura ambiente para obtener los compuestos de fórmula (XVII). La oxidación de los compuestos de fórmula (XVII) con un agente de oxidación tal como m-CPBA en un disolvente tal como DCM a temperatura ambiente proporciona los compuestos de fórmula (XVIII). Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden transformar en los compuestos de fórmula (XIX) por la reacción con aminas $HN(R^{10e}R^{10f})$ en presencia de DIPEA y BOP o PyBroP en un disolvente tal como DMF o dioxano a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas [Org. Lett., 2008, Vol. 10, 1755-1758]. La escisión del grupo protector de N (PG) produce los compuestos de fórmula (I).

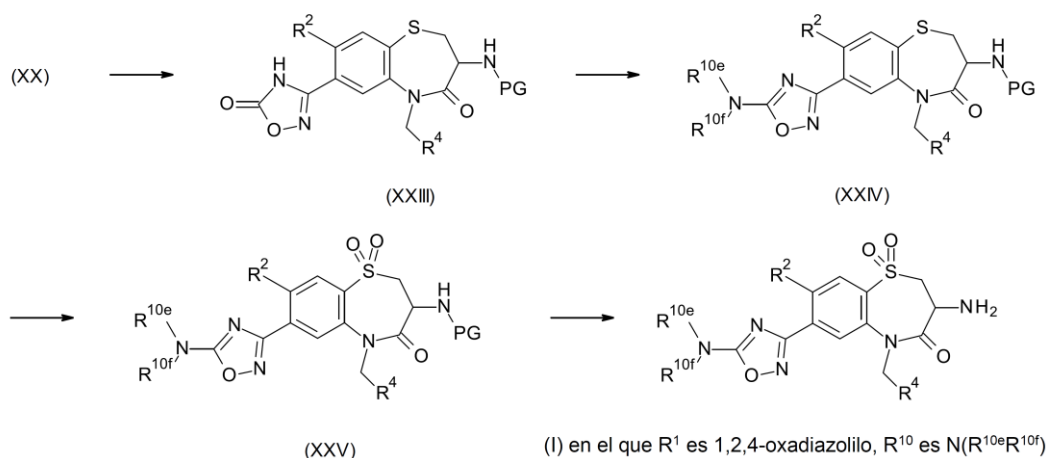
Los compuestos de fórmula (I) en los que el heteroarilo de 5 miembros R^1 es un grupo 1,2,4-oxadiazolilo se pueden preparar como se ilustra en el esquema 5.



Esquema 5

Los compuestos de fórmula (VIII) en los que X^1 es CN pueden reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como etanol a temperaturas elevadas para obtener compuestos de amidoxima de fórmula (XX en los que R es H). La reacción de compuestos de fórmula (XX en los que R es H) con ácidos carboxílicos $R^{10}CO_2H$ usando condiciones estándar de acoplamiento de amida tales como CDI, HATU o EDCI y HOBt en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente tal como acetonitrilo, DMF o THF proporciona intermediarios de acoplamiento (XX en los que R es $-C(O)R^{10}$) que al calentarse, se transforman en los compuestos cíclicos correspondientes de fórmula (XXI). De forma alternativa, los intermediarios de acoplamiento (XX en los que R es $-C(O)R^{10}$) se pueden aislar y la etapa de ciclación se puede llevar a cabo mediante calentamiento en un disolvente tal como tolueno o reacción con TBAOH en un disolvente tal como THF. La conversión de los compuestos de fórmula (XXI) en los compuestos de fórmula (XXII) y la posterior conversión en los compuestos de fórmula (I) se pueden lograr usando las condiciones de reacción como se describe para las etapas similares en el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (I) en los que el heteroarilo de 5 miembros R^1 es un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, R^{10} es $N(R^{10e}R^{10f})$ pueden prepararse como se ilustra en el esquema 6.

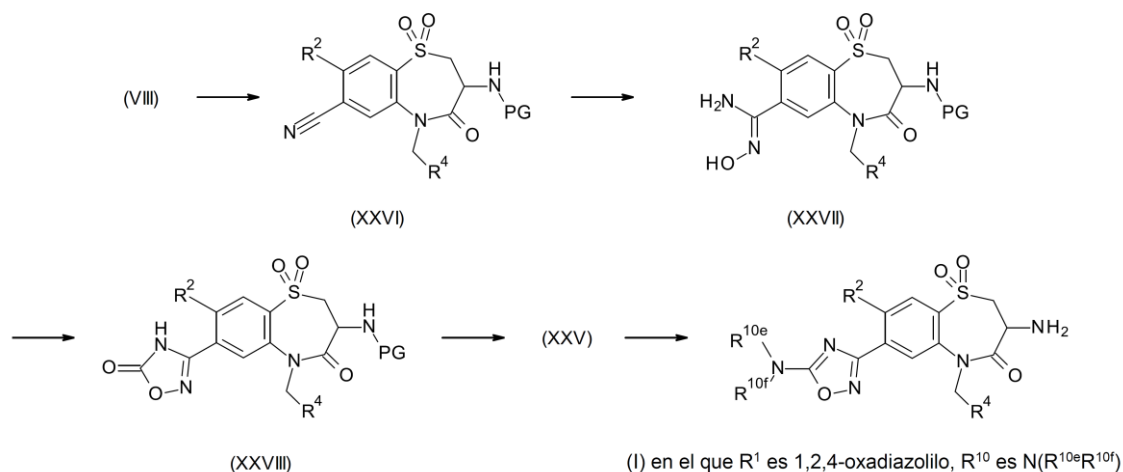


Esquema 6

Los compuestos de fórmula (XX) pueden reaccionar con CDI en THF en presencia de una base tal como TEA a temperatura ambiente o temperatura elevada para obtener compuestos de fórmula (XXIII). Los compuestos de fórmula (XXIII) se pueden transformar en los compuestos de fórmula (XXIV) por la reacción con aminas $HN(R^{10e}R^{10f})$ en presencia de DIPEA y PyBroP en un disolvente tal como dioxano a temperaturas elevadas. La oxidación de los compuestos de fórmula (XXIV) con un agente de oxidación tal como m-CPBA en un disolvente tal como DCM a temperatura ambiente proporciona los compuestos

de fórmula (XXV). La escisión del grupo protector de N (PG) produce los compuestos de fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en los que el heteroarilo de 5 miembros R^1 es un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, R^4 es $N(R^{4b}R^{4c})$ pueden prepararse como se ilustra en el esquema 7.



Esquema 7

Los compuestos de fórmula (VIII) en los que X^1 es CN pueden reaccionar con un agente de oxidación tal como m-CPBA en un disolvente tal como DCM a temperatura ambiente para proporcionar compuestos de fórmula (XXVI). Los compuestos de fórmula (XXVI) pueden convertirse en compuestos de fórmula (XXVII) mediante reacción con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio en un disolvente tal como metanol a temperaturas elevadas. La conversión posterior de los compuestos de fórmula (XXVII) en los compuestos de fórmula (I) se puede lograr usando las condiciones de reacción como se describe para las etapas similares en el esquema 6.

Composiciones farmacéuticas y administración

Otro objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar internamente, tales como por vía oral (por ejemplo, en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grajeas, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasal (por ejemplo, en la forma de aerosol nasal) o rectal (por ejemplo, en la forma de

supositorios). Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía parenteral, tal como intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones de inyección). La administración también se puede efectuar por vía tópica, por ejemplo, administración transdérmica, o en forma de gotas para los ojos o gotas para los oídos. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con vehículos orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura, soluciones para inyección o formulaciones tópicas. La lactosa, el almidón de maíz o los derivados del mismo, talco, ácidos esteáricos o las sales de estos, y similares, se pueden usar, por ejemplo, como vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, normalmente no se requieren vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda.

Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, sacarosa, glucosa, azúcar invertida, aceites vegetales, etc.

Los vehículos adecuados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles líquidos o semilíquidos, etc.

Los vehículos adecuados para formulaciones oculares tópicas son, por ejemplo, ciclodextrinas, manitol o muchos otros vehículos y excipientes conocidos en la técnica. Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, endulzantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un excipiente farmacéuticamente aceptable son también un objetivo de la presente invención, así como un proceso para su producción, que comprende asociar uno o más compuestos de fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables de estos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La dosis puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, deberá ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 300 mg por persona), dividida preferentemente en 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en cantidades iguales, de resultar adecuado. En el caso de la administración tópica, la formulación puede contener de 0,001 % a 15 % en peso de medicamento y la dosis requerida, que puede ser entre 0,1 y 25 mg y se puede administrar mediante una dosis única por día o por semana, o mediante dosis múltiples (de 2 a 4) por día, o por medio de múltiples dosis por semana. Sin embargo, queda claro que el límite superior o inferior indicado en la presente se puede superar cuando se demuestre que está indicado.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede preparar como sigue.

Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención

Formulación de comprimidos (granulación en húmedo)

Ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
1) Compuesto de fórmula (I)	5	25	100	500
2) Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3) Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4) Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5) Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación:

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.

2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Agregar el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Formulación de cápsulas

Ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
1) Compuesto de fórmula (I)	5	25	100	500
2) Lactosa hidratada	159	123	148	-
3) Almidón de maíz	25	35	40	70
4) Talco	10	15	10	25
5) Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación:

1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.
2. Agregar los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Cargar en una cápsula adecuada.

Soluciones de inyección

Ingrediente	mg/solución de inyección
Compuesto de la fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	cantidad suficiente hasta pH 5,0

agua para soluciones de inyección

hasta 1,0 ml

Procedimiento de fabricación:

Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). El pH se ajusta hasta 5,0 con ácido acético. El volumen se ajusta hasta 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtra, se carga en viales con un excedente adecuado y se esteriliza.

Indicaciones

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en una cantidad eficaz para tratar un sujeto, en particular un ser humano, afectado por cáncer.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) descrito en la presente, o una farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como una sustancia terapéuticamente activa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento, la prevención y/o el retraso de la progresión del cáncer.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el tratamiento, la prevención y/o el retraso de la progresión del cáncer.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o el retraso de la progresión del cáncer.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento, la prevención y/o el retraso de la progresión del cáncer, en donde dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por el término “tratamiento” o “tratar” y variaciones gramaticales de estos como se usa en la presente, se entiende tratamiento terapéutico. En referencia a una afección particular, tratar significa: (1) para mejorar la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) para interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que da lugar a, o es responsable de, la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) para aliviar uno o más de los

síntomas, efectos o efectos secundarios asociados con la afección o el tratamiento de esta, o (4) para retrasar la progresión de la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección. El tratamiento profiláctico usando los métodos y/o las composiciones de la invención también se contempla. El experto en la técnica apreciará que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende por "prevención" la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o la gravedad de una afección o manifestación biológica de esta, o para retrasar la aparición de tal afección o manifestación biológica de esta. El tratamiento profiláctico es apropiado, por ejemplo, cuando se considera que un sujeto tiene un alto riesgo de desarrollar cáncer, tal como cuando un sujeto tiene un fuerte historial familiar de cáncer o cuando un sujeto ha estado expuesto a un carcinógeno.

Como agentes inmunoterápicos que actúan sobre las células inmunitarias en lugar de actuar directamente sobre las células cancerosas, la presente divulgación también podría preverse para el uso como vacunas antineoplásicas. Esto también comprende enfoques en los que las células inmunitarias se cultivan y manipulan *ex vivo* y las moléculas divulgadas en la presente se usan como una forma de conferir coestimulación de las células manipuladas *ex vivo*.

En un modo de realización, el cáncer es un cáncer hematológico tal como linfoma, una leucemia o un mieloma. Un cáncer hematológico contemplado en la presente incluye, pero no se limita a, una o más leucemias tales como leucemia linfoide aguda de linfocitos B ("BALL"), leucemia linfoide aguda de linfocitos T ("TALL"), leucemia linfoide aguda (ALL); una o más leucemias crónicas, que incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielógena crónica (CML) y leucemia linfocítica crónica (CLL); cánceres hematológicos adicionales o afecciones hematológicas que incluyen, pero no se limitan a, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, linfoma folicular de células grandes o pequeñas, afecciones linfoproliferativas malignas, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, mieloma múltiple, mielodisplasia y síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin, linfoma plasmablastico, neoplasia de células dendríticas plasmacitoides, macroglobulinemia de Waldenstrom y "preleucemia", que son una colección diversa de condiciones hematológicas unidas por una producción ineficaz (o displasia) de células sanguíneas mieloides.

En otro modo de realización, el cáncer es un cáncer no hematológico tal como un sarcoma, un carcinoma o un melanoma. Un cáncer no hematológico contemplado en la presente incluye, pero no se limita a, neuroblastoma, carcinoma de células renales, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de células escamosas epiteliales, melanoma, cáncer de estómago, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas - NSCLC), cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer suprarrenal y cáncer de cabeza y cuello.

Coadministración de compuestos de fórmula (I) y otros agentes

Los compuestos de fórmula (I) o sales de estos o un compuesto divulgado en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes para el tratamiento. Por ejemplo, el segundo agente de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación puede tener actividades complementarias al compuesto de fórmula (I) de modo que no se afecten negativamente entre sí. Los compuestos se pueden administrar juntos en una composición farmacéutica unitaria o por separado. En un modo de realización, se puede coadministrar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable con un agente citotóxico para tratar las enfermedades proliferativas y el cáncer.

El término "coadministración" se refiere a la administración simultánea, o cualquier forma de administración secuencial separada, de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo o un compuesto divulgado en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este y otro ingrediente farmacéutico activo o ingredientes, que incluyen los agentes citotóxicos y el tratamiento con radiación. Si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en estrecha proximidad de tiempo entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto se puede administrar por vía tópica y otro compuesto se puede administrar por vía oral.

Típicamente, se puede coadministrar cualquier agente que tenga actividad antineoplásica. Los ejemplos de dichos agentes se pueden encontrar en *Cancer Principles and Practice of Oncology* de V.T. Devita y S. Heilman (editores), 6ta edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica sería capaz de diferenciar qué combinaciones de agentes serían útiles en base a las características particulares de los fármacos y la enfermedad en cuestión.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica descrita en la presente, que comprende además un agente terapéutico adicional.

En un modo de realización, dicho agente terapéutico adicional es un agente quimioterápico.

En un modo de realización, dicho agente terapéutico adicional es un agente citotóxico.

En un modo de realización, dicho agente terapéutico adicional es un agente inmunooncológico.

El término "agente citotóxico" como se usa en la presente se refiere a una sustancia que inhibe o evita una función celular y/o provoca la destrucción o muerte celular. Los agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, isótopos radioactivos (At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} , Pb^{212} e isótopos radioactivos de Lu); agentes quimioterápicos; agentes inhibidores del crecimiento; enzimas y fragmentos de los mismo, tales como enzimas nucleolíticas; y toxinas, tales como toxinas de moléculas pequeñas o toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, que incluyen fragmentos y/o variantes de estas.

Los agentes citotóxicos ejemplares se pueden seleccionar de agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de la topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de la vía de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de la tirosina quinasa no receptora, agentes inmunoterápicos, agentes proapoptóticos, inhibidores de LDH-A; inhibidores de la biosíntesis de ácidos grasos; inhibidores de la señalización del ciclo celular; inhibidores de HDAC, inhibidores del complejo endopeptidásico multicatalítico; e inhibidores del metabolismo del cáncer.

Un "agente quimioterápico" incluye compuestos químicos útiles en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), disulfiram, galato de epigallocatequina, salinosporamida A, carfilzomib, 17-AAG (geldanamicina), radicicol, lactato deshidrogenasa A (LDH-A), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitib (SUTENT®, Pfizer/Sugen), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), finasunato (VATALANIB®, Novartis), oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorina, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafamib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR®, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, agentes alquilantes tal como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y

pipsulfano; Eiziridinas tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (que incluyen topotecan e irinotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (que incluyen sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina I y criptoficina 8); adrenocorticosteroides (que incluyen prednisona y prednisolona); acetato de ciproterona; 5 α -reductasas, que incluyen finasterida y dutasterida; vorinostat, romidepsina, panobinostat, ácido valproico, mocetinostat dolastatina; aldesleukina, talco duocarmicina (que incluyen los análogos sintéticos, KW-2189 y CBI-TM I); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clormafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, uracilo mostaza; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enedina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina yil y caliqueamicina coll (Angew Chem. Inti. Ed. Engl. 1994 33:183-186); dinemicina, que incluyen dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos de antibióticos enedina cromoproteína relacionados), aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-díazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorrubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puomicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antisupearrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico;

eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxíurea; lentinán; Ionidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofurano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ), ABRAAXANE® (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel modificadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, 111.), y TAXOTERE® (docetaxel, doxetaxel; Sanofi-Aventis); cloranmbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilomitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Un agente quimioterápico también incluye (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en los tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (que incluye NOLVADEX®; tamoxifeno citrato), raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY1 17018, onapristona y FARESTON® (toremifina citrato); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógeno en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (megestrol acetato), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelín; buserelín, tripterelín, acetato de medroxiprogesterona, dietilstilbestrol, premarín, fluoximesterona, ácido todo transretinoico, fenretinida, así como troxacitabina (análogo de 1,3-dioxolano nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular, aquellos

que inhiben la expresión de genes en las vías de señalización que participan en la proliferación de células anómalas, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas, tales como inhibidores de expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas para tratamiento génico, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa I, tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; y (ix) sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

El agente quimioterápico también incluye anticuerpos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idee), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa), y el conjugado anticuerpo-fármaco, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth). Los anticuerpos monoclonales humanizados adicionales con potencial terapéutico como agentes en combinación con los compuestos de la invención incluyen: apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bivatusumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, tucotuzumab celmoleucina, tucosituzumab, umavizumab, urtoxazumab, ustekinumab, visilizumab y la anti-interleucina-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research y Abbott Laboratories) que es un anticuerpo IgG1 λ de longitud completa con secuencia exclusivamente humana recombinante modificado genéticamente para reconocer proteína interleucina-12 p40.

Un agente quimioterapéutico también incluye “inhibidores de EGFR”, que se refiere a compuestos que se unen o de otro modo e interactúan directamente con EGFR y previenen o reducen su actividad de señalización, y de manera alternativa, se denominan “antagonista de EGFR”. Los ejemplos de este tipo de agentes incluyen anticuerpos y moléculas pequeñas que se unen a EGFR. Los ejemplos de anticuerpos que se unen a EGFR incluyen MAb 579 (ATCC CRL HB 8506), MAb 455 (ATCC CRL

HB8507), MAb 225 (ATCC CRL 8508), MAb 528 (ATCC CRL 8509) (ver patente de EE. UU. n.º 4.943.533, Mendelsohn *et al.*) y variantes de estos, tales como 225 quimerizado (C225 o Cetuximab; ERBUTIX®) y 225 humano remodelado (H225) (ver WO 96/40210, Imclone Systems Inc.); IMC-11F8, un anticuerpo dirigido a EGFR de longitud completa (Imclone); anticuerpos que se unen a mutante tipo II de EGFR (patente de EE. UU. n.º 5.212.290); anticuerpos humanizados y quiméricos que se unen a EGFR como se describe en la patente de EE. UU. n.º 5.891.996; y anticuerpos humanos que se unen a EGFR, tal como ABX-EGF o Panitumumab (ver WO98/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto *et al.* Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EMD7200 (matuzumab) un anticuerpo contra EGFR humanizado dirigido contra EGFR que compite con EGF y TGF-alfa por la unión a EGFR (EMD/Merck); anticuerpo contra EGFR humano, HuMax-EGFR (GenMab); anticuerpos completamente humanos conocidos como E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6. 3 y E7.6. 3 y descritos en US 6.235.883; MDX-447 (Medarex Inc); y mAb 806 o mAb 806 humanizado (Johns *et al.*, J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004)). El anticuerpo anti-EGFR puede conjugarse con un agente citotóxico y, de este modo, generar un inmunoconjugado (ver, por ejemplo, EP659, 439A2, Merck Patent GmbH). Los antagonistas de EGFR incluyen moléculas pequeñas, tales como los compuestos descritos en las patentes de EE. UU. n.º: 5.616.582, 5.457.105, 5.475.001, 5.654.307, 5.679.683, 6.084.095, 6.265.410, 6.455.534, 6.521.620, 6.596.726, 6.713.484, 5.770.599, 6.140.332, 5.866.572, 6.399.602, 6.344.459, 6.602.863, 6.391.874, 6.344.455, 5.760.041, 6.002.008 y 5.747.498; así como las siguientes publicaciones PCT: W098/14451, W098/50038, W099/09016 y WO99/24037. Los antagonistas de EGFR de moléculas pequeñas particulares incluyen OSI-774 (CP-358774, erlotinib, TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (C1 1033, 2-propenamida, N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-6-quinazolinil]-, diclorhidrato, Pfizer Inc.); ZD1839, gefitinib (IRESSA®) 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-amino-4-(3-metilfenil-amino)-quinazolina, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N2-(1-metil-piperidin-4-il)-pirimido[5,4-d]pirimidina-2,8-diamina, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-feniletil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenol); (R)-6-(4-hidroxifenil)-4-[(1-feniletil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina); CL-387785 (N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butenamida); EKB-569 (N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil]-4-(dimetilamino)-2-butenamida) (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); inhibidores de tirosina quinasa de EGFR/HER2 duales, tales como lapatinib (TYKERB®, GSK572016 o N-[3-cloro-4-

[(3 fluorofenil)metoxi]fenil]-6[5[[[2metilsulfonil]etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina).

Los agentes quimioterápicos también incluyen “inhibidores de tirosina quinasas” que incluyen los fármacos dirigidos a EGFR mencionados en el párrafo anterior; inhibidor de tirosina quinasa de FIER2 con moléculas pequeñas, tales como TAK165 disponible de Takeda; CP-724,714, un inhibidor selectivo oral del receptor tirosina quinasa de ErbB2 (Pfizer y OSI); inhibidores de HER duales, tales como EKB-569 (disponibles de Wyeth) que unirse preferentemente a EGFR pero inhiben células que sobreexpresan HER2 y EGFR; lapatinib (GSK572016; disponible de Glaxo-SmithKline), un inhibidor de tirosina quinasa de HER2 y EGFR oral; PKI-166 (disponible de Novartis); inhibidores de pan-HER, tales como canertinib (CI-1033; Pharmacia); inhibidores de Raf-1, tales como agente antisentido ISIS-5132 disponible de ISIS Pharmaceuticals que inhiben la señalización de Raf-I; inhibidores de TK no dirigidos a HER, tales como imatinib mesilato (GLEEVEC®, disponible de Glaxo SmithKline); inhibidores de tirosina quinasa dirigido a múltiples objetivos, tales como sunitinib (SUTENT®, disponible de Pfizer); inhibidores de receptor tirosina quinasa de VEGF, tales como vatalanib (PTK787/ZK222584, disponible de Novartis/Schering AG); inhibidor de quinasa I con regulación extracelular de MAPK C1-1040 (disponible de Pharmacia); quinazolininas, tales como PD 153035, 4-(3-cloroanilino) quinazolina; piridopirimidinas; pirimidopirimidinas; pirrolopirimidinas, tales como CGP 59326, CGP 60261 y CGP 62706; pirazolopirimidinas, 4-(fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d] pirimidinas; curcumina (diferuloil metano, 4,5-bis (4-fluoroanilino)ftalimida); tirfostinas que contienen porciones nitrotiofeno; PD-0183805 (Warner-Lambert); moléculas antisentido (por ejemplo, las que unirse un ácido nucleico que codifica a HER); quinoxalinas (patente de EE. UU. n.º 5.804.396); trifostinas (patente de EE. UU. n.º 5.804.396); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); inhibidores de pan-HER, tales como CI-1033 (Pfizer); Affinitac (ISIS 3521; Isis/Lilly); imatinib mesilato (GLEEVEC®); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); Semaxinib (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-IC1 I (Imclone), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®); o como se describe en cualquiera de las publicaciones de patente a continuación: patente de EE. UU. n.º 5.804.396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca) y WO 1996/33980 (Zeneca).

Los agentes quimioterapéuticos también incluyen dexametasona, interferones, colchicina, metoprina, ciclosporina, anfotericina, metronidazol, alemtuzumab, alitretinoína, allopurinol, amifostina, trióxido de arsénico, asparaginasa, BCG viva, bevacuzimab, bexaroteno, cladribina, clofarabina, darbepoetina alfa, denileucina, dexrazoxano, epoetina alfa, elotinib, filgrastim, acetato de histrelina, ibritumomab, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, lenalidomida, levamisol, mesna, metoxsalen, nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oprelvekin, palifermina, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, plicamicina, porfímero sódico, quinacrina, rasburicasa, sargramostim, temozolomida, VM-26, 6-TG, toremifeno, tretinoína, ATRA, valrubicina, zoledronato y ácido zoledrónico, y sales farmacéuticamente aceptable de estos.

Los agentes quimioterápicos también incluyen hidrocortisona, hidrocortisona acetato, cortisona acetato, tixocortol pivalato, triamcinolona acetona, triamcinolona alcohol, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluocinonida, fluocinolona acetona, betametasona, betametasona fosfato de sodio, dexametasona, dexametasona fosfato de sodio, fluocortolona, hidrocortisona-17-butilato, hidrocortisona-17-valerato, aclometasona dipropionato, betametasona valerato, betametasona dipropionato, prednicarboato, clobetasona-17-butilato, clobetasol-17-propionato, fluocortolona caproato, fluocortolona pivalato y fluprednidenol acetato; péptidos antiinflamatorios selectivos inmunitarios (ImSAID), tales como fenilalanina-glutamina-glicina (FEG) y su forma D-isomérica (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); fármacos antirreumáticos, tales como azatioprina, ciclosporina (ciclosporina A), D-penicilamina, sales de oro, hidroxycloquin, leflunomideminociclina, sulfasalazina, bloqueantes de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), tales como etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), golimumab (Simponi), bloqueantes de interleucina I (IL-I), tales como anakinra (Kineret), bloqueantes de la coestimulación de linfocitos T, tales como abatacept (Orencia), bloqueantes de interleucina 6 (IL-6), tales como tocilizumab (ACTEMERA®); bloqueantes de interleucina 13 (IL-13), tales como ocrelizumab; bloqueantes de interferón alfa (IFN), tales como Rontalizumab; bloqueantes de beta 7 integrina, tales como rhuMAb Beta7; bloqueantes de la vía de IgE, tales como anti-M1 prime; LTa3 homotrimérica secretada y bloqueantes de LTa I/ β 2 homotrimérica unida a la membrana, tales como anti-linfotoxina alfa (LTa); isótopos radiactivos (por ejemplo, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² e isótopos radiactivos de Lu); diversos agentes de investigación, tales como tioplatino, PS-341, fenilbutirato, ET-18-OCH₃, o inhibidores de farnesil transferasa (L-739749, L-744832); polifenoles, tales como quercetina, resveratrol, piceatanol,

epigallocatequina galato, teaflavinas, flavanoles, procianidinas, ácido betulínico y derivados del mismo; inhibidores de autofagia, tales como cloroquina; delta-9-tetrahidrocannabinol (dronabinol, MARINOL®); beta-lapachona; lapachol; colchicinas; ácido betulínico; acetilcamptotecina, escopolectina y 9-aminocamptotecina; podofilotoxina; tegafur (UFTORAL®); bexaroteno (TARGRETIN®); bisfosfonatos, tales como clodronato (por ejemplo, BONEFOS® u OSTAC®), etidronato (DIDROCAL®), NE-58095, ácido zoledrónico/zoledronato (ZOMETA®), alendronato (FOSAMAX®), pamidronato (AREDIA®), tiludronato (SKELID®) o risedronato (ACTQNEL®); y receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R); vacunas, tales como vacuna THERATOPE®; perifosina, inhibidor de COX-2 (por ejemplo, celecoxib o etoricoxib), inhibidor de proteosoma (por ejemplo, PS341); CCI-779; tipifarnib (R11577); orafenib, ABT510; inhibidor de Bcl-2, tal como sodio oblimersen (GENASENSE®); pixantrona; inhibidores de farnesiltransferasa, tales como lonafamib (SCH 6636, SARASAR™); y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; así como combinaciones de dos o más de los anteriores, tales como CHOP, una abreviatura para un tratamiento combinado de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona; y FOLFOX, una abreviatura para un régimen de tratamiento con oxaliplatino (ELOXATIN™) en combinación con 5-FU y leucovorina.

En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) se pueden coformular con un agente inmunooncológico. Los agentes inmunooncológicos incluyen, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo u otra molécula biológica o pequeña. Los ejemplos de agentes inmunooncológicos biológicos incluyen, pero no se limitan a, vacunas contra el cáncer, anticuerpos y citocinas. En un aspecto, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En otro aspecto, el anticuerpo monoclonal es humanizado o humano. En otro aspecto, el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico.

En un aspecto, el agente inmunooncológico es (i) un agonista de un receptor estimulador (que incluye un coestimulador) o (ii) un antagonista de una señal inhibidora (que incluye una coinhibidora) en los linfocitos T, ambos de los cuales dan como resultado la amplificación de las respuestas de linfocitos T específicas al antígeno (a menudo denominadas reguladores de puntos de control inmunitarios).

Algunas de las moléculas estimuladoras e inhibidoras son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF). Una familia importante de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia TNF de moléculas que

se unen a miembros afines de la familia de receptores TNF, que incluye CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β IR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, Linfotóxina α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT R, Linfotóxina α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

En un aspecto, las respuestas de los linfocitos T se pueden estimular mediante una combinación de un compuesto de fórmula (I) y uno o más de (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de los linfocitos T (por ejemplo, inhibidores del punto de control inmunitario) tales como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectina 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectina-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 y TIM-4, y (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de linfocitos T tales como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

Otros agentes que se pueden combinar con los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento del cáncer incluyen los antagonistas de receptores inhibidores en las células NK o los agonistas de receptores activadores en las células NK. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden combinar con antagonistas de KIR, tal como lirilumab.

Otros agentes más para tratamientos de combinación incluyen agentes que inhiben o eliminan macrófagos o monocitos, que incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de CSF-1R tales como anticuerpos antagonistas de CSF-1R que incluyen RG7155 o FPA-008.

En otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar con uno o más agentes agonistas que ligan receptores coestimuladores positivos, agentes bloqueadores que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de linfocitos T anti-tumor, agentes que superan distintas vías inmunosupresoras dentro del microambiente tumoral (por ejemplo, bloquean la participación del receptor inhibitorio (por ejemplo, interacciones PD-L1/PD-1), disminuyen o inhiben las Treg (por ejemplo, usando un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (por ejemplo, daclizumab) o mediante la disminución de microesferas anti-CD25 *ex vivo*), inhiben las enzimas metabólicas tales como IDO, o revierten/previenen la anergia o la disminución de los linfocitos T) y los agentes que desencadenan la activación inmunitaria innata y/o la inflamación en los sitios del tumor.

En algunos modos de realización, el agente inmunooncológico es un antagonista de CTLA-4, tal como un anticuerpo antagonista de CTLA-4. Los anticuerpos CTLA-4 adecuados incluyen, por ejemplo, YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab. En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de PD-1, tal como un anticuerpo antagonista de PD-1. Los anticuerpos PD-1 adecuados incluyen, por ejemplo, OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab) o MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). El agente inmunooncológico puede también incluir pidilizumab (CT-011), aunque se ha cuestionado su especificidad para la unión a PD-1. Otro enfoque para dirigirse al receptor PD-1 es la proteína recombinante compuesta por el dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionado con la porción Fc de IgG1, llamada AMP-224. En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de PD-L1, tal como un anticuerpo antagonista de PD-L1. Los anticuerpos PD-L1 adecuados incluyen, por ejemplo, TECENTRIQ (atezolizumab) (RG7446; WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) y MSB0010718C (WO2013/79174).

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de LAG-3, tal como un anticuerpo antagonista de LAG-3. Los anticuerpos LAG3 adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986016 (WO2010/19570, WO2014/08218) o IMP-731 o IMP-321 (WO2008/132601, WO2009/44273).

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de CD137 (4-1BB), tal como un anticuerpo agonista de CD137. Los anticuerpos CD137 adecuados incluyen, por ejemplo, urelumab y PF-05082566 (WO2012/32433).

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de GITR, tal como un anticuerpo agonista de GITR. Los anticuerpos GITR adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO2006/105021, WO2009/009116) y MK-4166 (WO2011/028683).

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de IDO. Los antagonistas de IDO adecuados incluyen, por ejemplo, INCB-024360 (WO2006/122150, WO2007/75598, WO2008/36653, WO2008/36642), indoximod o NLG-919 (WO2009/73620, WO2009/1156652, WO2011/56652, WO2012/142237).

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de OX40, tal como un anticuerpo agonista de OX40. Los anticuerpos OX40 adecuados incluyen, por ejemplo, MEDI-6383 o MEDI-6469. En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de OX40L, tal como un anticuerpo antagonista de OX40. Los antagonistas de OX40L adecuados incluyen, por ejemplo, RG-7888 (WO06/029879).

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de CD40, tal como un anticuerpo agonista de CD40. Aún en otro modo de realización, el agente

inmunooncológico es un antagonista de CD40, tal como un anticuerpo antagonista de CD40. Los anticuerpos CD40 adecuados incluyen, por ejemplo, lucatumumab o dacetuzumab.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de CD27, tal como un anticuerpo agonista de CD27. Los anticuerpos CD27 adecuados incluyen, por ejemplo, varlilumab.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es MGA271 (a B7H3) (WO2011/109400).

EJEMPLOS

La invención se comprenderá más en detalle en referencia a los ejemplos a continuación. Sin embargo, las reivindicaciones no deben interpretarse como limitadas por el alcance de los ejemplos.

1) Ejemplos preparativos

Todas las reacciones de ejemplo e intermediarios se prepararon en una atmósfera de argón a menos que se especifique lo contrario.

1.1) Procedimientos generales

- Alquilación: Procedimiento general 1a

A una solución de un intermedio de fórmula (VI) (2,74 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron a TA carbonato de potasio (1,14 g, 8,23 mmol), yoduro de potasio (228 mg, 1,37 mmol) y un reactivo de fórmula (VII) (3,29 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (VIII) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Alquilación: Procedimiento general 1b

A una solución de un intermediario de fórmula (VI) (0,2 mmol) en tolueno (3 ml) en atmósfera inerte se añadió un reactivo de fórmula (VII) (0,22 mmol), PPh₃ (0,4 mmol) y DIAD (0,4 mmol). La mezcla se calentó a continuación a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró y diluyó con EtOAc. Esta solución se lavó a continuación con salmuera (3x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (VIII) se usó crudo en la siguiente

etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Saponificación: Procedimiento general 2

A una solución de un intermediario de fórmula (VIII, en donde X^1 es CO_2Me) (4 mmol) en THF (18 ml), MeOH (3 ml) y agua (6 ml) se añadió LiOH hidrato (8 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió HCl 1 N y la suspensión resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XII) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Formación de hidrazida: Procedimiento general 3

A una solución de un intermedio de fórmula (XII) (4,5 mmol) en THF (20 ml) se le añadió CDI (5,7 mmol) y se agitó a TA durante 90 min. A continuación, se añadió a esta solución una mezcla de hidrato de hidrazina (13,5 mmol) en THF (3,3 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XIII) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Acoplamiento de hidrazida: Procedimiento general 4a

A una solución de un intermedio de fórmula (XIII) (0,3 mmol) en THF (3 ml) se añadió un ácido carboxílico de fórmula $\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{H}$ (0,45 mmol), DIPEA (0,6 mmol) y HATU (0,45 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XIV) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Acoplamiento de hidrazida: Procedimiento general 4b

A una solución de un intermedio de fórmula (XIII) (0,5 mmol) en THF (5 ml) se le añadió un ácido carboxílico de fórmula $R^{10}CO_2H$ (0,5 mmol), DIPEA (1,5 mmol) y T_3P (50 % en EtOAc, 1,5 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. A continuación, la reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XIV) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Ciclación de 1,3,4-oxadiazol: Procedimiento general 5a

A una solución de un intermedio de fórmula (XIV) (0,3 mmol) en THF (3 ml) se le añadió reactivo de Burgess (0,9 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XV) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Ciclación de 1,3,4-oxadiazol: Procedimiento general 5b

A una solución de un intermedio de fórmula (XIV) (0,1 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (0,3 mmol) y DIPEA (0,2 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 30 min. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XV) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Formación de amidoxima: Procedimiento general 6

A una solución de un intermediario de fórmula (VIII, en donde X^1 es CN) (0,3 mmol) en EtOH (2,5 ml) se añadió $NaHCO_3$ sólido (1,5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,6 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 80 °C durante 90 min y a continuación se enfrió hasta TA. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOH y DCM. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el sólido restante se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se

evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XX, en donde R es H) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Formación directa de 1,2,4-oxadiazol a partir de amidoxima: Procedimiento general 7a

A una solución de un ácido carboxílico de fórmula $R^{10}CO_2H$ (2,4 mmol) en DMF (5 ml) se añadió CDI (2,64 mmol) y se agitó durante 60 min. A continuación, se añadió una solución de un intermedio de fórmula (XX, en donde R es H) (1,2 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta 120 °C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar hasta TA y se añadieron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XXI) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Formación directa de 1,2,4-oxadiazol a partir de amidoxima: Procedimiento general 7b

A una solución de un intermedio de fórmula (XX, en donde R es H) (0,3 mmol) en THF (5 ml) se añadieron un ácido carboxílico de fórmula $R^{10}CO_2H$ (0,45 mmol), DIPEA (0,76 mmol) y una solución al 50 % de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano en EtOAc (0,6 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó con una solución acuosa de NaOH 1 M, una solución acuosa de HCl 1 M y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto deseado (XXI) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Formación directa de 1,2,4-oxadiazol a partir de amidoxima: Procedimiento general 7c

A la solución de un intermedio de fórmula (XX, en donde R es H) (0,2 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió un ácido carboxílico de fórmula $R^{10}CO_2H$ (0,24 mmol), clorhidrato de EDC (0,4 mmol), DIPEA (0,6 mmol) y HOBt (0,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 8 h. La reacción se dejó enfriar hasta TA y se añadieron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XXI) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Acoplamiento de amidoxima con RCO_2H : Procedimiento general 8a

A una solución de un intermedio de fórmula (XX, en donde R es H) (1,0 mmol) en THF (8,5 ml) se añadió un ácido carboxílico de fórmula $\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{H}$ (0,12 mmol), DIPEA (2,0 mmol) y HATU (0,15 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 4 h. Se añadieron agua y EtOAc y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XX, en donde R es $-\text{CO}(\text{R}^{10})$) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Acoplamiento de amidoxima con RCO_2H : Procedimiento general 8b

A una solución de un intermedio de fórmula (XX, en donde R es H) (0,2 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió un ácido carboxílico de fórmula $\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{H}$ (0,24 mmol), clorhidrato de EDC (0,4 mmol), DIPEA (0,6 mmol) y HOBt (0,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron agua y EtOAc, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XX, en donde R es $-\text{CO}(\text{R}^{10})$) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Acoplamiento de amidoxima con RCO_2H : Procedimiento general 8c

A una solución de un ácido carboxílico de fórmula $\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{H}$ (0,11 mmol) en acetonitrilo (0,33 ml) se añadió CDI (0,12 mmol) y se agitó a TA durante 60 min. A continuación, se añadió a esta mezcla una solución de un intermedio de fórmula (XX, en donde R es H) (0,1 mmol) en acetonitrilo (0,33 ml) y se agitó durante 60 min a TA. La reacción se diluyó con DCM y se añadió agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XX, en donde R es $-\text{CO}(\text{R}^{10})$) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó

mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Ciclación de 1,2,4-oxadiazol: Procedimiento general 9a

Una solución de un intermedio de fórmula (XX, en donde R es $-\text{CO}(\text{R}^{10})$) (0,15 mmol) en tolueno (1 ml) se calentó hasta 120 °C durante 16 h. A continuación, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XXI) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Ciclación de 1,2,4-oxadiazol: Procedimiento general 9b

A una solución de un intermedio de fórmula (XX, en donde R es $-\text{CO}(\text{R}^{10})$) (0,12 mmol) en THF (1,2 ml) se añadió hidróxido de tetrabutilamonio (0,06 mmol) y se agitó a TA durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. A continuación la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto deseado (XXI) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Oxidación: Procedimiento general 10

Una solución de un intermedio de fórmula (VIII) (2,74 mmol) y m-CPBA (1,18 g, 6,85 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a TA durante 1 día. La reacción se diluyó con EtOAc y THF, se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N, una solución acuosa de HCl 1 N y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto deseado (IX) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

- Desprotección Boc: Procedimiento general 11a

A una solución de un intermedio de fórmula (IX) (0,250 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (4 ml) se le añadió HCl/dioxano o HCl/ Et_2O (0,5 mmol, 2 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se recogió en DCM y se concentró de nuevo para eliminar las trazas de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. Este proceso se repitió dos veces seguido de secado a alto vacío para obtener el producto deseado (I).

- Desprotección Boc: Procedimiento general 11b

Una solución de un intermedio de fórmula (IX) (22,7 μ mol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1,5 ml) se agitó a reflujo durante 5 días. El disolvente se evaporó y el residuo remanente se secó a alto vacío para producir el producto deseado (I).

- Desprotección Boc: Procedimiento general 11c

A una solución de un intermedio de fórmula (IX) (0,250 mmol) en EtOAc (4 ml) se le añadió HCl/EtOAc (4,0 ml, 16 mmol, 63 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante HPLC preparatoria y se secó mediante liofilización para obtener el producto deseado (I).

- Bromación: Procedimiento general 12

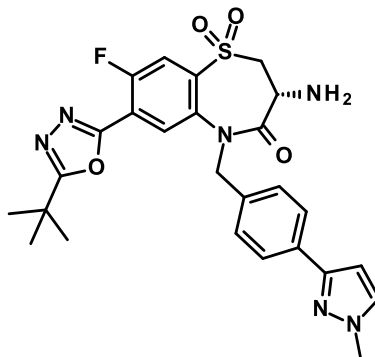
A una solución de un intermediario de fórmula (VII, en donde Y^1 es H) (1,34 mmol) en acetonitrilo (5,3 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,6 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,13 mmol) y se agitó a 80 °C durante 3 h. La reacción se inactivó después de la adición de tiosulfato de sodio acuoso sat. y EtOAc y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 min y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida. El producto deseado (VII, en donde Y^1 es Br) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice.

- Aminación: Procedimiento general 13

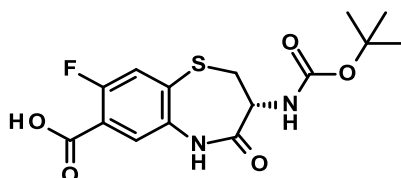
A una solución de un intermediario de fórmula (XVIII) (0,06 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 ml) se añadió una amina de fórmula $HN(RR^{10}eR^{10f})$ (0,12 mmol), DIPEA (0,18 mmol) y PyBroP (0,072 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 90 min. Después de enfriar hasta TA, se añadieron EtOAc y agua y la reacción se agitó vigorosamente durante 5 min. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto deseado (XIX) se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o mediante HPLC preparativa de fase inversa.

Ejemplo 1

(3R)-3-amino-7-[(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-fluoro-5-[[4-(1-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-4-ona

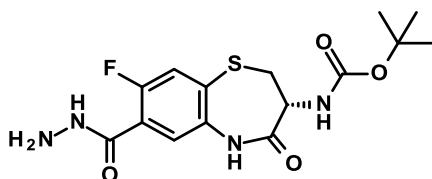


Etapa a) ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico



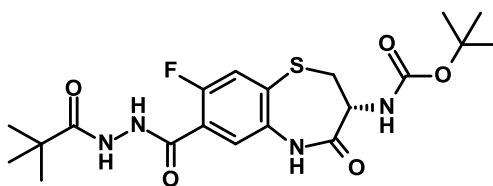
Se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (9,5 g, 25,65 mmol, CAS 202449-38-7) de forma análoga al procedimiento general 2 y se obtuvo como un sólido de color marrón (9,5 g, 26,66 mmol, 104 % de rendimiento). MS (ESI): 301,0 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa b) N-[(3R)-8-fluoro-7-(hidracinacarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



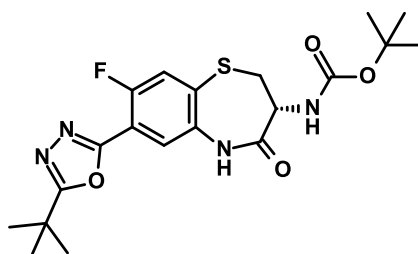
Se preparó el compuesto del título a partir del ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico (1300 mg, 2,81 mmol) de forma análoga al procedimiento general 3 y se obtuvo como aceite de color marrón claro (1300 mg, 3,51 mmol, 95 % de rendimiento). MS (ESI): 315,2 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa c) N-[(3R)-7-[(2,2-dimetilpropanoilamino)carbamoil]-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



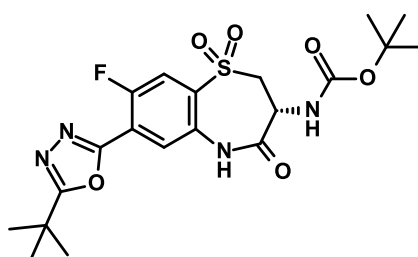
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-8-fluoro-7-(hidracinocarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (1287 mg, 2,66 mmol, 1 eq.) y ácido píválico (0,31 ml, 2,68 mmol, 1,01 eq.) de forma análoga al procedimiento general **4a** y se obtuvo como un sólido de color amarillo (1240 mg, 2,73 mmol, 97 % de rendimiento). MS (ESI): 399,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapas d) N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



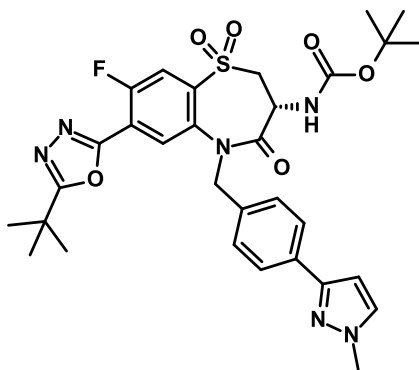
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[(2,2-dimetilpropanoiloilamino)carbamoil]-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (2,69 g, 5,92 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5a** y se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (2,57 g, 5,36 mmol, 91 % de rendimiento). MS (ESI): 381,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapas e) N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



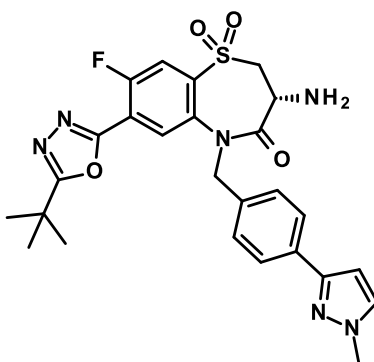
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (800 mg, 1,83 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (830 mg, 1,77 mmol, 97 % de rendimiento). MS (ESI): 413,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa f) *N*-[(3*R*)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-fluoro-5-[[4-(1-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



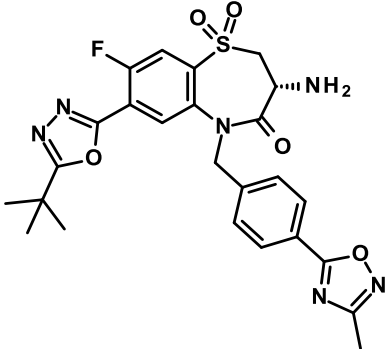
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (100 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq) y 4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benceno metanol (44 mg, 0,23 mmol, 1,1 eq, CAS 179055-20-0) de forma análoga al procedimiento general **1b** y se obtuvo como un sólido de color blanco (180 mg, 0,28 mmol, 62 % de rendimiento). MS (ESI): 639,2 [M+H]⁺

Etapa g) (3*R*)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-fluoro-5-[[4-(1-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-fluoro-5-[[4-(1-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (180 mg, 0,28 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11c** y se obtuvo como un sólido de color blanco (15,5 mg, 0,03 mmol, 10 % de rendimiento). MS (ESI): 539,2 [M+H]⁺

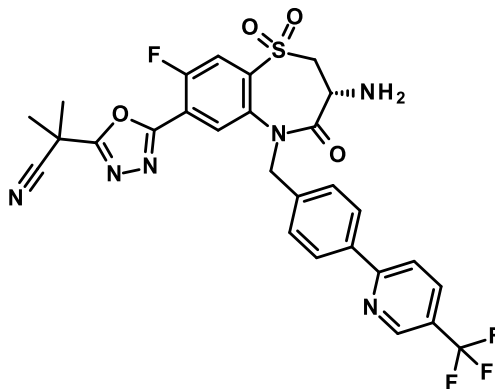
El ejemplo de la siguiente tabla se preparó de forma análoga al ejemplo 1, usando el bloque de construcción de alcohol bencílico.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
2		(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-fluoro-5-[[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benceno metanol (CAS 362529-02-0)	541,2 [M+H] ⁺

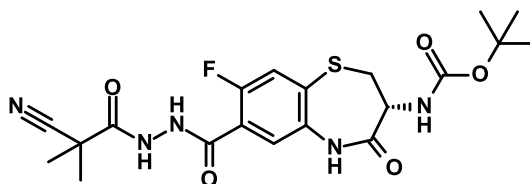
* como sal de clorhidrato

Ejemplo 88

2-[5-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

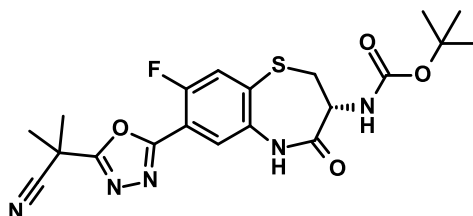


Etapa a) *N*-[(3R)-7-[[[(2-ciano-2-metil-propanoil)amino]carbamoil]-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



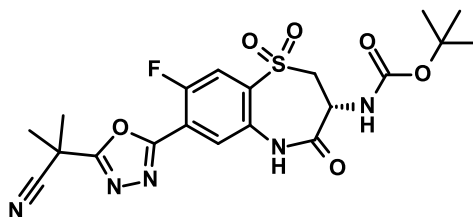
A una suspensión de *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (150 mg, 404,97 μ mol, 1,0 eq, ejemplo 1, etapa b) y ácido 2-ciano-2-metil-propiónico (55 mg, 485,96 μ mol, 1,2 eq) en THF (2,85 ml) se añadió HATU (231 mg, 607,45 μ mol, 1,5 eq) y DIPEA (130,9 mg, 176,8 μ l, 1,01 mmol, 2,5 eq) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se distribuyó entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite de color amarillo claro (331 mg) que contenía el compuesto del título. El material crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): 464,2 [M-H]⁻

Etapa b) *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



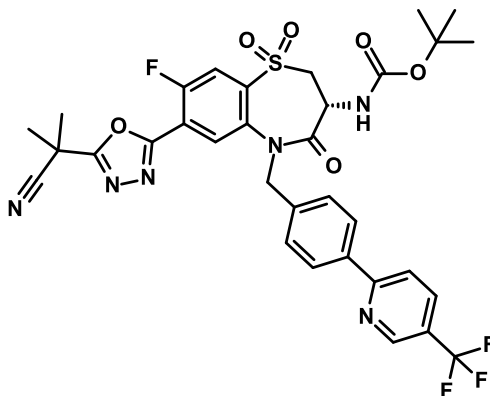
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[[2-ciano-2-metil-propanoil)amino]carbamoil]-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (188 mg, 403,87 μ mol) de forma análoga al procedimiento general **5b** y se obtuvo como sólido de color blanco (83,4 mg, 46 %). MS (ESI): 392,1 [M+H-isobuteno]⁺

Etapa c) *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



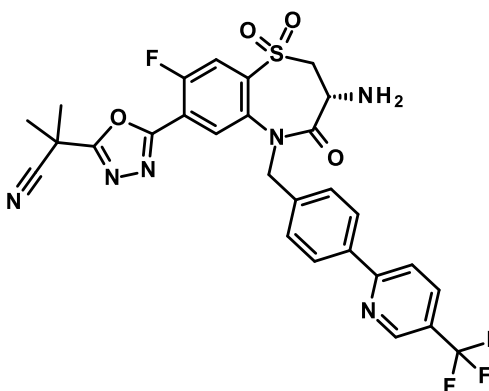
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (83,4 mg, 186,38 μ mol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como un sólido de color blanco (47,2 mg, 49 % de rendimiento). MS (ESI): 424,1 [M+H-isobuteno]⁺.

Etapa d) *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (47,2 mg, 0,091 mmol) y 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)piridina (42,94 mg, 135,9 μ mol, 1,5 eq, CAS 1056641-21-4) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (29,1 mg, 45 %). MS (ESI): 715,5 [M+H]⁺

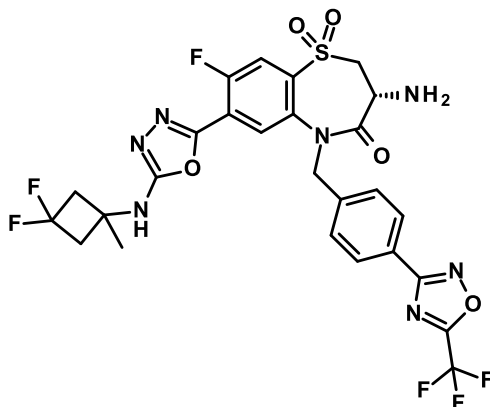
Etapa e) 2-[5-[(3*R*)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo



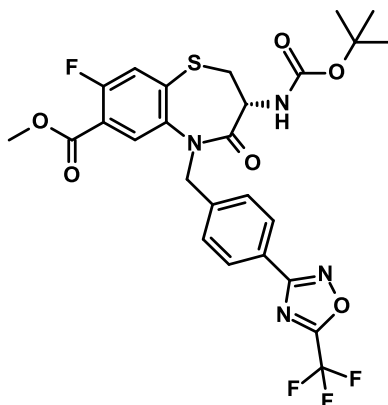
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (29 mg, 40,58 μ mol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido blancuzco (21 mg, 80 %), como sal de clorhidrato. MS (ESI): 659,2 [M-H+HCO₂H]⁻

Ejemplo 3

(3R)-3-amino-7-[5-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-4-ona

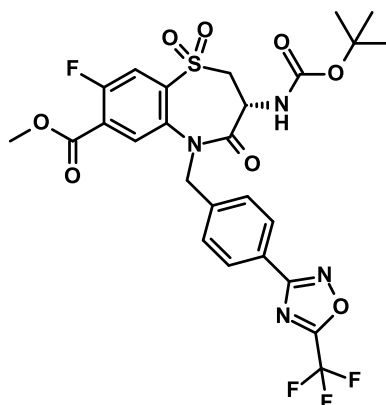


Etap a) (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo



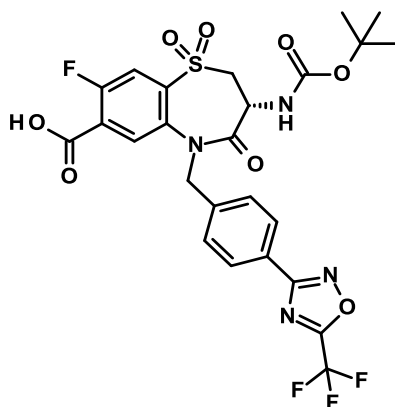
Se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (500,0 mg, 1,35 mmol, 1,0 eq, CAS 202449-38-7) y 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (414,51 mg, 1,35 mmol, 1,0 eq, CAS 2093101-98-3), de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como espuma de color amarillo claro (749 mg, 1,26 mmol, 93 % de rendimiento. MS (ESI): 541,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etap b) (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo



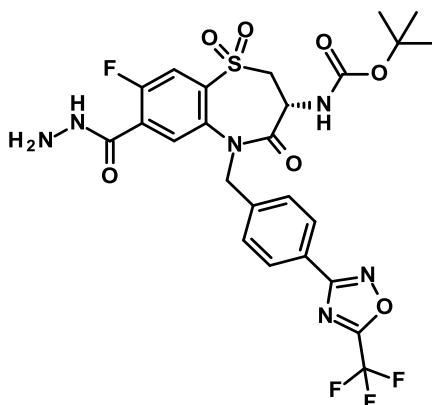
Se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-(ter-butoxycarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (749 mg, 1,26 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (780 mg, 1,24 mmol, 99 % de rendimiento). MS (ESI): 572,9 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa c) ácido (3R)-3-(ter-butoxycarbonilamino)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-7-carboxílico



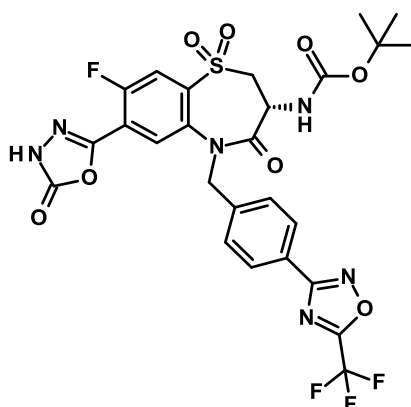
Se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-(ter-butoxycarbonilamino)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,32 mmol) de forma análoga al procedimiento general **2** y se obtuvo como polvo blanco (170 mg, 0,28 mmol, 61 % de rendimiento). MS (ESI): 514,8 [M-Boc+H]⁺

Etapa d) N-[(3R)-8-fluoro-7-(hidrazinocarbonil)-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



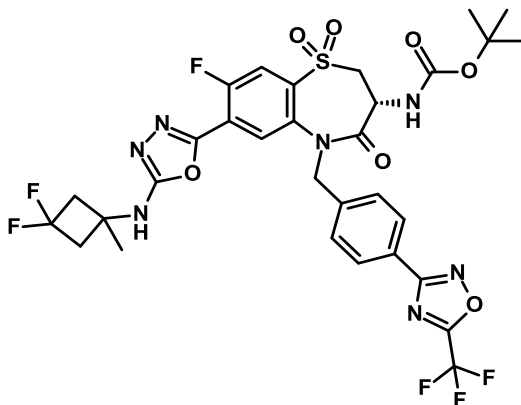
Se preparó el compuesto del título a partir de ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-carboxílico (3700 mg, 6,02 mmol) de forma análoga al procedimiento general **3** y se obtuvo como (2500 mg, 3,98 mmol, 66 % de rendimiento). MS (ESI): 573,0 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa e) *N*-[(3R)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-(2-oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-il)-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



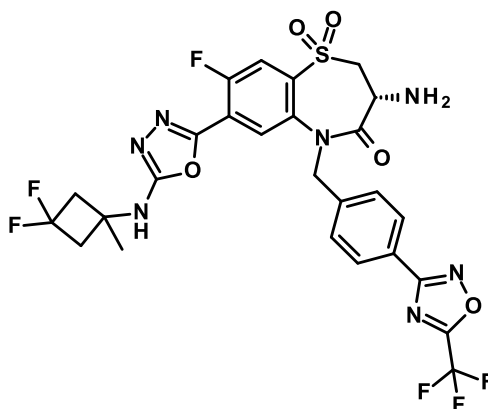
A una solución de *N*-[(3R)-8-fluoro-7-(hidrazinocarbonil)-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (1000 mg, 1,59 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,44 ml, 3,18 mmol, 2,0 eq) en THF (20 ml) se añadió CDI (387 mg, 2,39 mmol, 1,5 eq) a TA y la mezcla se agitó durante 3 h. La solución se vertió en agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2x), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El crudo remanente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en gel de sílice (30-100 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (80 mg, 0,14 mmol, 76 % de rendimiento). MS (ESI): 598,9 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa f) *N*-[(3*R*)-7-[5-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



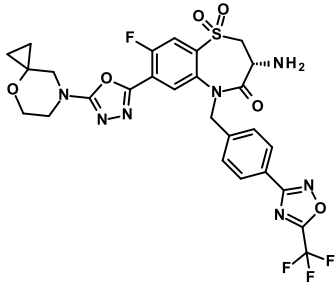
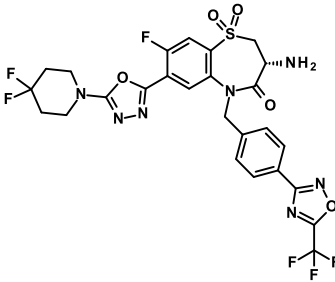
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-(2-oxo-3*H*-1,3,4-oxadiazol-5-il)-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (190,0 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq) y clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metil-ciclobutanamina (68,62 mg, 0,44 mmol, 1,5 eq) de forma análoga al procedimiento general **13** y se obtuvo como espuma incolora (168,0 mg, 0,22 mmol, 76 % de rendimiento). MS (ESI): 758,1 [M+H]⁺

Etapa g) (3*R*)-3-amino-7-[5-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (168 mg, 0,22 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11c** y se obtuvo como sólido de color blanco, como sal de clorhidrato (131,6 mg, 0,19 mmol, 85 % de rendimiento). MS (ESI): 657,8 [M+H]⁺

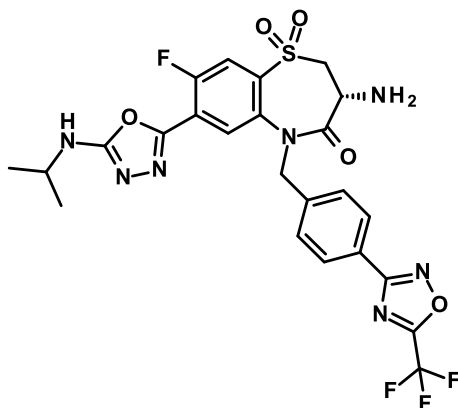
Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 3, usando el bloque de construcción de amina adecuado.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
4		(3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	clorhidrato de 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano (CAS 1427195-23-0)	650,1 [M+H] ⁺
5		(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	clorhidrato de difluoropiperidina (CAS 144230-52-4)	657,9 [M+H] ⁺

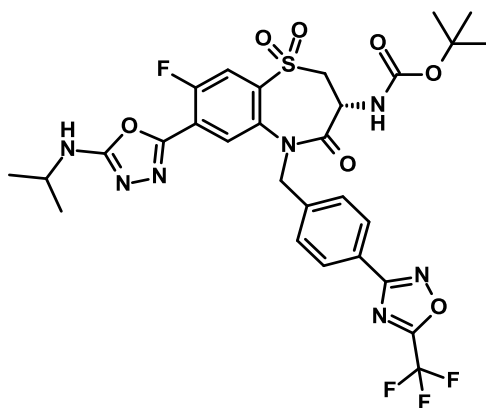
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 6

(3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-(isopropilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

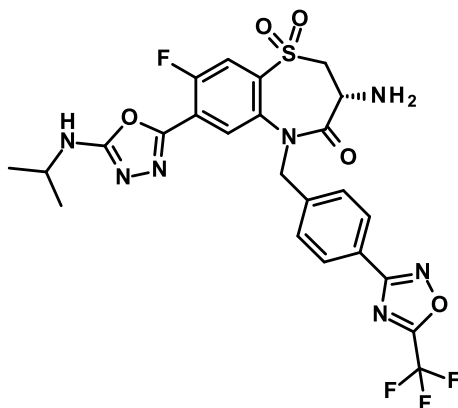


Etapa a) *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-[5-(isopropilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-*il*]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-*il*]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-*il*]carbamato de ter-butilo



A una solución de *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-(hidrazinocarbonil)-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-*il*]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-*il*]carbamato de ter-butilo (250,0 mg, 0,4 mmol, 1,0 eq, ejemplo 3, etapa d) en DCM (5 ml) se añadió isocianato de isopropilo (0,07 ml, 0,68 mmol, 1,72 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a TA. A continuación, se añadieron cloruro de 4-toluenosulfonilo (130,4 mg, 0,68 mmol, 1,72 eq) y trietilamina (0,14 ml, 1,03 mmol, 2,6 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25-75 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como sólido de color amarillo claro (142 mg, 0,2 mmol, 51 % de rendimiento). MS (ESI): 696,0 [M+H]⁺

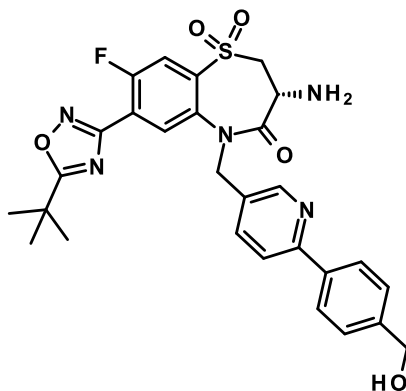
Etapa b) (3*R*)-3-amino-8-fluoro-7-[5-(isopropilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-*il*]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-*il*]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona



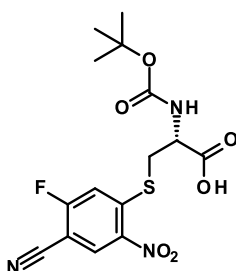
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-8-fluoro-7-[5-(isopropilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (122 mg, 0,18 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11c** y se obtuvo como sólido de color blanco ((73,7 mg, 0,12 mmol, 70 % de rendimiento). MS (ESI): 595,9 [M+H]⁺

Ejemplo 7

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-fluoro-5-[[6-[4-(hidroximetil)fenil]-3-piridil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona



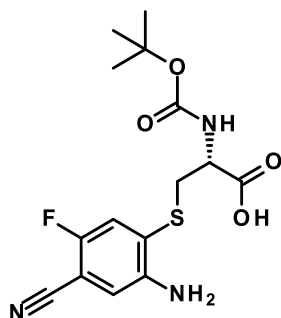
Etap a) ácido (2R)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-(4-ciano-5-fluoro-2-nitro-fenil)sulfanilpropanoico



A una solución de 2,4-difluoro-5-nitro-benzonitrilo (9,4 g, 50 mmol) y (ter-butoxicarbonil)-L-cisteína (11,07 g, 50 mmol) en DCM (157 ml) se añadió DIPEA (17,48 ml, 100 mmol, eq.:

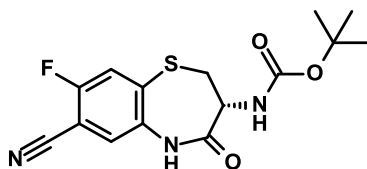
2). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 22 °C, se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó una vez con solución acuosa de HCl 1 N y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (23,5 g, 118 % de rendimiento). MS (ESI): 286,1 [M-Boc+H]⁺.

Etapas b) ácido (2R)-3-(2-amino-4-ciano-5-fluoro-fenil)sulfanil-2-(ter-butoxicarbonilamino)propanoico



A una solución de ácido (2R)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-(4-ciano-5-fluoro-2-nitro-fenil)sulfanil-propanoico (14,0 g, 36,3 mmol, 1,0 eq) en MeOH (140 ml) se añadió una solución de NH₄Cl (5,83 g, 109 mmol, 3,0 eq) en agua (28 ml), seguido por la adición de Fe (10,71 ml, 145,31 mmol, 4,0 eq) por porciones. A continuación la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a TA y a continuación se filtró a través de un lecho de celite, lavando con MeOH (200 ml). El filtrado se concentró para dar ácido (2R)-3-(2-amino-4-ciano-5-fluoro-fenil)sulfanil-2-(ter-butoxicarbonilamino)propanoico como un sólido de color negro (23 g, 48,1 mmol, 80 % de rendimiento). MS (ESI): 300,1 [M-isobuteno+H]⁺

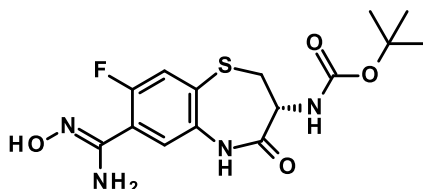
Etapas c) N-[(3R)-7-ciano-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



A una solución de ácido (2R)-3-(2-amino-4-ciano-5-fluoro-fenil)sulfanil-2-(ter-butoxicarbonilamino)propanoico (15,0 g, 42,21 mmol, 1,0 eq) y N,N-diisopropiletilamina (14,7 ml, 84,42 mmol, 2,0 eq) en THF (300 ml) se añadió T₃P en EtOAc (40,29 g, 63,31 mmol, 1,5 eq) a TA y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se vertió en agua (600 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo remanente

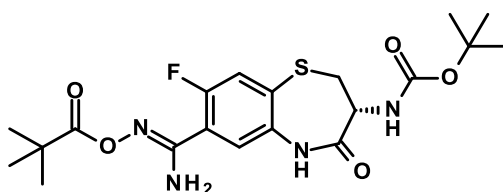
se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar N-[(3R)-7-ciano-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo como un sólido de color amarillo claro (8,4 g, 24,9 mmol, 48 % de rendimiento). MS (ESI): 282,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa d) *N-[(3R)-8-fluoro-7-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



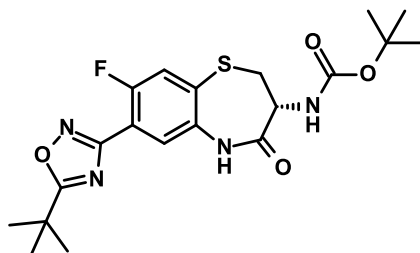
A una solución de N-[(3R)-7-ciano-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo, ácido (2R)-3-(2-amino-4-ciano-5-fluoro-fenil)sulfanil-2-(ter-butoxicarbonilamino)propanoico (200 mg, 0,59 mmol) en MeOH (2 ml) se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (63,7 mg, 0,89 mmol, eq.: 1,5) y bicarbonato de sodio (249 mg, 2,96 mmol, eq.: 5). La mezcla se agitó durante 16 horas a 70 °C, se enfrió a TA, se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron a vacío. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica a continuación se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (444 mg, 1,19 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. MS (ESI): 315,1 [M-isobuteno+H]⁺.

Etapa e) *[(Z)-[amino-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]metileno]amino] 2,2-dimetilpropanoato*

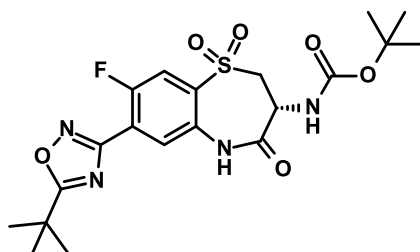


Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-8-fluoro-7-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (1000 mg, 2,7 mmol) de forma análoga al procedimiento general **8b** y se obtuvo como sólido de color blanco (900 mg, 1,98 mmol, 73 % de rendimiento). MS (ESI): 455,1 [M+H]⁺

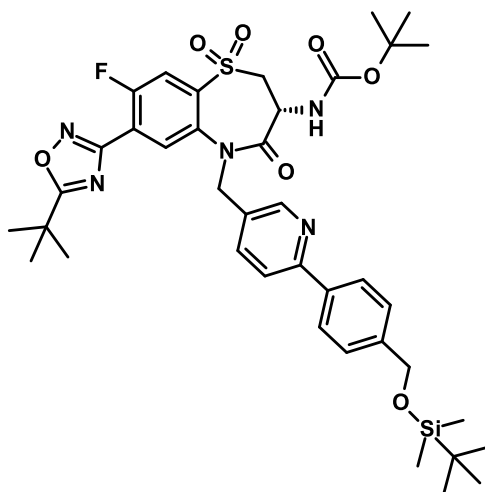
Etapa f) *N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



Se preparó el compuesto del título a partir de [(Z)-[amino-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]metileno]amino] 2,2-dimetilpropanoato (2,12 g, 4,75 mmol, 1 eq) de forma análoga al procedimiento general **9a** y se obtuvo como sólido de color naranja (1,94 g, 89 %). MS (ESI): 381,1 [M-isobuteno+H]⁺
 Etapa g) *N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*

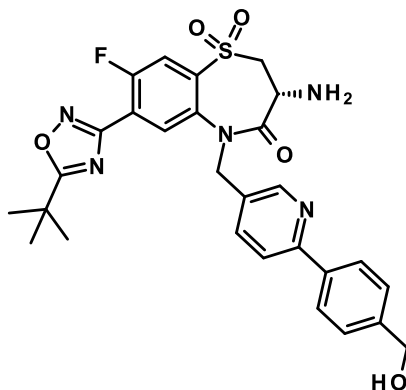


Se preparó el compuesto del título a partir de *N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo* (500 mg, 1,09 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (426 mg, 84 %). MS (ESI): 413,2 [M+H]⁺
 Etapa h) *N-[(3R)-5-[[6-[4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]fenil]-3-piridil]metil]-7-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (35 mg, 0,075 mmol, 1,0 eq) y el intermediario 1 (92,27 mg, 0,075 mmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (10 mg, 17 %). MS (ESI): 780,5 [M+H]⁺

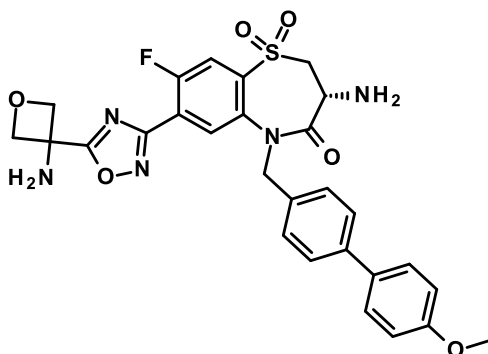
Etapas i) (3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-fluoro-5-[[6-[4-(hidroximetil)fenil]-3-piridil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



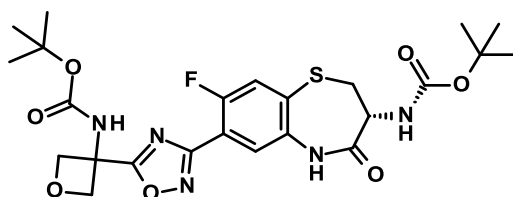
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-5-[[6-[4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]fenil]-3-piridil]metil]-7-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (10 mg, 0,013 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido de color blanco (4,1 mg, 57 %). MS (ESI): 566,3 [M+H]⁺

Ejemplo 8

(3R)-3-amino-7-[5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

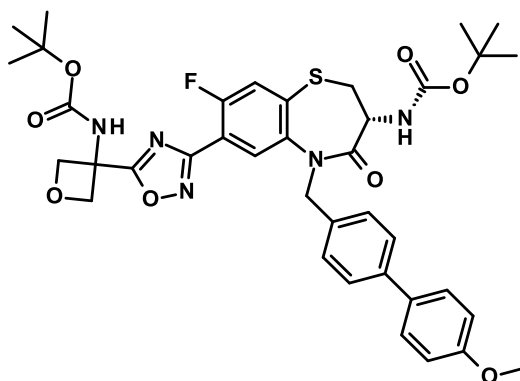


Etapas a) N-[3-[3-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de ter-butilo



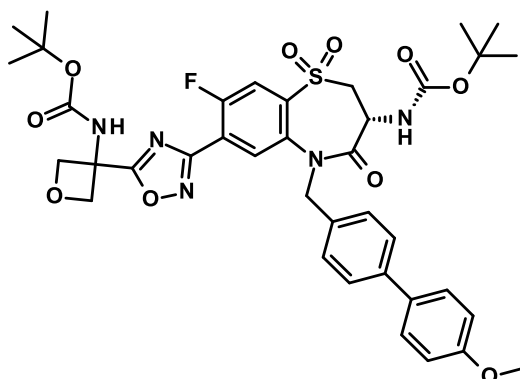
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **7b** a partir de N-[(3R)-8-fluoro-7-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (186 mg, 0,462 mmol, ejemplo 7, etapa d) y ácido 3-(ter-butoxicarbonilamino)oxetano-3-carboxílico (150 mg, 0,69 mmol, Ec: 1,5) y se obtuvo un sólido de color amarillo claro (166 mg, 0,3 mmol, 60 % de rendimiento). MS (ESI): 550,5 [M-H]

Etapa b) *N*-[3-[3-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de ter-butilo



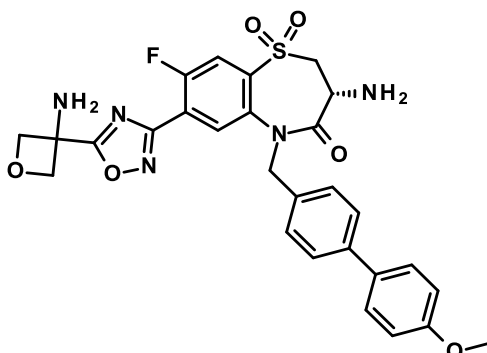
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **1a** a partir de N-[3-[3-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de ter-butilo (40 mg, 0,067 mmol, Ec: 1) y 1-(clorometil)-4-(4-metoxifenil)benceno (CAS 93258-73-2) (23,5 mg, 0,1 mmol, Ec: 1,5) y se obtuvo como un sólido de color blanco (45 mg, 82 % de rendimiento). MS (ESI): 746,4 [M-H]

Etapa c) *N*-[3-[3-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de ter-butilo



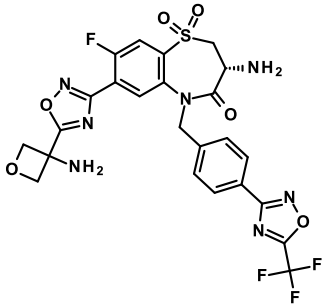
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **10** a partir de N-[3-[3-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de ter-butilo (45 mg, 0,055 mmol) y se obtuvo como un sólido de color blanco (30 mg, 69 % de rendimiento). MS (ESI): 778,5 [M-H]

Etapa d) (3R)-3-amino-7-[5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona



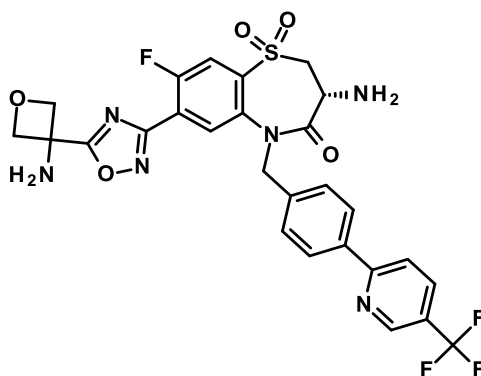
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **11a** a partir de N-[3-[3-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de ter-butilo (30 mg, 0,038 mmol) y se obtuvo como un sólido de color blanco (9 mg, 40,3 % de rendimiento). MS (ESI): 580,3 [M+H]⁺.

El Ejemplo 9 de la siguiente tabla se preparó de forma análoga al ejemplo 8 usando el bloque de construcción adecuado de bromuro de bencilo.

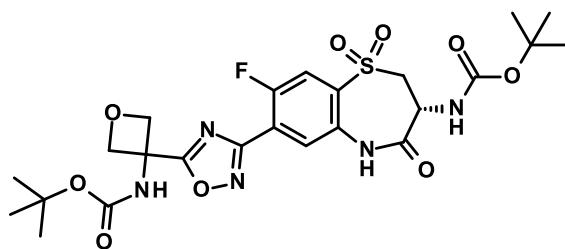
Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloques de construcción	MS, ESI: m/z
9		(3R)-3-amino-7-[5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona	3-[4-(clorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (CAS 2246965-50-2)	610,3 [M+H] ⁺

Ejemplo 10

(3R)-3-amino-7-[5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

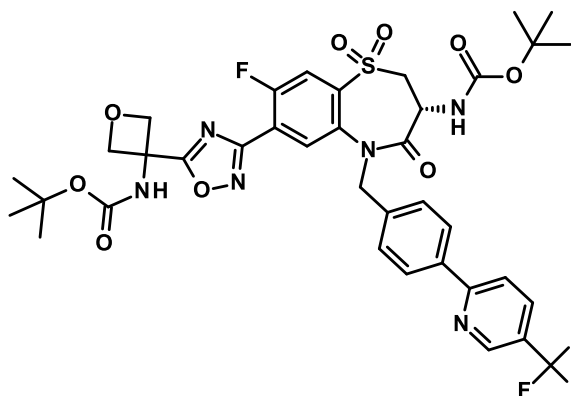


Etapa a) *N*-[3-[3-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de ter-butilo



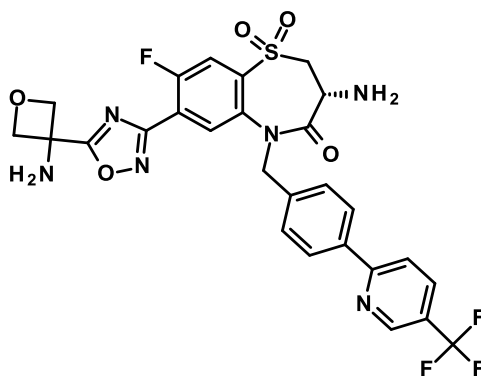
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **10** a partir de N-[3-[3-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de ter-butilo (ejemplo 8, etapa a) (40 mg, 0,067 mmol) y se obtuvo como sólido de color blanco (29 mg, 73 % de rendimiento). MS (ESI): 472,2 [M-isobuteno+H]⁺.

Etapa b) N-[3-[3-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **1a** a partir de N-[3-[3-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de ter-butilo (29 mg, 0,050 mmol) y 2-[4-(clorometil)fenil]-5-(trifluorometil)piridina (20,25 mg, 0,075 mmol, Ec: 1,5) y se obtuvo como un sólido de color blanco (10 mg, 18 % de rendimiento). MS (ESI): 819,6 [M+H]⁺.

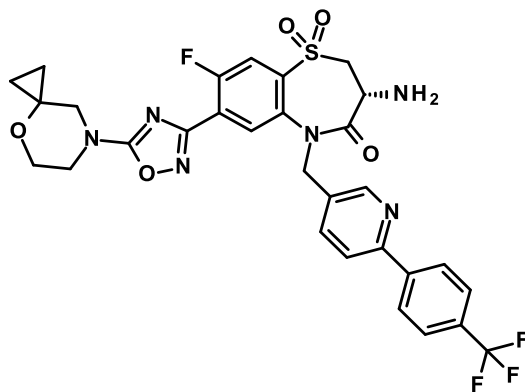
Etapa c) (3R)-3-amino-7-[5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



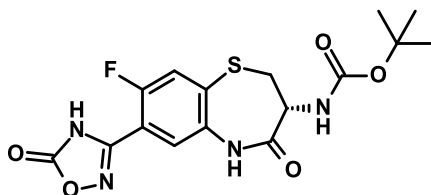
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **11a** a partir de N-[3-[3-[(3R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de ter-butilo (10 mg, 0,01 mmol) y se obtuvo como un sólido de color blanco (3 mg, 47 % de rendimiento) MS (ESI): 619,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

(3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-dioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



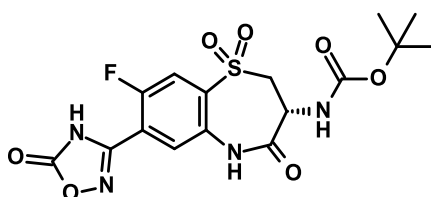
Etap a) N-[(3R)-8-fluoro-4-oxo-7-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



A la solución de N-[(3R)-8-fluoro-7-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (580 mg, 1,57 mmol, 1,0 eq, ejemplo 7, etapa d) y DIPEA (0,82 ml, 4,7 mmol, 3,0 eq) en DMF (10 ml) se añadió N.N'-carbonildiimidazol

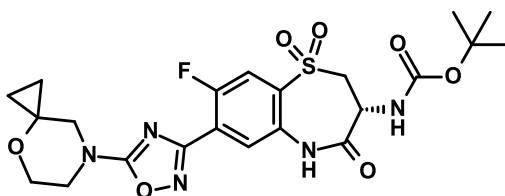
(380,9 mg, 2,35 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (5 ml) y el pH se ajustó a pH 4 con HCl 2 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con (5 ml, EtOAc al 10 % en éter de petróleo) durante 10 min, a continuación se filtró y la torta del filtro se secó al vacío para dar el compuesto del título (190 mg, 0,48 mmol, 22 % de rendimiento) como sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 341,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapas b) *N*-[(3*R*)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-(5-oxo-4*H*-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,5-dihidro-2*H*-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



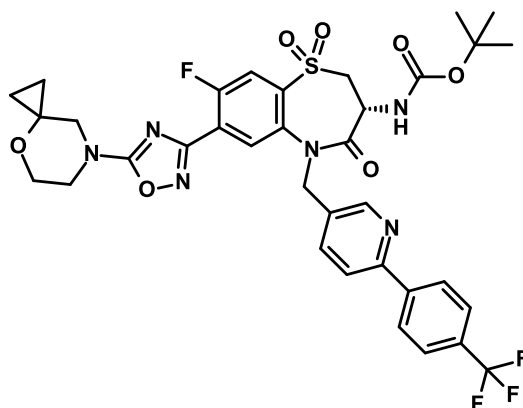
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (20 mg, 0,05 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (18 mg, 0,04 mmol, 80 % de rendimiento). MS (ESI): 329,0 [M-Boc+H]⁺

Etapas c) *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



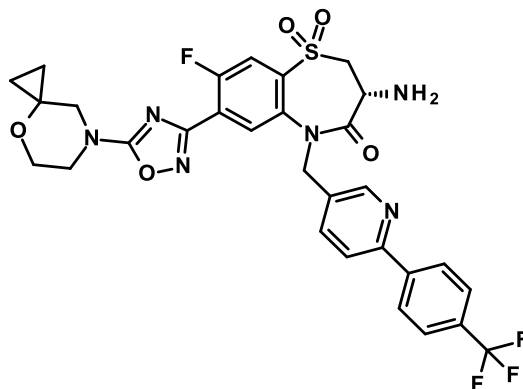
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (84 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq) y clorhidrato de 4-oxa-7-azaspiro[2.5]octano (44 mg, 0,29 mmol, 1,5 eq) de forma análoga al procedimiento general **13** y se obtuvo como sólido de color blanco (79 mg, 0,15 mmol, 65 % de rendimiento). MS (ESI): 468,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapas d) *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (94 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq) y [6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metanol (50 mg, 0,2 mmol, 1,1 eq, CAS 356058-13-4) de forma análoga al procedimiento general **1b** y se obtuvo como sólido de color blanco (60 mg, 0,08 mmol, 44 % de rendimiento). MS (ESI): 688,2 [M+H]⁺

Etapas e) (3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-dioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (55 mg, 0,07 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11c** y se obtuvo como sólido de color blanco. MS (ESI): 659,2 [M+H]⁺

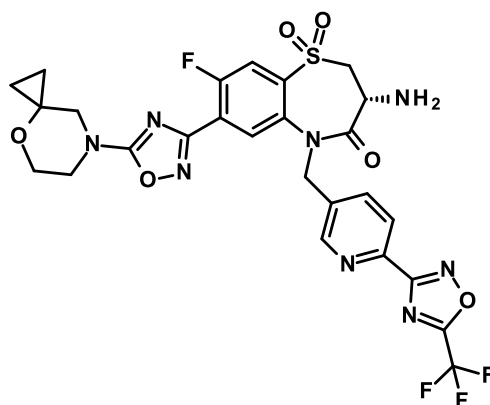
Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 11 usando el bloque de construcción adecuado de amina y bromuro de bencilo con el procedimiento general indicado.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloques de construcción	MS, ESI: m/z
12		(3R)-3-amino-7-[5-(2,2-difluoromorpholin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2,2-difluoromorfolina (CAS 1263180-85-3, etapa c), Intermediario 2 (etapa d , procedimiento general 1a)	661,2 [M+H] ⁺
13		(3R)-3-amino-7-[5-(2,2-difluoromorpholin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-8-fluoro-1,1-dioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2,2-difluoromorfolina (CAS 1263180-85-3, etapa c)	713,2 [M-H+HC O ₂ H]

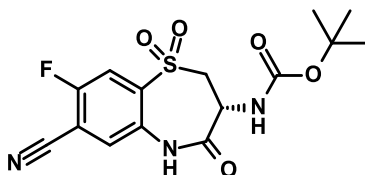
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 14

(3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-dioxo-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

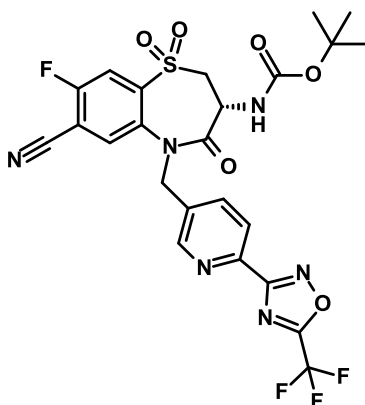


Etapa a) *N*-[(3*R*)-7-ciano-8-fluoro-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



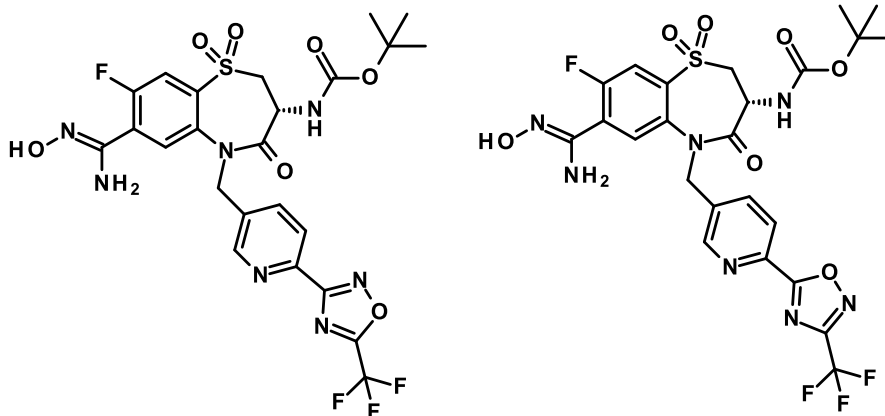
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-ciano-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (3,0 g, 8,89 mmol, ejemplo 7, etapa c) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (3,2 g, 8,66 mmol, 88 % de rendimiento). MS (ESI): 314,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa b) *N*-[(3*R*)-7-ciano-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



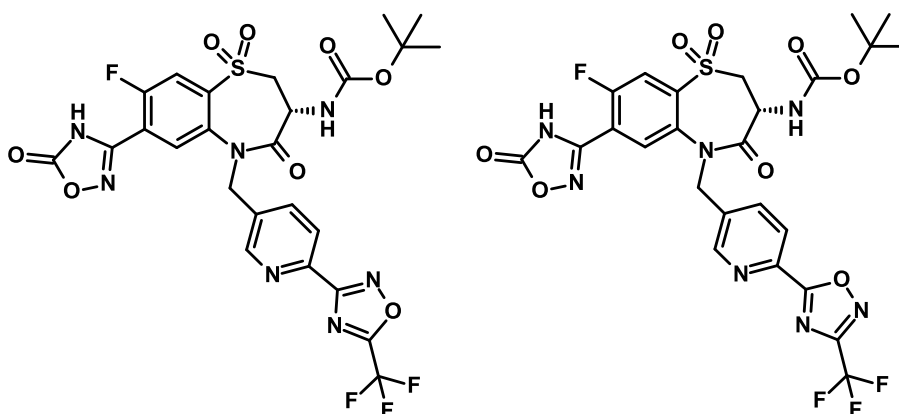
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-ciano-8-fluoro-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (100 mg, 0,27 mmol, 1,0 eq) y el intermediario **2** (166,7 mg, 0,3 mmol, 1,1 eq) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (100 mg, 0,17 mmol, 59 % de rendimiento). MS (ESI): 597,1 [M+H]⁺

Etapa c) *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-[(*Z*)-*N*'-hidroxicarbamimidoil]-1,1,4-trioxo-5-[[6-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo y *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-[(*Z*)-*N*'-hidroxicarbamimidoil]-1,1,4-trioxo-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



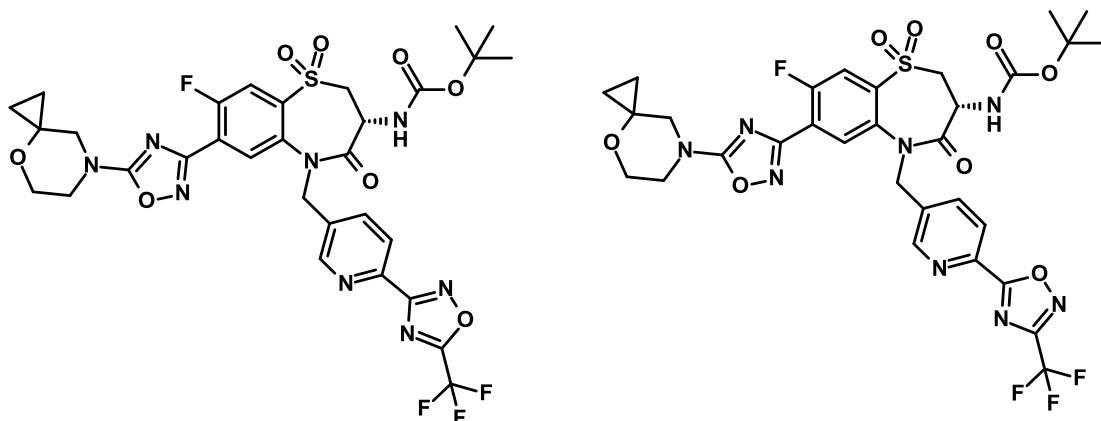
Los compuestos del título se prepararon a partir de *N*-[(3*R*)-7-ciano-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (300 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **6** y se obtuvieron como una mezcla inseparable y sólido de color amarillo claro (200 mg, 54 % de rendimiento). MS (ESI): 630,2 [M+H]⁺

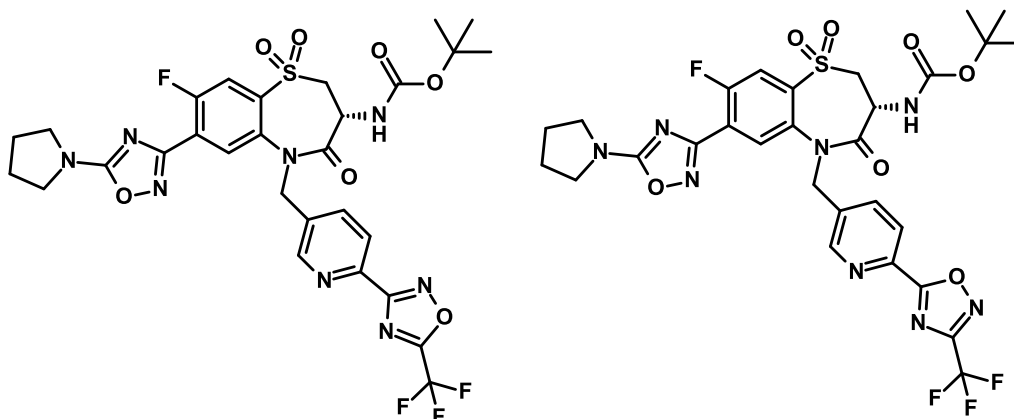
Etapa d) *N*-[(3*R*)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-(5-oxo-4*H*-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[[6-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo; *N*-[(3*R*)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-(5-oxo-4*H*-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato y ter-butilo



A una solución de una mezcla de *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-[(*Z*)-*N*'-hidroxicarbamimidoil]-1,1,4-trioxo-5-[[6-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo y *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-[(*Z*)-*N*'-

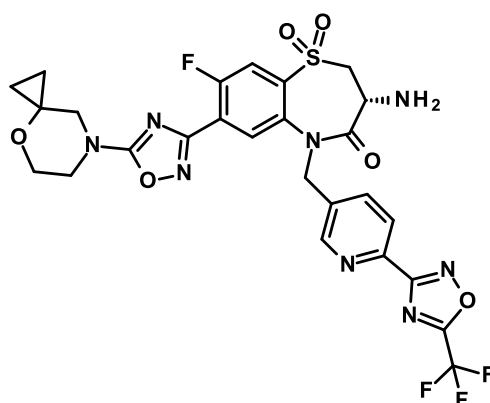
Etapa e) N-[(3R)-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1,4-trioxo-5-[[6-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo y N-[(3R)-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1,4-trioxo-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo [mezcla A] y N-[(3R)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-(5-pirrolidin-1-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[[6-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo y N-[(3R)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-(5-pirrolidin-1-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo [mezcla B]





Los compuestos del título se prepararon a partir de N-[(3R)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[[6-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo; N-[(3R)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato y ter-butilo (60 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq) y 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano; (15,06 mg, 0,1 mmol, 1,1 eq) de forma análoga al procedimiento general **13** y se obtuvieron como una mezcla inseparable y sólido de color blanco [mezcla A] (30 mg, 23 %, MS (ESI): 751,2 [M+H]⁺) y como una mezcla inseparable y sólido de color blanco [mezcla B] (20 mg, 19 %, MS (ESI): 709,3 [M+H]⁺).

Etapa f) (3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-dioxo-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

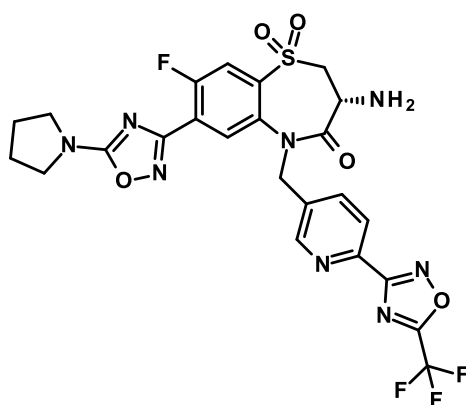


A una solución de N-[(3R)-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1,4-trioxo-5-[[6-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo y N-[(3R)-8-fluoro-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1,4-trioxo-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo [mezcla A] (30 mg, 0,04 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (1 ml) se añadió HCl 4 N en EtOAc (1,0

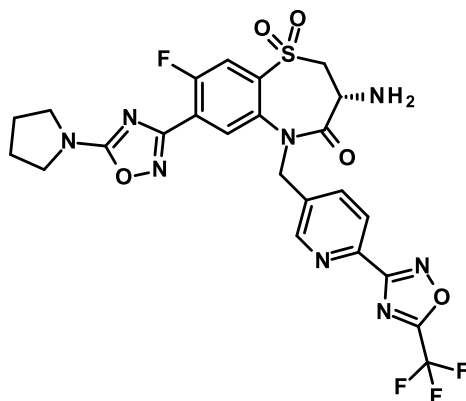
ml, 4,0 mmol, 100 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo remanente se purificó mediante SFC quiral (tiempo de retención 1,77 min; condiciones: columna Regis (S,S) Whelk-O 1, 250 mm*25 mm I.D., 10 µm, fase móvil: fase A para CO₂, fase B para EtOH (NH₃ 0,1 % (ac)), eluyente EtOH al 40 % (NH₃ 0,1 % (ac)) en CO₂, caudal 75 ml/min, detector: PDA) para dar el compuesto del título puro como sólido de color blanco (7 mg) que se disolvió en EtOAc (1 ml). A esta solución se añadió HCl 4 N en EtOAc (1,0 ml, 4 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró a continuación bajo presión reducida para dar el compuesto del título (7,0 mg, 86 % de rendimiento) como sólido de color blanco, como sal de clorhidrato. MS (ESI): 651,1 [M+H]⁺

Ejemplo 15

(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1-dioxo-7-(5-pirrolidin-1-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



Etap a) (3R)-3-amino-8-fluoro-1,1-dioxo-7-(5-pirrolidin-1-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

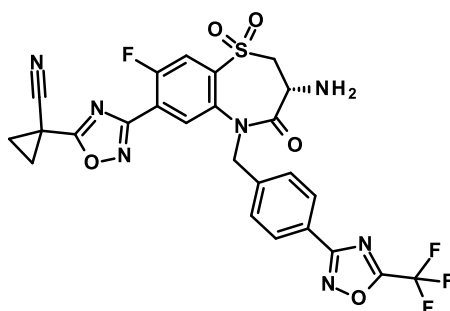


A una solución de N-[(3R)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-(5-pirrolidin-1-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[[6-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-

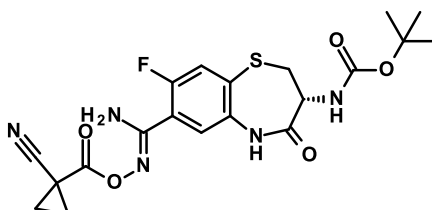
il]carbamato de ter-butilo y N-[(3R)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-(5-pirrolidin-1-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo [mezcla B] (20,0 mg, 0,03 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (1 ml) se añadió HCl 4 N en EtOAc (1,0 ml, 4,0 mmol, 130 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo remanente se purificó mediante SFC quiral para dar un sólido de color blanco (4,5 mg) que se disolvió en EtOAc (1 ml). A esta solución se añadió HCl 4 N en EtOAc (1,0 ml, 4 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró a continuación bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4,8 mg, 91 % de rendimiento) como sólido de color blanco, como sal de clorhidrato. MS (ESI): 609,2 [M+H]⁺

Ejemplo 16

1-[3-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropanocarbonitrilo

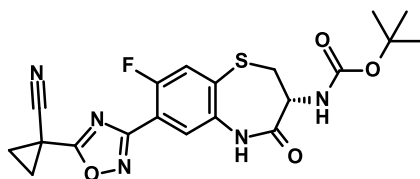


Etap a) [(Z)-[amino-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]metileno]amino] 1-cianociclopropanocarboxilato



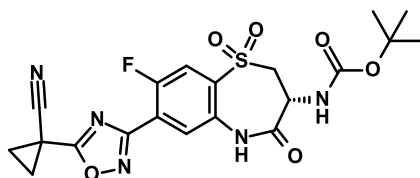
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **8a** a partir de N-[(3R)-8-fluoro-7-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (ejemplo 7, etapa d) (1 g, 2,7 mmol, 1,0 eq) y 1-ciano-1-ciclopropanocarboxílico (300 mg, 2,7 mmol, 1,0 eq, CAS:6914-79-0) y se obtuvo como un sólido de color blanco (650 mg, 35 % de rendimiento). MS (ESI): 408,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa b) *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-cianociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



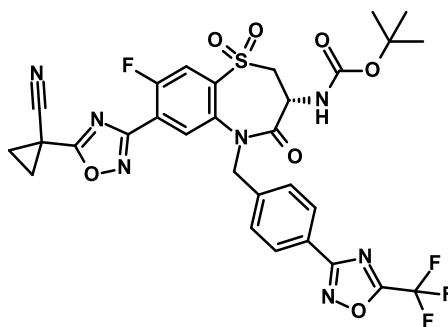
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **9a** a partir de [(*Z*)-[amino-[(3*R*)-3-(*ter*-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-7-il]metileno]amino] 1-cianociclopropanocarboxilato (650 g, 1,4 mmol, 1,0) y se obtuvo como sólido de color amarillo (160 mg, 25 % de rendimiento). MS (ESI): 390,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa c) *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-cianociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **10** a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-cianociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (160 mg, 0,36 mmol) y se obtuvo como aceite de color amarillo (140 mg, 60 % de rendimiento). MS (ESI): 378,1 [M-Boc+H]⁺

Etapa d) *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-cianociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo

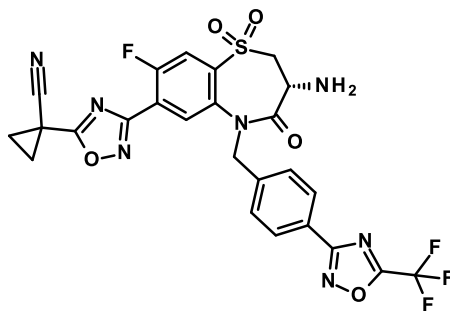


Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **1a** a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-cianociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (70 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq) y 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (49,5 mg, 0,2 mmol, 2 eq, CAS:

2093101-98-3) y se obtuvo como aceite de color amarillo (80 mg, 73 % de rendimiento).

MS (ESI): 604,2 [M-Boc+H]⁺

Etapas e) 1-[3-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropanocarbonitrilo



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **11c** a partir de N-[(3R)-7-[5-(1-cianociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (80 mg, 0,11 mmol) y se obtuvo como sólido de color blanco, como sal de clorhidrato (24,9 mg, 34 % de rendimiento). MS (ESI): 604,2 [M+H]⁺

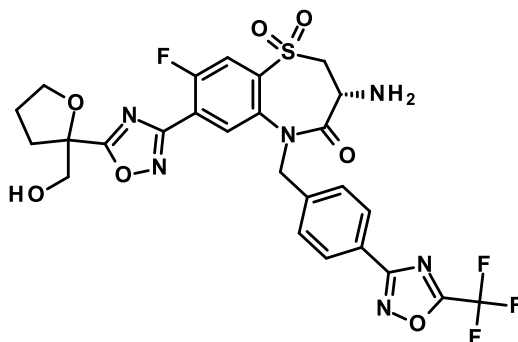
El Ejemplo 17 de la siguiente tabla se preparó de forma análoga al ejemplo 16 usando el bloque de construcción adecuado de bromuro de bencilo.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloques de construcción	MS, ESI: m/z
17		1-[3-[(3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropanocarbonitrilo (*)	2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)piridina (CAS: 1056641-21-4)	613,2 [M+H] ⁺

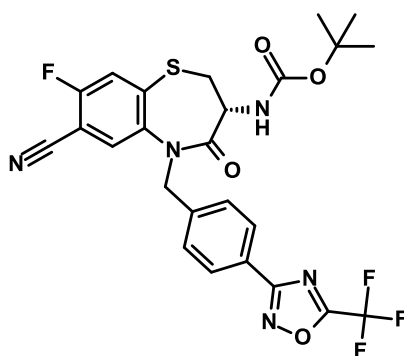
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 18

(3R)-3-amino-8-fluoro-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

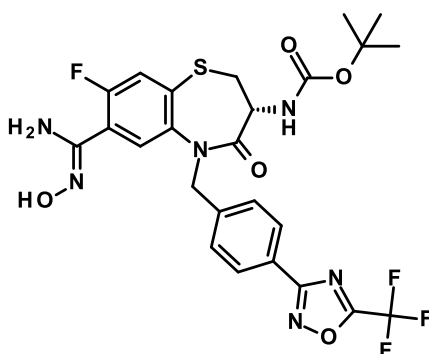


Etap a) *N-[(3R)-7-ciano-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



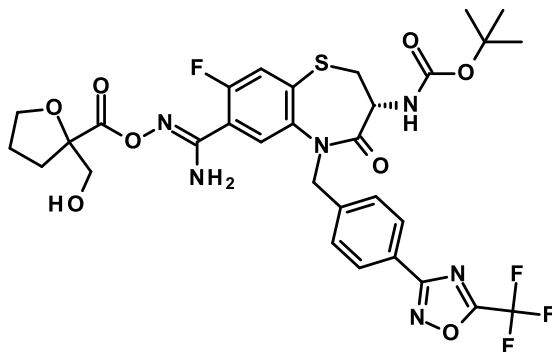
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **1a** N-[(3R)-7-ciano-8-fluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (Ejemplo 104 etapa c) (150 mg, 0,445 mmol) y 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (CAS 2093101-98-3) (204 mg, 0,67 mmol) y se obtuvo como un sólido de color blanco (216 mg, 74 % de rendimiento). MS (ESI): 508,2 [M-isobuteno+H]⁺.

Etap b) *N-[(3R)-8-fluoro-7-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



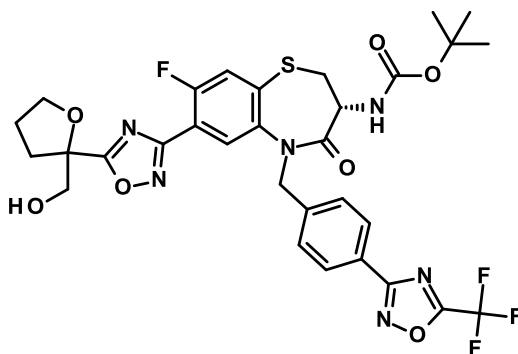
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **6** a partir de N-[(3R)-7-ciano-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (200 mg, 0,302 mmol) y se obtuvo como un sólido de color blanco (200 mg, 94 % de rendimiento). MS (ESI): 597,4 [M+H]⁺.

Etapas c) [(Z)-[amino-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-il]metileno]amino] 2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carboxilato



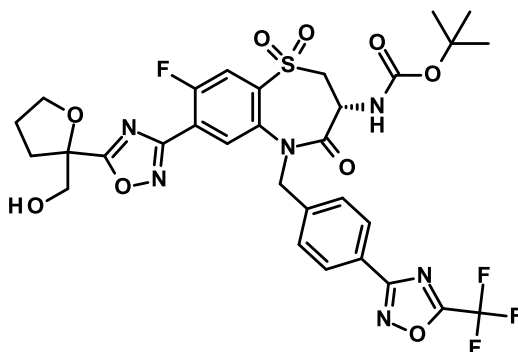
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **8a** a partir de N-[(3R)-8-fluoro-7-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidóil]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (100 mg, 0,142 mmol) y ácido 2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (CAS 442877-01-2) (25 mg, 0,17 mmol) y se obtuvo como un polvo blanco (72,7 mg, 53 % de rendimiento). MS (ESI): 723,5 [M-H]

Etapas d) N-[(3R)-8-fluoro-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



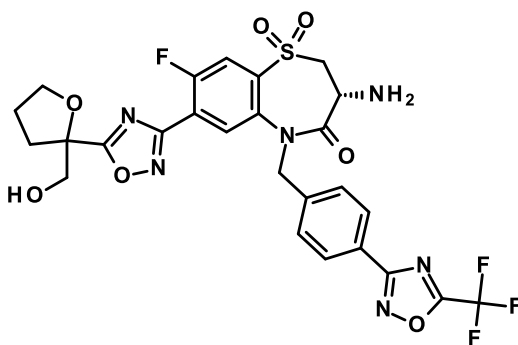
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **9a** a partir de [(Z)-[amino-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-il]metileno]amino] 2-

(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carboxilato (72,7 mg, 0,075 mmol) y se obtuvo como un sólido de color blanco (50,3 mg, 94 % de rendimiento). MS (ESI): 651,2 [M-isobuteno+H]⁺.
 Etapa e) *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **10** a partir de *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (50,3 mg, 0,071 mmol) y se obtuvo como un polvo blanco (23,7 mg, 45 % de rendimiento). MS (ESI): 683,2 [M-isobuteno+H]⁺.

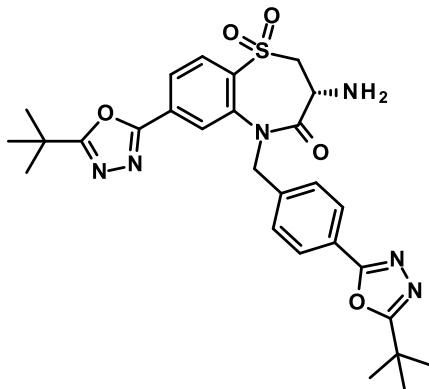
Etapa e) (3*R*)-3-amino-8-fluoro-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



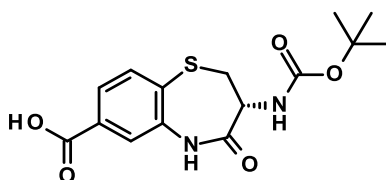
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **11b** a partir de *N*-[(3*R*)-8-fluoro-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (23,7 mg, 0,032 mmol) y se obtuvo como un polvo blancuzco, como una sal de clorhidrato (20,9 mg, 96 % de rendimiento). MS (ESI): 639,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

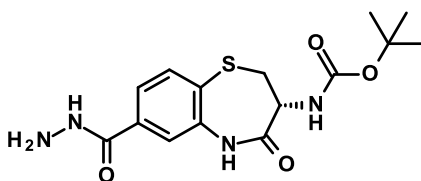


Etapa a) ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico



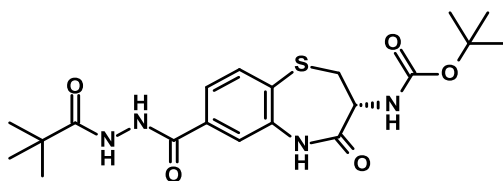
Se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (2,5 g, 7,09 mmol, CAS 2089150-62-7) de forma análoga al procedimiento general **2** y se obtuvo como sólido amorfo de color naranja (2,26 g, 89 %). MS (ESI): 283,0 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa b) *N*-[(3R)-7-(hidracinacarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



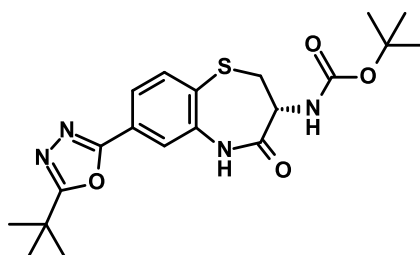
Se preparó el compuesto del título a partir de ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico (1120 mg, 3,31 mmol) de forma análoga al procedimiento general **3** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (1036 mg, 80 %). MS (ESI): 351,2 [M-H]

Etapa c) *N*-[(3R)-7-[(2,2-dimetilpropanoilamino)carbamoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



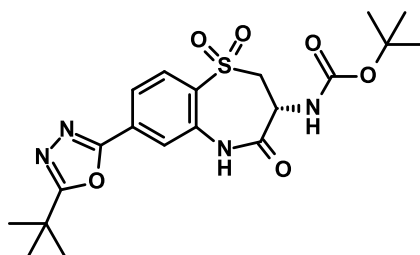
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(hidracinacarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (4,5 g, 7,39 mmol, 1 eq.) y ácido píválico (889,0 mg, 8,7 mmol, 1,18 eq.) de forma análoga al procedimiento general **4a** y se obtuvo como un sólido amarillo claro (2,95 g, 6,76 mmol, 84 % de rendimiento). MS (ESI): 381,1 [M+H-isobuteno]⁺

Etapas d) *N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



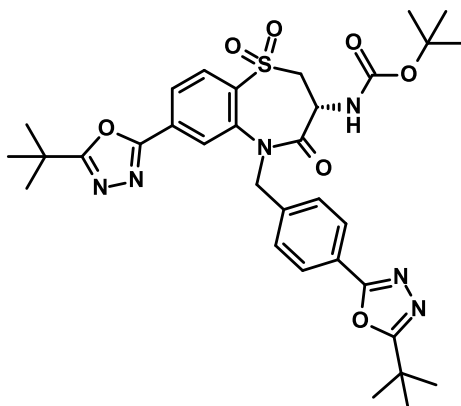
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[(2,2-dimetilpropanoilamino)carbamoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (2,9 g, 6,64 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5a** y se obtuvo como un sólido amarillo claro (1,6 g, 3,82 mmol, 54 % de rendimiento). MS (ESI): 363,1 [M+H-isobuteno]⁺

Etapas e) *N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



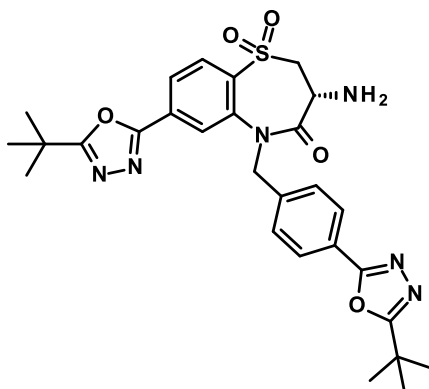
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (241 mg, 0,58 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como un sólido de color blanco (270 mg, 0,6 mmol, 94,5 % de rendimiento). MS (ESI): 395,2 [M+H-isobuteno]⁺

Etapas f) *N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (100 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq) y el intermediario 3 (78,94 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (150 mg, 0,23 mmol, 77 % de rendimiento). MS (ESI): 665,3 [M+H]⁺

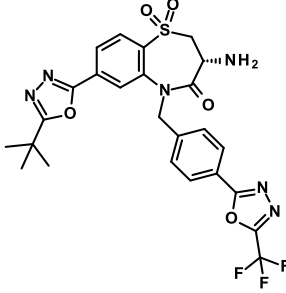
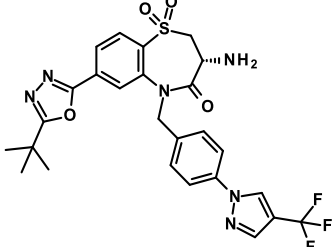
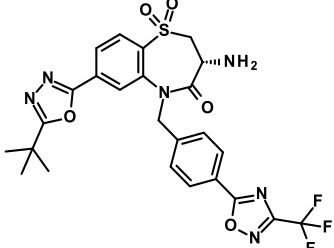
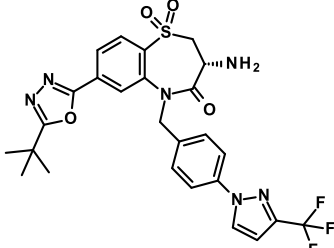
Etapa g) (3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

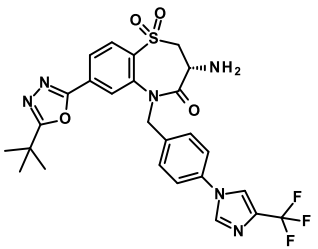
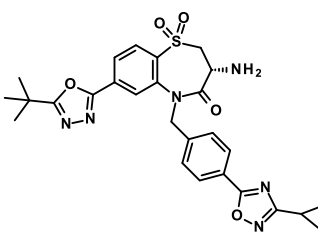
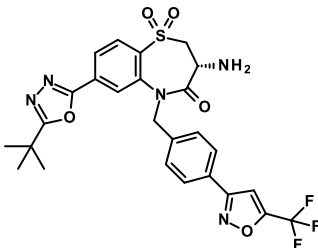
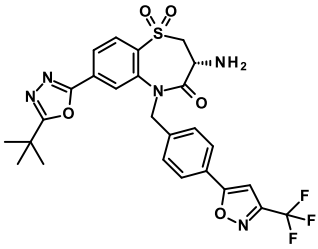
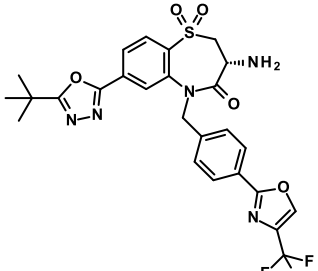


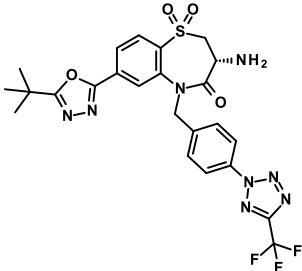
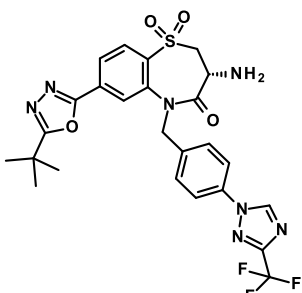
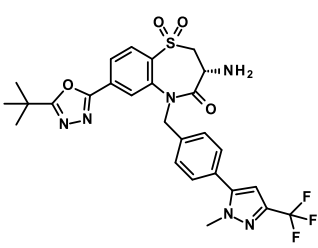
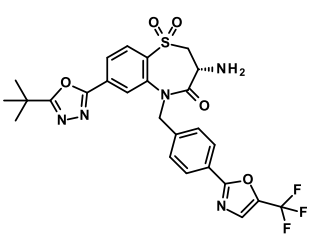
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (150 mg, 0,23 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11c** y se obtuvo como sólido de color amarillo, como sal de clorhidrato (23,4 mg, 0,04 mmol, 17 % de rendimiento). MS (ESI): 565,2 [M+H]⁺

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 19, usando el bloque de construcción adecuado de bromuro de bencilo.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
20		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona	5-[4-(bromometil)fenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol (CAS 362529-03-1)	523,1 [M+H] ⁺
21		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(1-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona	3-[4-(bromometil)fenil]-1-metil-1H-pirazol (CAS: 1820815-38-0)	521,1 [M+H] ⁺
22		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(3,5-dimetilpirazol-1-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona	1-[4-(bromometil)fenil]-3,5-dimetil-1H-pirazol (CAS: 937796-05-9)	535,1 [M+H] ⁺
23		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona	Intermediario 4	577,1 [M+H] ⁺

24		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (CAS: 2093101-98-3)	577,2 [M+H] ⁺
25		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	1-[4-(bromometil)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-pirazol (CAS 1928384-61-5)	575,2 [M+H] ⁺
26		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona	Intermediario 7	577,2 [M+H] ⁺
27		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	1-[4-(Clorometil)fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (CAS 1284983-51-2)	575,2 [M+H] ⁺

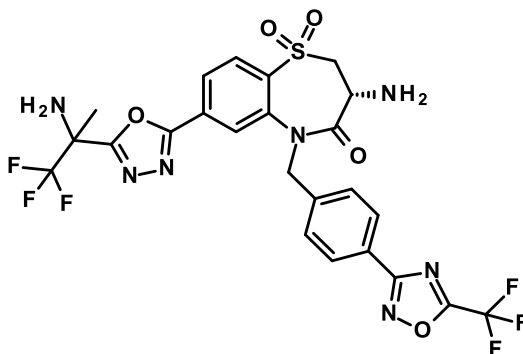
28		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 8	575,2 [M+H] ⁺
29		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona	Intermediario 5	549,3 [M+H] ⁺
30		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 6	576,4 [M+H] ⁺
31		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)isoxazol-5-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona	Intermediario 9	576,4 [M+H] ⁺
89		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)oxazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 37	576,3 [M+H] ⁺

90		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)tetrazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 35	577,3 [M+H] ⁺
91		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 22	576,3 [M+H] ⁺
92		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 24	589,2 [M+H] ⁺
93		(3R)-3-amino-7-(5-terbutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)oxazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 23	576,3 [M+H] ⁺

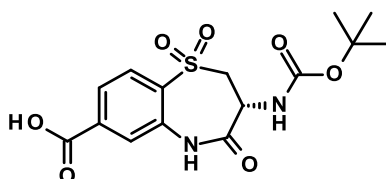
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 32

(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

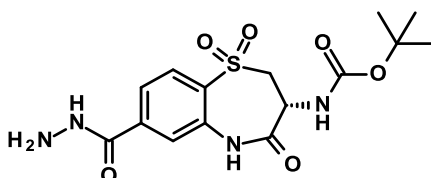


Etapa a) ácido (3R)-3-(ter-butoxycarbonilamino)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-carboxílico



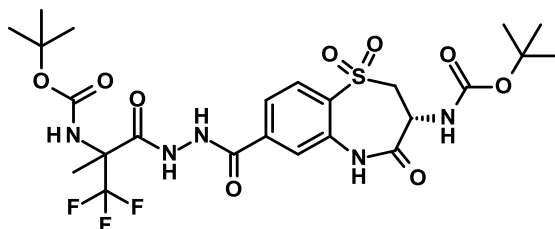
NaIO₄ (2,28 g, 10,66 mmol, 2,283 eq) se disolvió en agua (22,37 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera inerte. Se añadió RuCl₃ 3H₂O (12,21 mg, 46,69 μmol, 0,01 eq) y la reacción se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió una solución de ácido (3R)-3-(ter-butoxycarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico (1580 mg, 4,67 mmol, 1,0 eq, ejemplo 19, etapa a) en acetonitrilo (25 ml) y la suspensión resultante de color gris se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó mediante adición de isopropanol (2 ml) y a continuación se diluyó con EtOAc y HCl 2 M. La mezcla bifásica se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado resultante se transfirió a un embudo de separación y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar ácido (3R)-3-(ter-butoxycarbonilamino)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-carboxílico (1287 mg, 74 %) como sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 369,1 [M-H]

Etapa b) N-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de ter-butilo



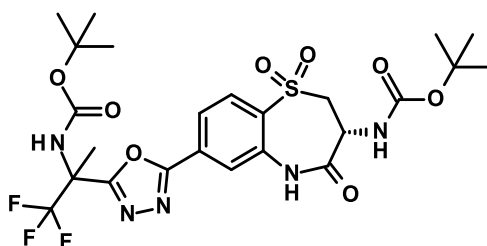
Se preparó el compuesto del título a partir de ácido (3R)-3-(ter-butoxycarbonilamino)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-carboxílico (500 mg, 877,48 μmol, 1 eq) de forma análoga al procedimiento general **3** y se obtuvo como sólido de color amarillo (282 mg, 72 %). MS (ESI): 383,2 [M+H]⁺

Etapa c) *N*-[(3*R*)-7-[[[2-(ter-butoxicarbonilamino)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanoil]amino]carbamoil]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



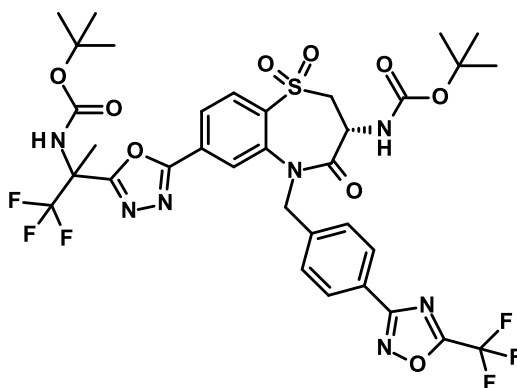
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-(hidrazinocarbonil)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (94 mg, 210,3 μ mol) y ácido 2-(ter-butoxicarbonilamino)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico (64,91 mg, 252,36 μ mol, 1,2 eq, CAS 170462-68-7) de forma análoga al procedimiento general **4a** y se obtuvo como polvo blanco (63,3 mg, 45 %). MS (ESI): 622,2 [M+H]⁺

Etapa d) *N*-[(3*R*)-7-[5-[1-(ter-butoxicarbonilamino)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



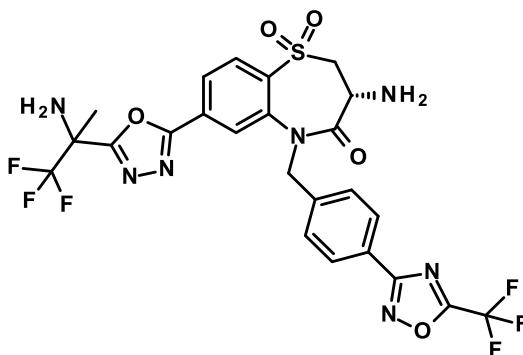
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[[[2-(ter-butoxicarbonilamino)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanoil]amino]carbamoil]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (60 mg, 0,106 mmol, 1 eq) de forma análoga al procedimiento general **5b** y se obtuvo como sólido de color blanco (50,9 mg, 83 %). MS (ESI): 604,2 [M+H]⁺

Etapa e) *N*-[(3*R*)-7-[5-[1-(ter-butoxicarbonilamino)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



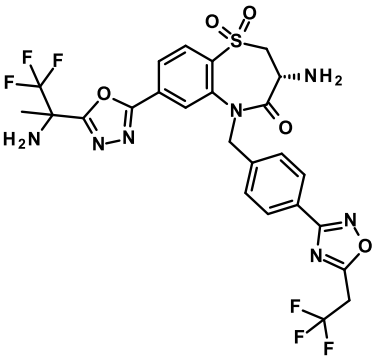
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-[1-(ter-butoxicarbonilamino)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (75,3 mg, 0,124 mmol, 1,0 eq) y 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (57,27 mg, 0,187 mmol, 1,5 eq, CAS 2093101-98-3) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (73,5 mg, 71 %). MS (ESI): 830,4 [M-H]

Etapas f) (3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona



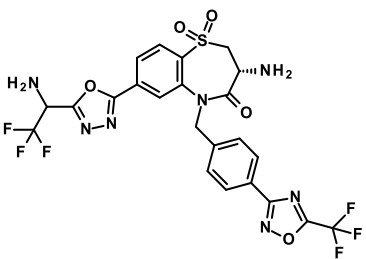
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-[1-(ter-butoxicarbonilamino)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (75,3 mg, 0,091 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido de color blanco, como sal de clorhidrato (53,8 mg, 89 %). MS (ESI): 632,4 [M+H]⁺

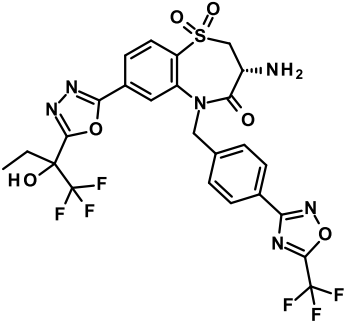
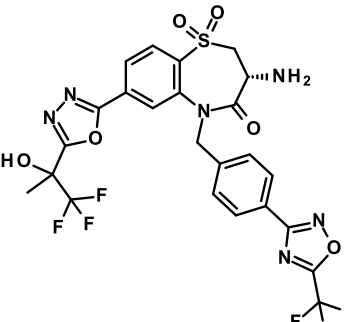
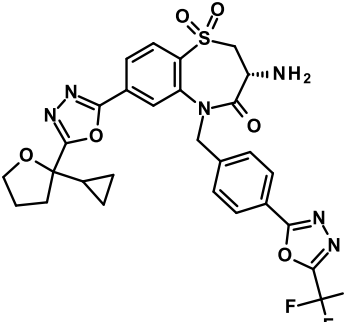
Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 32, usando el bloque de construcción adecuado de bromuro de bencilo.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
33		(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 10	646,3 [M+H] ⁺

(*) como sal de clorhidrato

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 32, usando el bloque de construcción adecuado de bromuro de bencilo o ácido carboxílico.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
94		(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2-((ter-butoxicarbonil) amino)-3,3,3-trifluoropropoico ácido (CAS 188030-43-5)	618,0 [M+H] ⁺

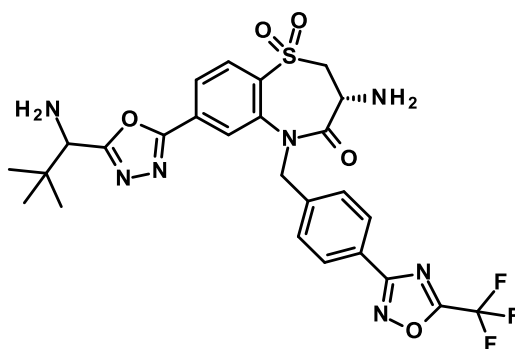
95		(3R)-3-amino-7-[5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	ácido 2-hidroxi-2-trifluorometil-butírico (CAS 72114-82-0)	647,3 [M+H] ⁺
96		(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropiónico (CAS 374-35-6)	633,3 [M+H] ⁺
97		(3R)-3-amino-7-[5-(2-ciclopropiltetrahidrofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	ácido 2-ciclopropilte-trahidro-2-furancarboxílico (CAS 1936371-80-0, etapa c), 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,3,4-	631,3 [M+H] ⁺

		benzotiazepin-4-ona (*)	oxadiazol (CAS 2750234-21-8, etapa e)	
--	--	-------------------------	---------------------------------------	--

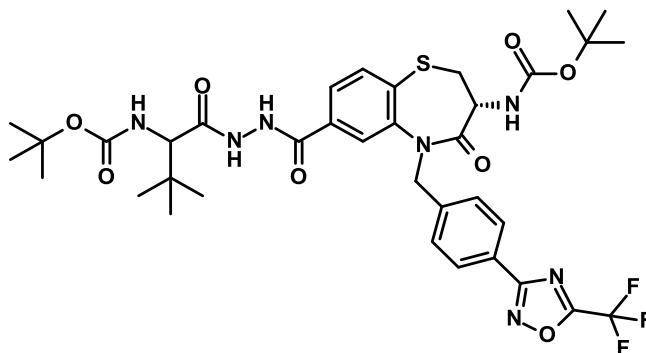
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 34

(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-2,2-dimetil-propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

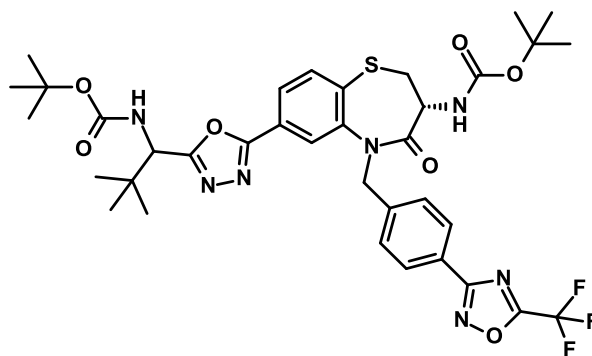


Etapa a) *N*-[*(3R)*-7-[[[2-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetil-butanoil]amino]carbamoil]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



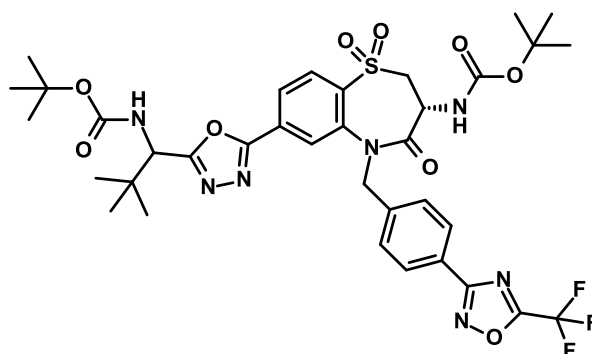
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[*(3R)*-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (100 mg, 0,168 mmol, 1,0 eq, ejemplo 54, etapa c) y *N*-Boc-*ter*-leucina (255,05 mg, 1,1 mmol, 1,1 eq) de forma análoga al procedimiento general 4b y se obtuvo como sólido de color marrón claro (650 mg, 0,82 mmol, 82 % de rendimiento). MS (ESI): 692,3 [M+H-Boc]⁺

Etapa b) *N*-[*(3R)*-7-[5-[1-(*ter*-butoxicarbonilamino)-2,2-dimetil-propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



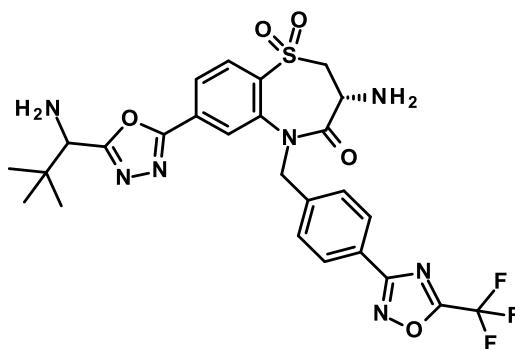
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[[[2-(ter-butoxycarbonilamino)-3,3-dimetil-butanoil]amino]carbamoil]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (630 mg, 0,8 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5a** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (800 mg, 1,03 mmol, 123 % de rendimiento). MS (ESI): 774,4 [M+H]⁺.

Etapas c) *N*-[(3R)-7-[5-[1-(ter-butoxycarbonilamino)-2,2-dimetil-propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-[1-(ter-butoxycarbonilamino)-2,2-dimetil-propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (750 mg, 0,97 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color amarillo (500 mg, 0,62 mmol, 64 % de rendimiento). MS (ESI): 828,3 [M+H]⁺.

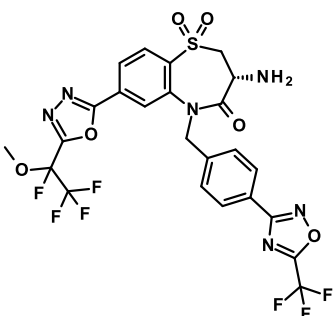
Etapas d) (3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-2,2-dimetil-propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título forma N-[(3R)-7-[5-[1-(ter-butoxycarbonylamino)-2,2-dimetil-propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (150 mg, 0,19 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11c** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (111,7 mg, 0,16 mmol, 86 % de rendimiento). MS (ESI): 606,0 [M+H]⁺.

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 34, usando el bloque de construcción de ácido carboxílico apropiado.

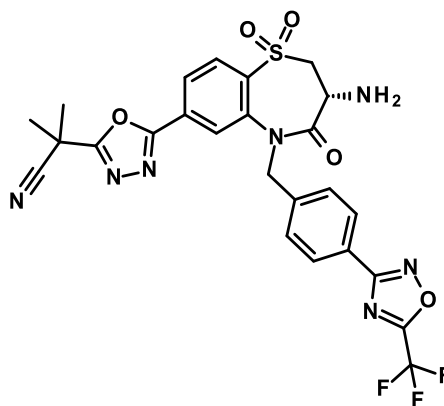
Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
35		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]propanonitrilo	ácido 2-cianopropanoico (CAS 632-07-5)	573,9 [M+H] ⁺
36		(3R)-3-amino-7-[5-(2-ciclopropiltetrahidrofurán-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo	ácido 2-ciclopropiloxo-lano-2-carboxílico (CAS 1936371-80-0)	631,3 [M+H] ⁺

		dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (*)		
37		(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	ácido 2,3,3,3-tetrafluoro-2-metoxipropoico (CAS 10186-64-8)	651,3 [M+H] ⁺

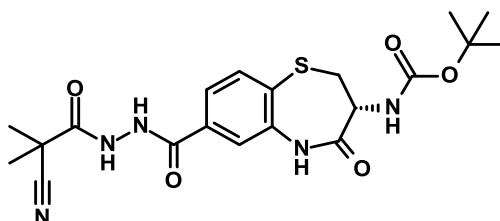
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 38

2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

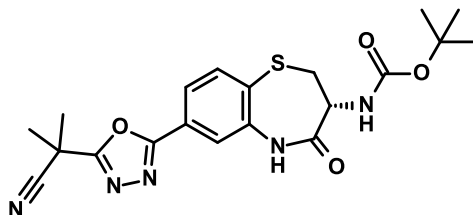


Etapas a) *N*-[(3R)-7-[[[(2-ciano-2-metil-propanoil)amino]carbamoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



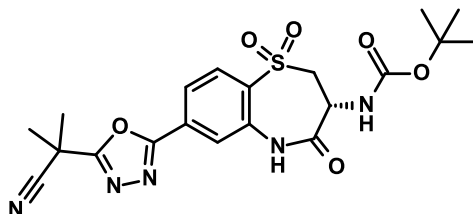
Se preparó el compuesto del título N-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (100 mg, 0,270 mmol, 1,0 eq, ejemplo 19, etapa b) y ácido 2-ciano-2-metilpropiónico (36,59 mg, 0,323 mmol, 1,2 eq, CAS 22426-30-8) de forma análoga al procedimiento general **4a** y se obtuvo como sólido de color blanco (114,5 mg, 95 %). MS (ESI): 446,2 [M-H]

Etapa b) *N-[(3R)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



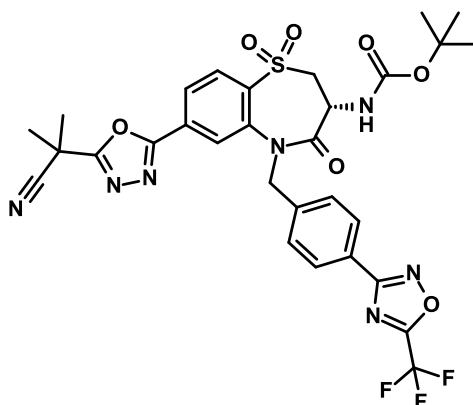
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[(2-ciano-2-metilpropanoil)amino]carbamoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (114,5 mg, 0,256 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5b** y se obtuvo como sólido de color blanco (83,3 mg, 76 %). MS (ESI): 374,1 [M-isobuteno+H]⁺.

Etapa c) *N-[(3R)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



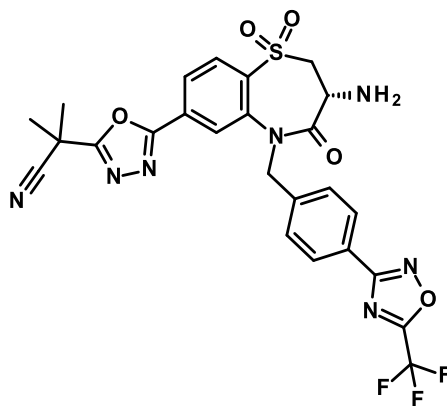
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (83,3 mg, 0,194 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (72,7 mg, 81 %). MS (ESI): 406,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa d) *N-[(3R)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



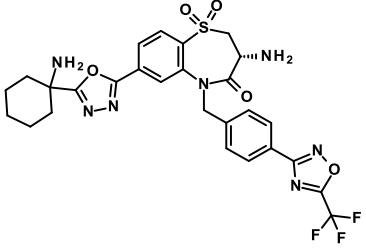
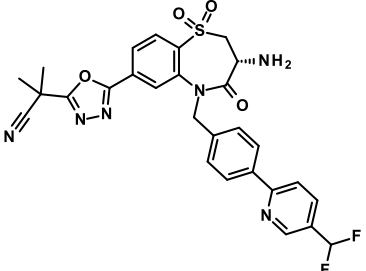
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (36 mg, 0,078 mmol, 1,0) y 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (35,9 mg, 0,117 mmol, 1,5 eq, CAS 2093101-98-3) de manera análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (33 mg, 62 %). MS (ESI): 632,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapas e) 2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metilpropanonitrilo



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (33 mg, 0,048 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido blancuzco, como sal de clorhidrato (29,5 mg, 99 %). MS (ESI): 632,4 [M+H]⁺

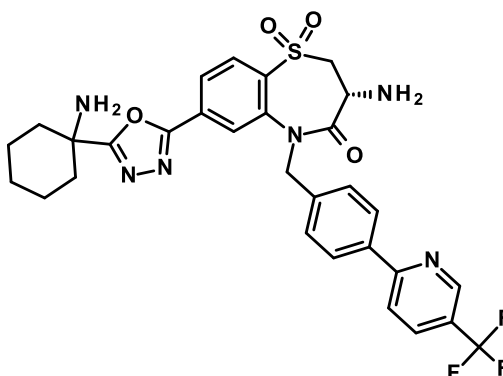
Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 38, usando el bloque de construcción adecuado de ácido carboxílico y/o bromuro de bencilo en la etapa de síntesis indicada.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
39		(3R)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	ácido 1-(ter-butoxicarbonilamino)-1-ciclohexanocarboxílico (CAS 115951-16-1, etapa a)	618,3 [M+H] ⁺
40		2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[5-(difluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metilpropanonitrilo (*)	Intermediario 11 (etapa d)	579,3 [M+H] ⁺

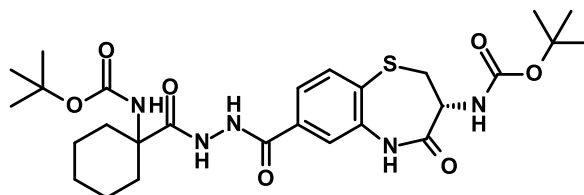
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 41

(3R)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

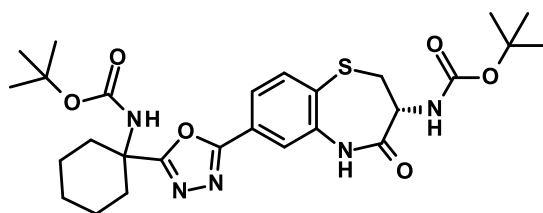


Etapa a) *N*-[(3*R*)-7-[[[1-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarbonil]amino]carbamoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



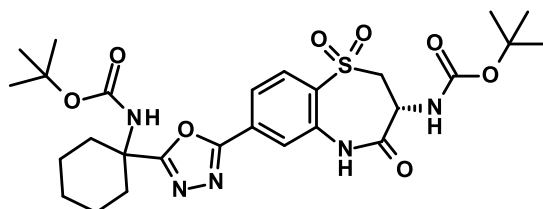
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (150 mg, 0,425 mmol, 1,0 eq, ejemplo 19, etapa b) y ácido 1-(*ter*-butoxicarbonilamino)-1-ciclohexanocarboxílico (124,27 mg, 0,51 mmol, 1,2 eq, CAS 115951-16-1) de forma análoga al procedimiento general 4a y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (207,5 mg, 76 %). MS (ESI): 576,3 [M-H]

Etapa b) *N*-[(3*R*)-7-[5-[1-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



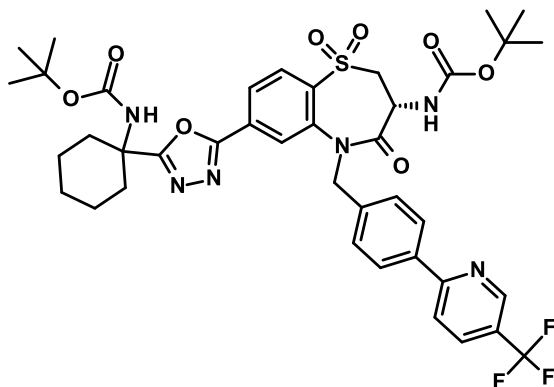
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[[[1-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarbonil]amino]carbamoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (67 mg, 0,095 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5b** y se obtuvo como sólido de color blanco (48 mg, 80 %). MS (ESI): 560,3 [M+H]⁺

Etapa c) *N*-[(3*R*)-7-[5-[1-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1*λ*⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



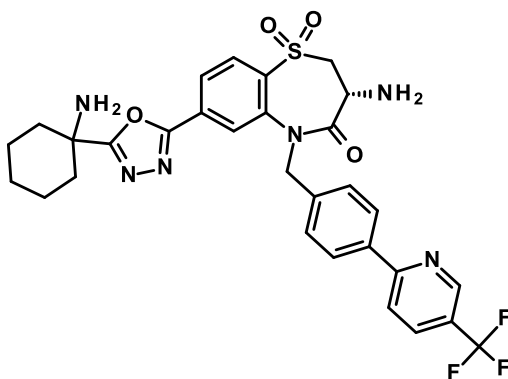
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-[1-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (48 mg, 0,076 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (46 mg, 96 %). MS (ESI): 480,1 [M-2xisobuteno+H]⁺

Etapa d) *N*-[(3*R*)-7-[5-[1-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



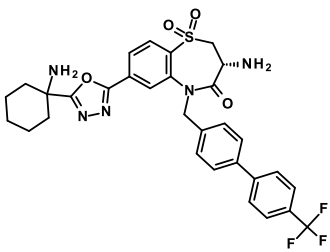
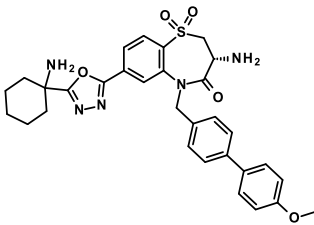
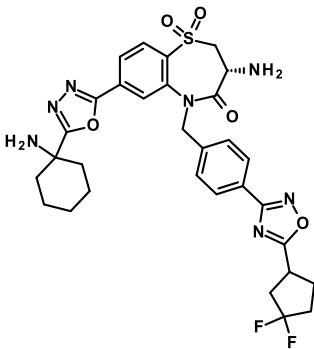
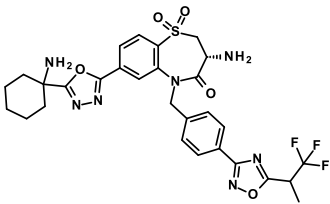
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-[1-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (46 mg, 0,073 mmol, 1,0 eq) y 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)piridina (23,1 mg, 0,073 μ mol, 1,0 eq, CAS 1056641-21-4) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (49 mg, 81 %). MS (ESI): 827,7 [M+H]⁺

Etapa e) (3*R*)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-[1-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (49 mg, 0,059 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido blancuzco, como sal de clorhidrato (42 mg, 101 %). MS (ESI): 627,3 [M+H]⁺

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 41, usando el bloque de construcción adecuado de bromuro de bencilo.

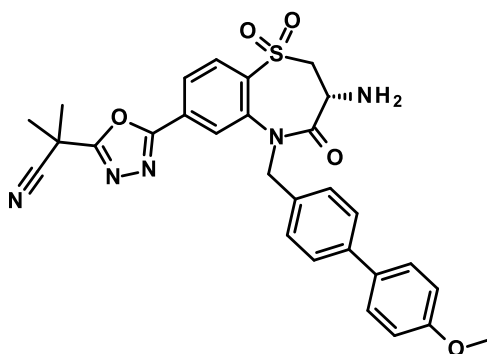
Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
42		(3R)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	4-(bromometil)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (CAS 613241-14-8)	626,3 [M+H] ⁺
43		(3R)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	4-(bromometil)-4'-metoxi-1,1'-bifenilo (CAS 20854-61-9)	588,3 [M+H] ⁺
44		(3R)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(3,3-difluorociclopentil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 12	654,3 [M+H] ⁺
98		(3R)-3-amino-7-[5-(1-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-	Intermediario 49	646,3 [M+H] ⁺

		dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (*)		
--	--	---	--	--

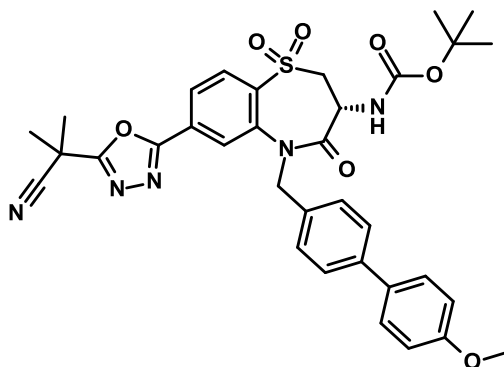
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 45

2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo

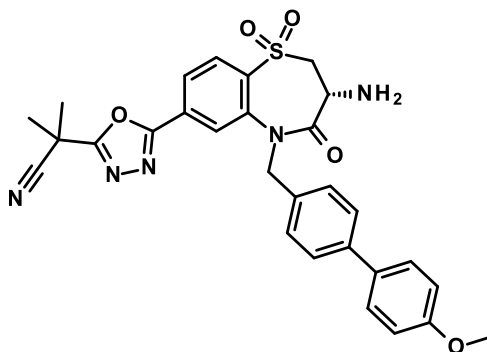


Etapa a) *N*-[(3R)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



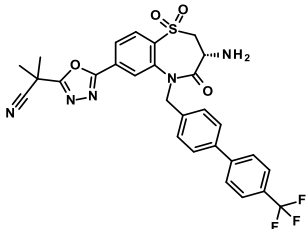
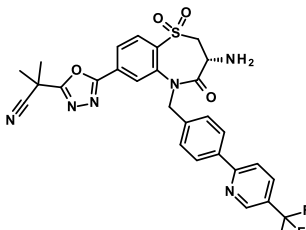
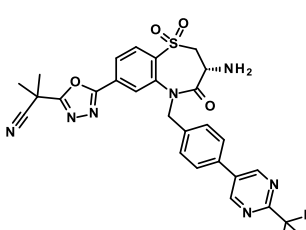
A una solución de *N*-[(3R)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (36 mg, 0,078 mmol, 1,0 eq, ejemplo 38, etapa c) y 4-(clorometil)-4'-metoxi-1,1'-bifenilo (27,2 mg, 0,12 mmol, 1,5 eq, CAS 93258-73-2) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (35,7 mg, 70 %). MS (ESI): 602,2 [M-isobuteno+H]⁺

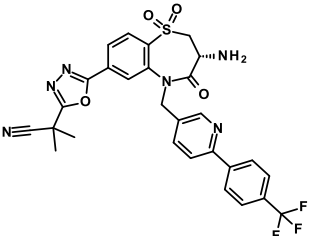
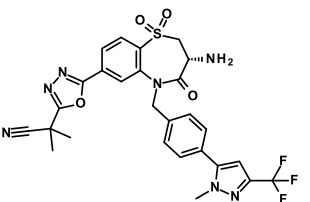
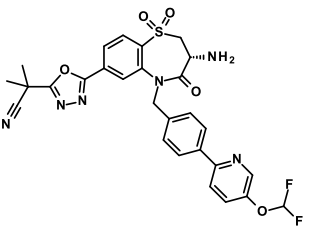
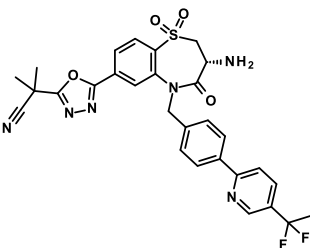
Etapa b) **2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo**

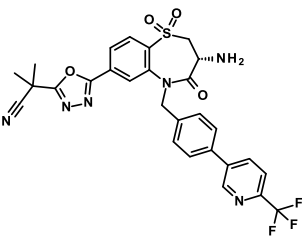
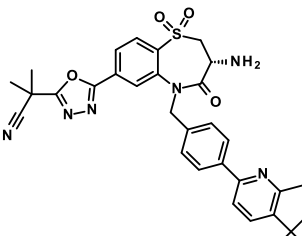
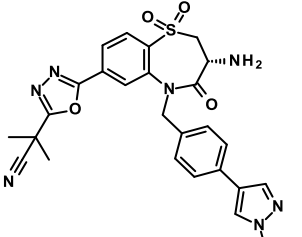
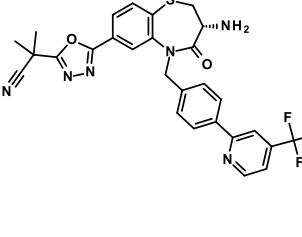


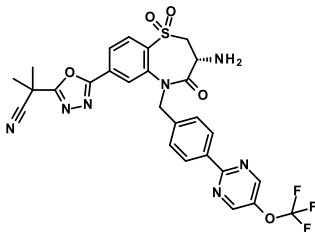
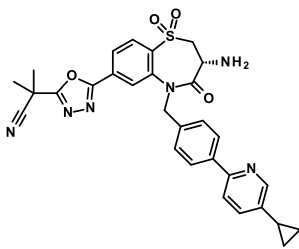
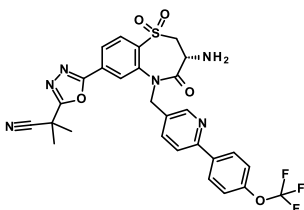
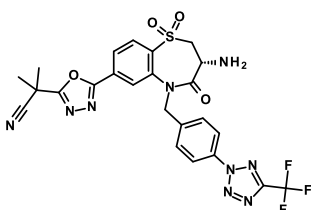
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (35 mg, 0,053 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido blancuzco, como sal de clorhidrato (31 mg, 98 %). MS (ESI): 558,3 [M-isobuteno+H]⁺

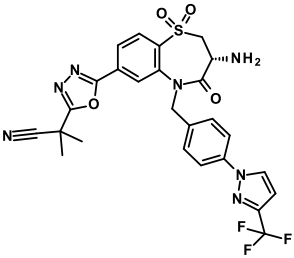
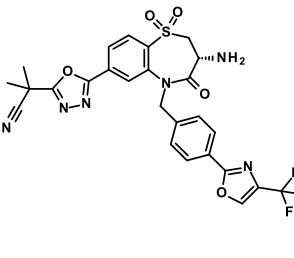
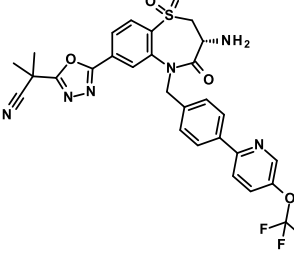
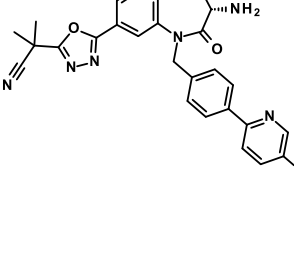
Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 45, usando el bloque de construcción adecuado de bromuro de bencilo.

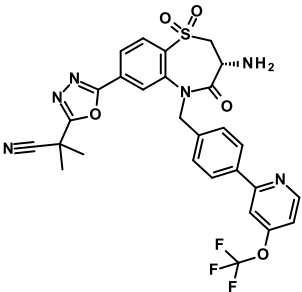
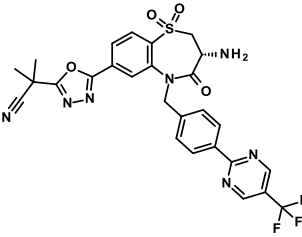
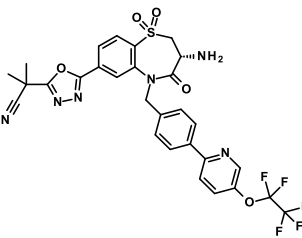
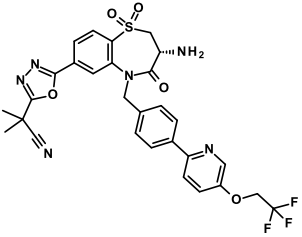
Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
46		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	4-(bromometil)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (CAS 613241-14-8)	596,2 [M+H] ⁺
47		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)piridina (CAS 1056641-21-4)	597,2 [M+H] ⁺
100		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 19	598,3 [M+H] ⁺

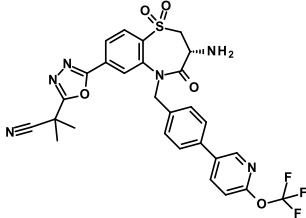
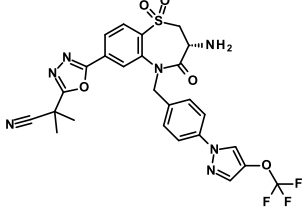
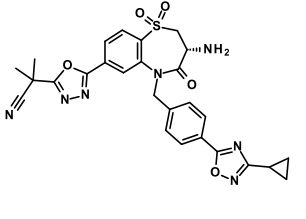
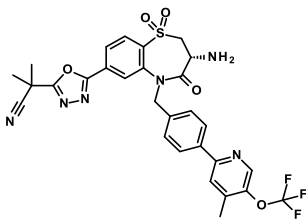
		2-metil-propanonitrilo (*)		
106		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	5-(Clorometil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]piridina (CAS 851507-54-5)	597,2 [M+H] ⁺
107		2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 24	600,2 [M+H] ⁺
108		2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[5-(difluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 25	595,1 [M+H] ⁺
109		2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[5-(1,1-difluoroetil)-2-piridil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-	Intermediario 26	593,3 [M+H] ⁺

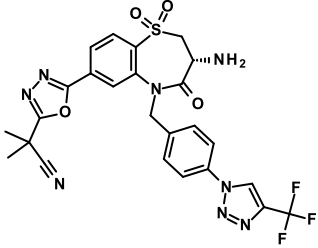
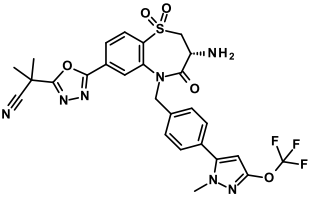
113		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	5-[4-(bromometil)fenil]-2-(trifluorometil)piridina (CAS 960064-88-4)	597,2 [M+H] ⁺
114		2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-[6-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 30	611,1 [M+H] ⁺
115		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[1-(trifluorometil)pirazol-4-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 31	586,3 [M+H] ⁺
116		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 32	597,3 [M+H] ⁺

		2-metil-propanonitrilo (*)		
117		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 33	614,1 [M+H] ⁺
118		2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-2-piridil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 34	569,1 [M+H] ⁺
119		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	5-(Clorometil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridina (CAS 851069-98-2)	613,2 [M+H] ⁺
120		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)tetrazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 35	588,2 [M+H] ⁺

		2-metil-propanonitrilo (*)		
121		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo	1-[4-(Clorometil)fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (CAS 1284983-51-2)	586,3 [M+H] ⁺
123		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)oxazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 37	587,0 [M+H] ⁺
124		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 38	613,3 [M+H] ⁺
125		2-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(5-metoxi-2-piridil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	2-[4-(bromometil)fenil]-5-metoxipiridina (CAS 1160430-89-6)	559,3 [M+H] ⁺

		2-metil-propanonitrilo (*)		
126		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluoromethoxy)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 39	613,2 [M+H] ⁺
127		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)pirimi-din-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 40	598,3 [M+H] ⁺
129		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 42	663,3 [M+H] ⁺
135		2-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 50	627,2 [M+H] ⁺

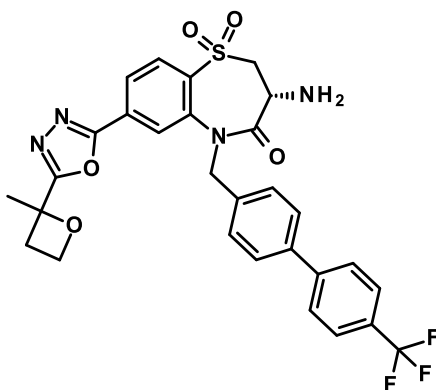
		1,3,4-oxadiazol-2-il]- 2-metil-propanonitrilo (*)		
137		2-[5-[(3R)-3-amino- 1,1,4-trioxo-5-[[4-[6- (trifluorometoxi)-3- piridil]fenil]metil]-2,3- dihidro-1λ ⁶ ,5- benzotiazepin-7-il]- 1,3,4-oxadiazol-2-il]- 2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 52	613,2 [M+H] +
138		2-[5-[(3R)-3-amino- 1,1,4-trioxo-5-[[4-[4- (trifluorometoxi)pira- zol-1-il]fenil]metil]- 2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5- benzotiazepin-7-il]- 1,3,4-oxadiazol-2-il]- 2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 53	602,2 [M+H] +
139		2-[5-[(3R)-3-amino-5- [[4-(3-ciclopropil- 1,2,4-oxadiazol-5- il]fenil]metil]-1,1,4- trioxo-2,3-dihidro- 1λ ⁶ ,5-benzotiazepin- 7-il]-1,3,4-oxadiazol- 2-il]-2-metil- propanonitrilo (*)	Intermediario 5	560,2 [M+H] +
144		2-[5-[(3R)-3-amino-5- [[4-[4-metil-5- (trifluorometoxi)-2- piridil]fenil]metil]- 1,1,4-trioxo-2,3- dihidro-1λ ⁶ ,5-	Intermediario 59	627,2 [M+H] +

		benzotiazepin-7-il]- 1,3,4-oxadiazol-2-il]- 2-metil-propanonitrilo (*)		
145		2-[5-[(3R)-3-amino- 1,1,4-trioxo-5-[[4-[4- (trifluorometil)triazol- 1-il]fenil]metil]-2,3- dihidro-1λ ⁶ ,5- benzotiazepin-7-il]- 1,3,4-oxadiazol-2-il]- 2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 60	587,5 [M+H] +
148		2-[5-[(3R)-3-amino-5- [[4-[2-metil-5- (trifluorometoxi)piraz ol-3-il]fenil]metil]- 1,1,4-trioxo-2,3- dihidro-1λ ⁶ ,5- benzotiazepin-7-il]- 1,3,4-oxadiazol-2-il]- 2-metil-propanonitrilo (*)	Intermediario 63	616,2 [M+H] +

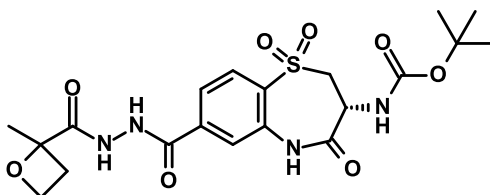
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 48

(3R)-3-amino-7-[5-(2-metiloxetan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

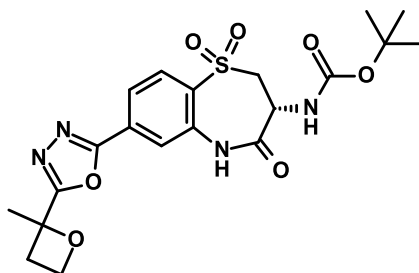


Etapla a) *N*-[(3*R*)-7-[[2-metiloxetano-2-carbonil]amino]carbamoil]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



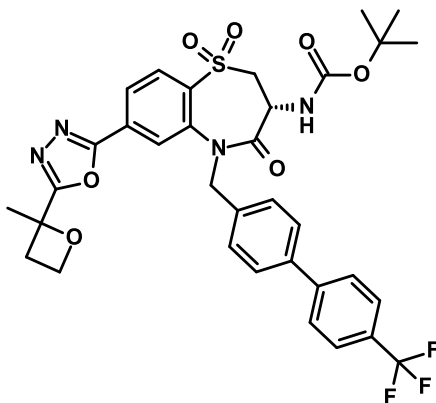
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-(hidrazinocarbonil)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (90 mg, 0,234 mmol, 1,0 eq, ejemplo 32, etapa b) y ácido 2-metil-2-oxetanocarboxílico (32,6 mg, 0,28 mmol, 1,2 eq, CAS 1305207-92-4) de forma análoga al procedimiento general **4a** y se obtuvo como polvo blancuzco (60 mg, 53 %). MS (ESI): 481,2 [M+H]⁺

Etapla b) *N*-[(3*R*)-7-[5-(2-metiloxetan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



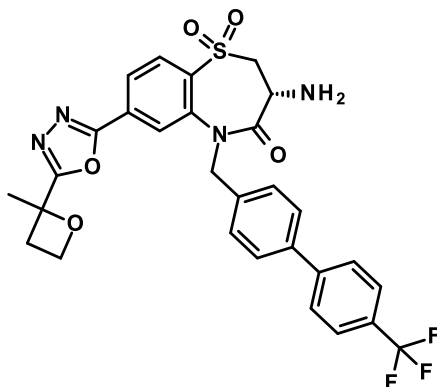
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[[2-metiloxetano-2-carbonil]amino]carbamoil]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (60 mg, 0,106 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5b** y se obtuvo como polvo blanco (25 mg, 43 %). MS (ESI): 463,1 [M+H]⁺

Etapla c) *N*-[(3*R*)-7-[5-(2-metiloxetan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-(2-metiloxetan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (25 mg, 0,054 mmol, 1,0 eq) y 4-(bromometil)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (22 mg, 0,070 μmol, 1,3 eq, CAS 613241-14-8) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como polvo blanco (17 mg, 44 %). MS (ESI): 643,2 [M-isobuteno+H]⁺

Etapas d) (3R)-3-amino-7-[5-(2-metiloxetan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-(2-metiloxetan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (24,8 mg, 0,035 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como polvo blanco (8,5 mg, 40 %). MS (ESI): 599,2 [M+H]⁺

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 48, usando el bloque de construcción adecuado de bromuro de bencilo.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
149		(3R)-3-amino-7-[5-(3-metiloxetan-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona	3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (CAS 2093101-98-3)	591,2 [M+H] ⁺

150		(3R)-3-amino-7-[5-(3-metiloxetan-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona	2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)piridina (CAS 1056641-21-4)	600,3 [M+H] ⁺
-----	--	--	---	-----------------------------

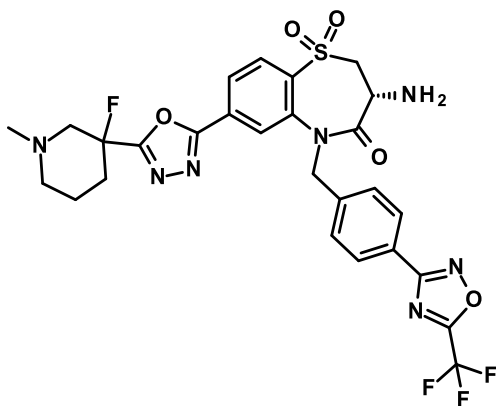
Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 48, usando el bloque de construcción de ácido carboxílico apropiado.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
151		(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3,3,3-trifluoropropoico ácido (CAS 188030-43-5)	626,2 [M+H] ⁺
152		(3R)-3-amino-7-[5-[3-(difluorometil)azetidín-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	ácido 1-[(ter-butoxi)carbonil]-3-(difluorometil)azetidín-3-carboxílico (CAS 1784562-69-1)	678,3 [M+H] ⁺

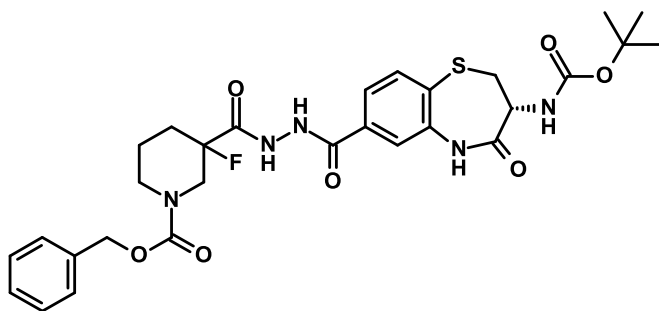
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 49

(3R)-3-amino-7-[5-(3-fluoro-1-metil-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

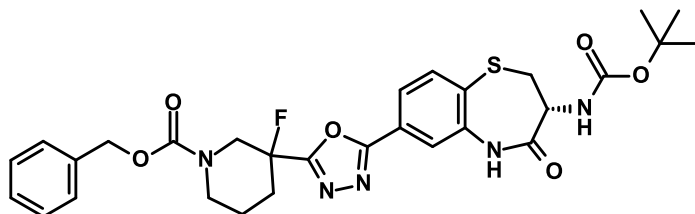


Etap a) 3-[[[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carbonil]amino]carbamoil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de bencilo



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (400 mg, 1,14 mmol, 1,0 eq, ejemplo 19, etapa b) y 1-(fenilmetil) 3-fluoro-1,3-piperidindicarboxilato (351 mg, 1,25 mmol, 1,1 eq, CAS 1363166-38-4) de forma análoga al procedimiento general **4a** y se obtuvo como sólido de color blanco (680 mg, 97 %). MS (ESI): 516,2 [M-Boc+H]⁺

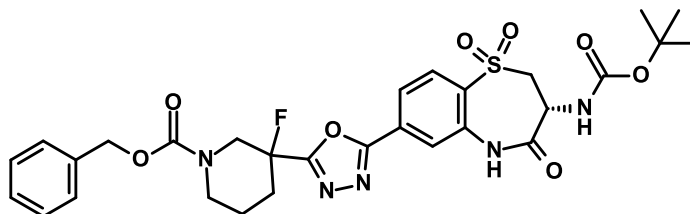
Etap a) 3-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de bencilo



Se preparó el compuesto del título a partir de 3-[[[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carbonil]amino]carbamoil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de bencilo (680 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento

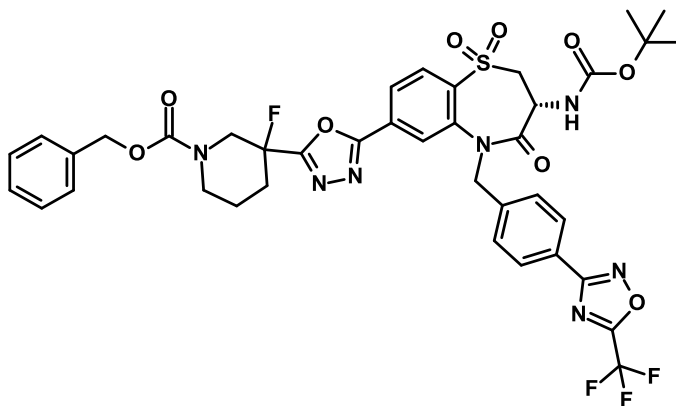
general **5b** y se obtuvo como sólido de color blanco (505 mg, 77 %). MS (ESI): 542,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa c) 3-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de bencilo



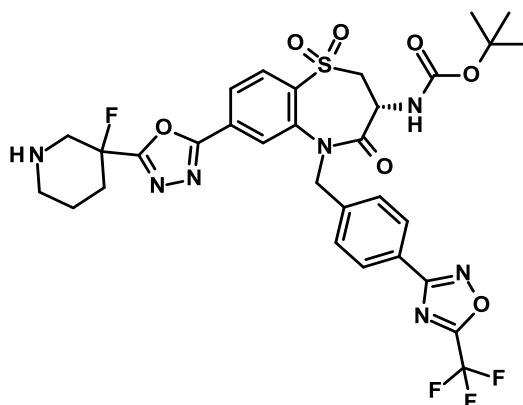
Se preparó el compuesto del título a partir de 3-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de bencilo (180 mg, 0,295 mmol, 1 eq) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (180 mg, 97 %). MS (ESI): 628,4 [M+H]⁺

Etapa d) 3-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de bencilo



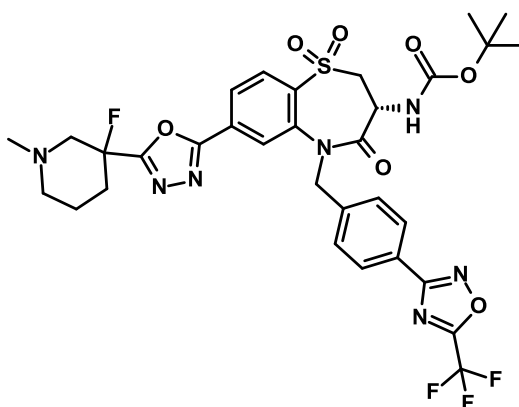
Se preparó el compuesto del título a partir de 3-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de bencilo (80 mg, 0,127 mmol, 1,0 eq) y 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (50,7 mg, 0,165 mmol, 1,3 eq, CAS 2093101-98-3) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (89,6 mg, 81 %). MS (ESI): 800,4 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa e) N-[(3R)-7-[5-(3-fluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



A una solución de 3-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de bencilo (89,6 mg, 0,103 mmol, 1,0 eq) en MeOH (1,7 ml) y THF (0,5 ml) se añadió Pd/C (22 mg) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó en hidrógeno atmósfera durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, lavado con THF y MeOH. El filtrado se concentró para dar N-[(3R)-7-[5-(3-fluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (81,7 mg, 55 %) como sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 722,6 [M+H]⁺

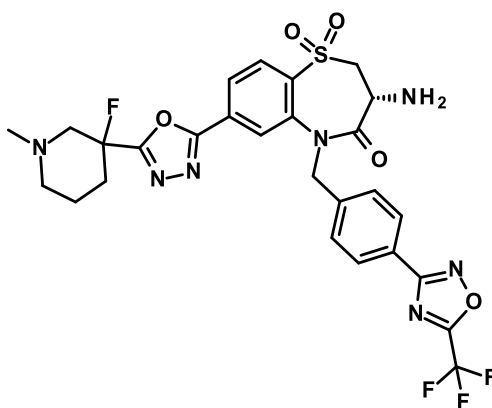
Etapa f) *N-[(3R)-7-[5-(3-fluoro-1-metil-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



A una solución de N-[(3R)-7-[5-(3-fluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (81,7 mg, 0,057 mmol, 1,0 eq) en MeOH (0,57 ml) se añadió formalina (37 % ac., 56 μ l, 0,57 mmol, 10 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg, 0,57 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a TA durante dos horas. La reacción se vertió sobre agua y se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio,

se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (0-100 % EtOAc en heptano) para dar N-[(3R)-7-[5-(3-fluoro-1-metil-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (15,9 mg, 38 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 736,6 [M+H]⁺

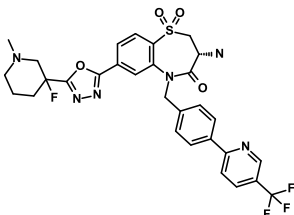
Etapas g) (3R)-3-amino-7-[5-(3-fluoro-1-metil-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-(3-fluoro-1-metil-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (15,9 mg, 0,022 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido blancuzco, como sal de clorhidrato (9,8 mg, 68 %). MS (ESI): 636,3 [M+H]⁺

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 49, usando el bloque de construcción adecuado de bromuro de bencilo.

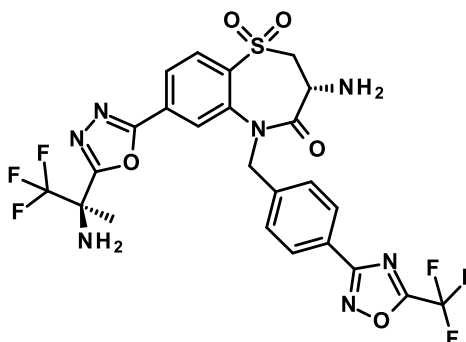
Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
50		(3R)-3-amino-7-[5-(3-fluoro-1-metil-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	4-(Bromometil)-4'-metoxi-1,1'-bifenilo (CAS 20854-61-9)	606,2 [M+H] ⁺

51		(3R)-3-amino-7-[5-(3-fluoro-1-metil-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2-[4-(bromometil)fe-nil]-5-(trifluorometil)piridina (CAS 1056641-21-4)	643,3 [M-H]
----	---	--	--	-------------

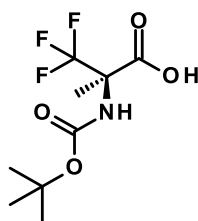
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 52

(3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



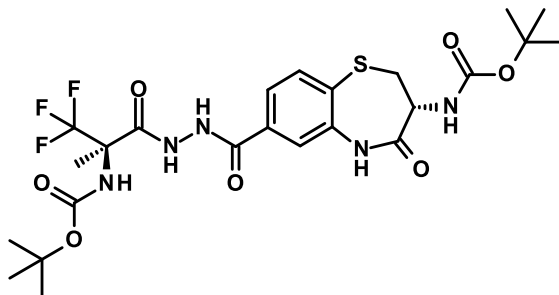
Etapa a) ácido (2R)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoico



A una solución de ácido (2R)-2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoico (1 g, 6,37 mmol, 1,0 eq, CAS 102210-02-6) en THF (20 ml) a TA se añadió DMAP (233 mg, 1,91 mmol, 0,3 eq) y dicarbonato de di-ter-butilo (1,67 g, 7,64 mmol, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La solución resultante se vertió en NaHCO₃ sat. y se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a continuación con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

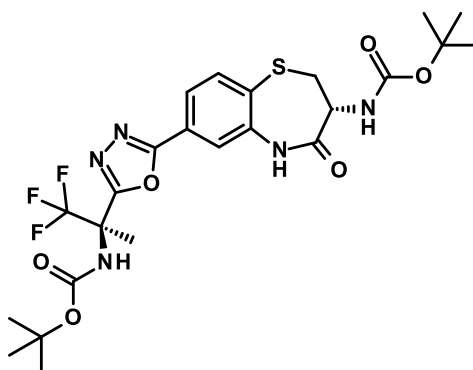
concentraron para dar ácido (2R)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanoico (1,32 g, 81 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 158,0 [M-Boc+H]⁺

Etapa b) *N-[(1R)-1-[[[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carbonil]amino]carbamoil]-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]carbamato de ter-butilo*



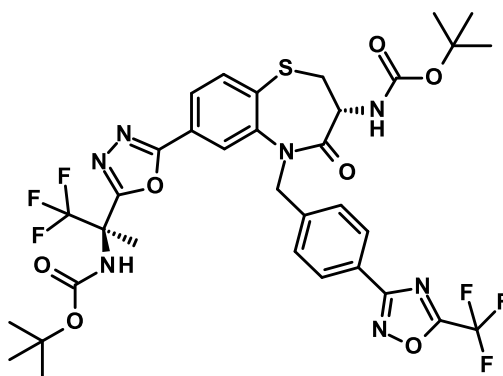
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (180 mg, 0,510 mmol, 1,0 eq) y ácido (2R)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanoico (131,37 mg, 0,510 mmol, 1,0 eq, CAS) de forma análoga al procedimiento general **4b** y se obtuvo como sólido de color blanco (88 mg, 29 %). MS (ESI): 590,3 [M-H]

Etapa c) *N-[(1R)-1-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]carbamato de ter-butilo*



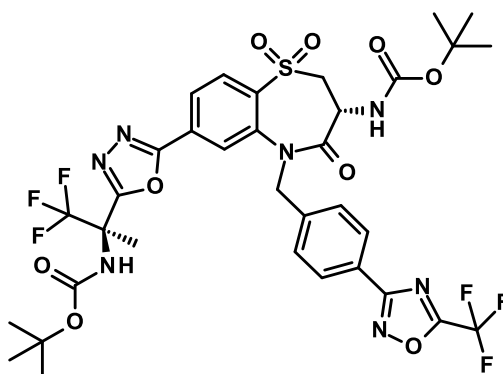
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(1R)-1-[[[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carbonil]amino]carbamoil]-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]carbamato de ter-butilo (750 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **5a** y se obtuvo como sólido de color blanco (82 mg, 46 %). MS (ESI): 572,3 [M-H]

Etapa d) *N-[(1R)-1-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]carbamato de ter-butilo*



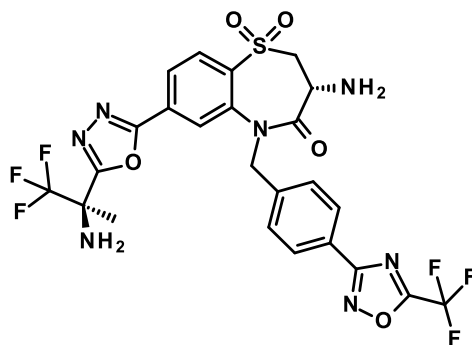
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(1R)-1-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]carbamato de ter-butilo (144 mg, 0,251 mmol, 1,0 eq) y 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (92,5 mg, 0,301 mmol, 1,2 eq, CAS 2093101-98-3) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (153 mg, 76 %). MS (ESI): 688,2 [M-Boc+H]⁺

Etapas e) N-[(3R)-7-[5-[(1R)-1-(ter-butoxicarbonilamino)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(1R)-1-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]carbamato de ter-butilo (153 mg, 191,31 μmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (122 mg, 77 %). MS (ESI): 830,4 [M-H]

Etapas f) (3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-[(1R)-1-(ter-butoxicarbonilamino)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (40 mg, 0,048 mmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido de color blanco, como sal de clorhidrato (31 mg, 97 %). MS (ESI): 632,1 [M+H]⁺

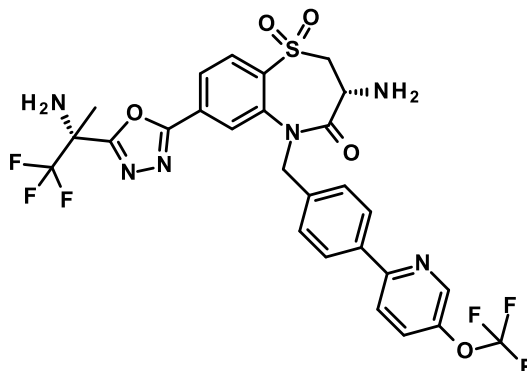
Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 52, usando el bloque de construcción de ácido carboxílico apropiado.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
53		(3R)-3-amino-7-[5-[(1S)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	ácido (2S)-2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoionico (CAS 102210-03-7)	MS (ESI): 632,1 [M+H] ⁺

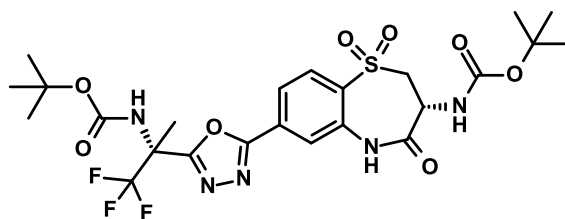
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 153

(3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ °,5-benzotiazepin-4-ona

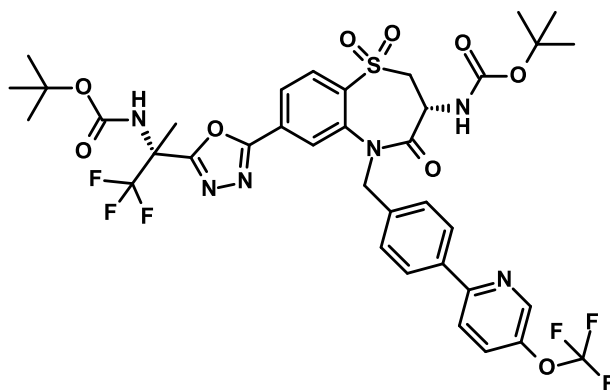


Etapa a) *N*-[(3R)-7-[5-[(1R)-1-(ter-butoxicarbonilamino)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1 λ °,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



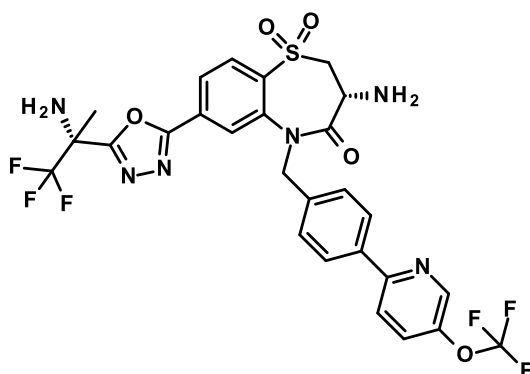
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(1R)-1-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]carbamato de ter-butilo (142 mg, 247,6 μ mol, ejemplo 52, etapa c) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (135 mg, 90 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 604,2 $[M+H]^+$

Etapa b) *N*-[(3R)-7-[5-[(1R)-1-(ter-butoxicarbonilamino)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ °,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-[(1R)-1-(ter-butoxicarbonilamino)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (25 mg, 41,28 μmol, 1,0 eq) y el intermediario 38 (15,1 mg, 45,4 μmol, 1,1 eq) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (32 mg, 91 %). MS (ESI): 857,5 [M+H]⁺

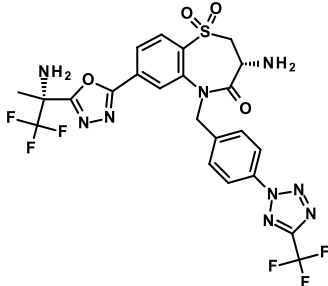
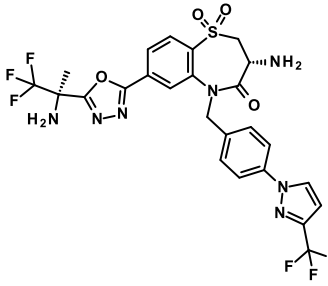
Etapas c) (3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-[(1R)-1-(ter-butoxicarbonilamino)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (32 mg, 37,35 μmol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido de color blanco, como sal de clorhidrato (24 mg, 89 %). MS (ESI): 657,2 [M+H]⁺

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 153, usando el bloque de construcción adecuado de bromuro de bencilo.

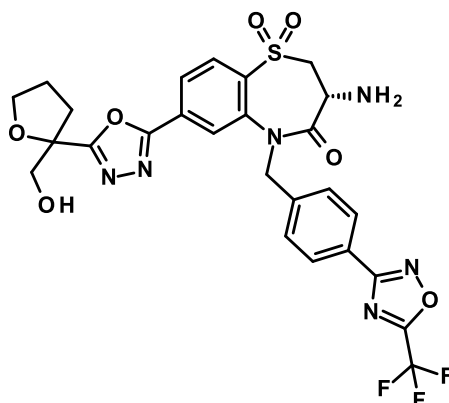
Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
154		(3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-	2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)piridina (CAS 1056641-21-4)	641,3 [M+H] ⁺

		benzotiazepin-4-ona (*)		
156		(3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)tetrazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 35	632,3 [M+H] ⁺
157		(3R)-3-amino-7-[5-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona (*)	1-[4-(Clorometil)fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (CAS 1284983-51-2)	630,2 [M+H] ⁺

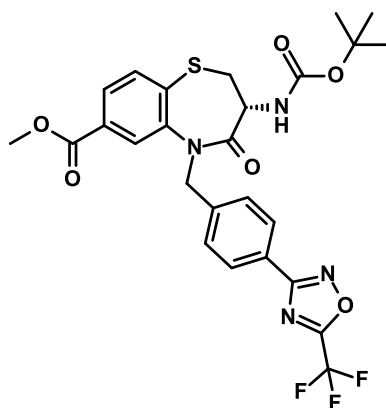
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 54

(3R)-3-amino-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

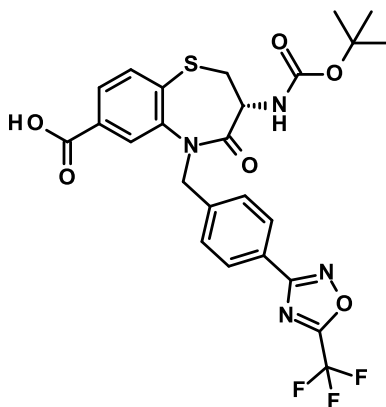


Etapa a) (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo



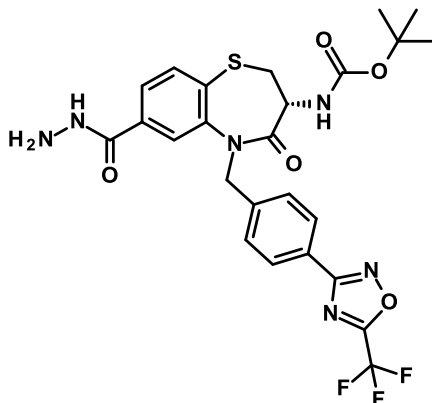
Se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (500 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq) y 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (496 mg, 1,62 mmol, 1,15 eq, CAS 2093101-98-3) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (784 mg, 94 %). MS (ESI): 523,2 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa b) ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico



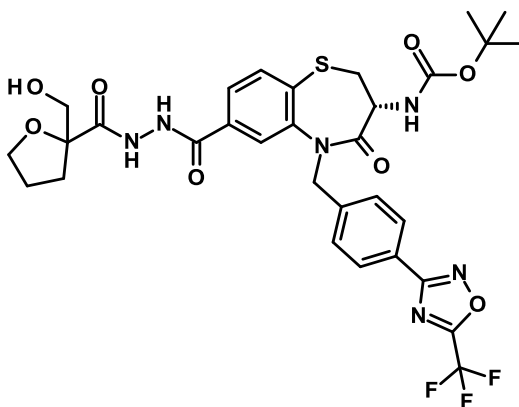
Se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (770 mg, 1,33 mmol) de forma análoga al procedimiento general **2** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (756 mg, 82 %). MS (ESI): 509,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapas c) *N*-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico (750 mg, 1,08 mmol) de forma análoga al procedimiento general **3** y se obtuvo como sólido de color blanco (552 mg, 86 %). MS (ESI): 523,1 [M-isobuteno+H]⁺

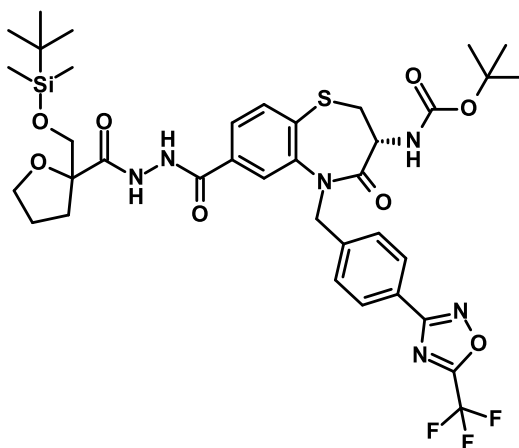
Etapas d) *N*-[(3R)-7-[[[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]carbamoil]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (100 mg, 0,168 mmol, 1,0 eq) y ácido 2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carboxílico (49 mg, 0,335 mmol, 2,0 eq, CAS 442877-01-2) de forma análoga al

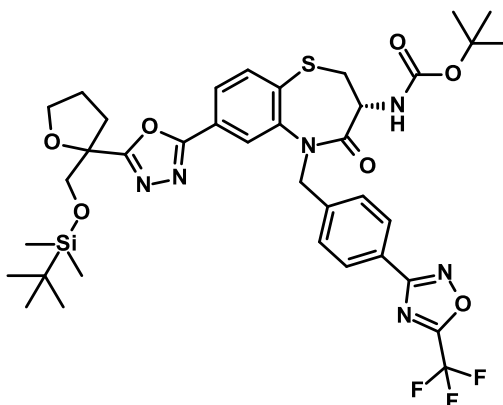
procedimiento general **4a** y se obtuvo como sólido de color blanco (97 mg, 60 %). MS (ESI): 607,1 [M-Boc+H]⁺

Etapa e) *N*-[(3*R*)-7-[[[2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]carbamoil]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



A una solución de *N*-[(3*R*)-7-[[[2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]carbamoil]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (97 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) en DCM (1 ml) se añadió TBDMS-Cl (22,65 mg, 0,15 mmol, 1,5 eq) e imidazol (17,05 mg, 0,25 mmol, 2,5 eq) a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró directamente y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (0-60 % EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como sólido de color blanco (66 mg, 80 %). MS (ESI): 765,3 [M-isobuteno+H]⁺

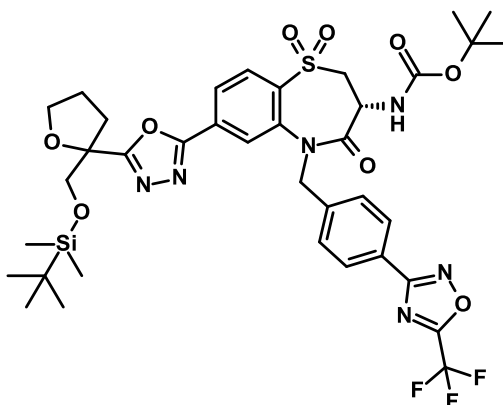
Etapa f) *N*-[(3*R*)-7-[5-[2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[[[2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]carbamoil]-4-oxo-5-[[4-[5-

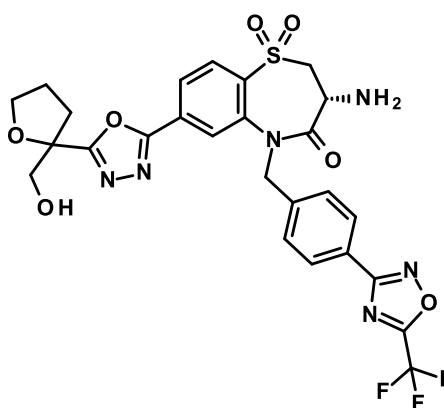
(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (66 mg, 0,08 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5b** y se obtuvo como sólido incoloro (41 mg, 61 %). MS (ESI): 803,5 [M+H]⁺

Etapas g) *N*-[(3*R*)-7-[5-[2-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-[2-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (41 mg, 0,049 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (40 mg, 98 %). MS (ESI): 835,3 [M+H]⁺

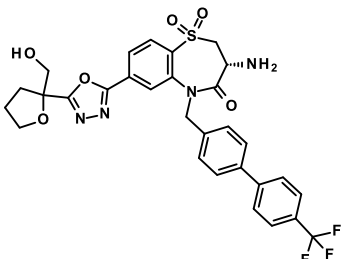
Etapas h) (3*R*)-3-amino-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-[2-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (40 mg, 0,048 mmol) de forma análoga al procedimiento general

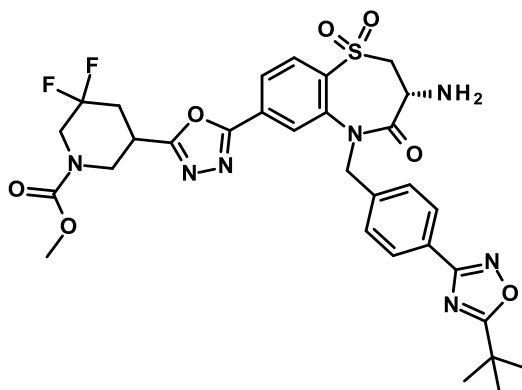
11a y se obtuvo como sólido de color blanco, como sal de clorhidrato (18 mg, 57 %). MS (ESI): 621,1 [M+H]⁺

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 54, usando el bloque de construcción adecuado de bromuro de bencilo.

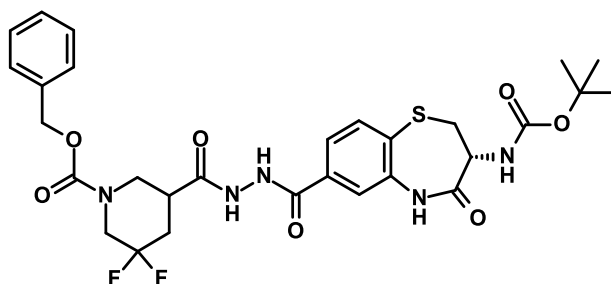
Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
55		(3R)-3-amino-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona	4-(bromometil)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (CAS 613241-14-8)	629,3 [M+H] ⁺

Ejemplo 56

3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de metilo

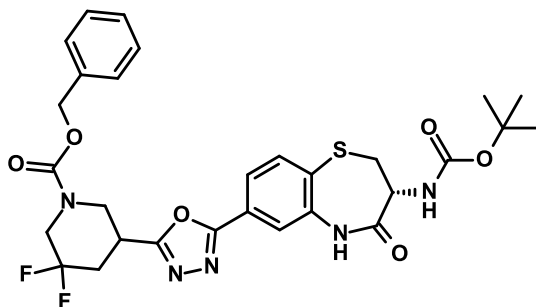


Etap a) 3,3-difluoro-5-[[[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-carbonil]amino]carbamoil]piperidin-1-carboxilato de bencilo



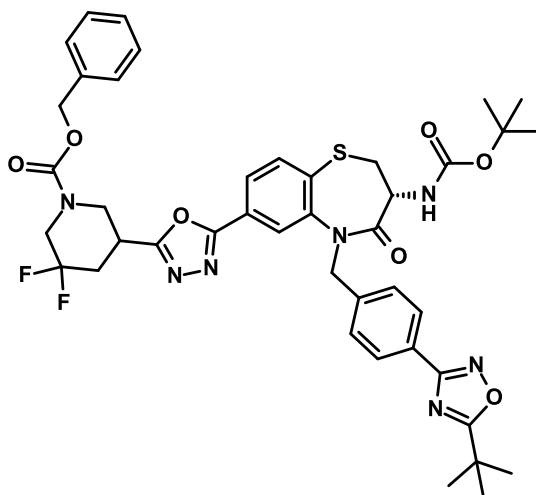
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (980 mg, 3,27 mmol, ejemplo 19, etapa b) y ácido 5,5-difluoro-1-[(E)-2-vinilbut-2-enoxi]carbonil-piperidin-3-carboxílico (980 mg, 3,3 mmol, 1,2 eq. CAS 1356338-81-2) de forma análoga al procedimiento general **4b** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (1,08 g, 63 % de rendimiento. MS (ESI): 534,1 [M+H-isobuteno]⁺

Etapa b) 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



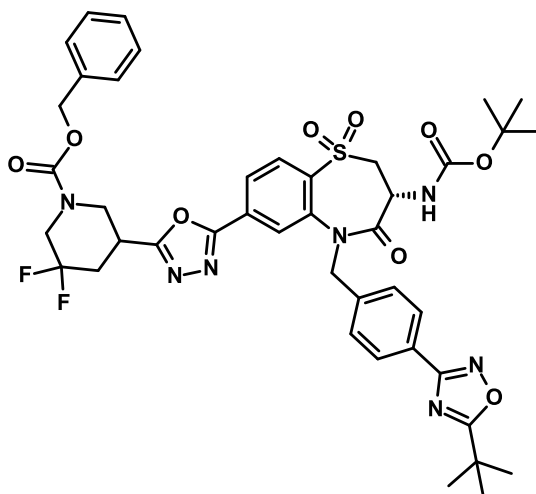
Se preparó el compuesto del título a partir de 3,3-difluoro-5-[[[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-carbonil]amino]carbamoil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (1060 mg, 1,67 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5a** y se obtuvo como espuma de color amarillo claro (721 mg, 70 % de rendimiento). MS (ESI): 560,1 [M+H-isobuteno]⁺

Etapa c) 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



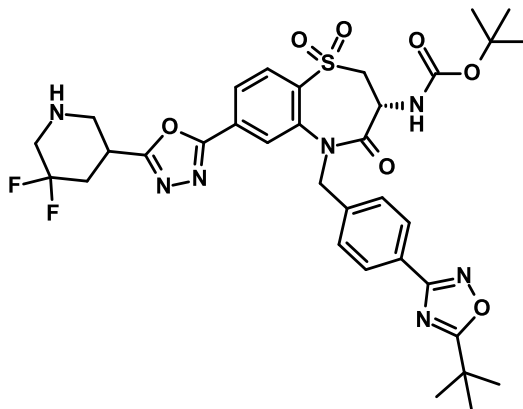
Se preparó el compuesto del título a partir de 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (615 mg, 0,6 mmol, 1,0 eq.) y el intermediario 13 (184,6 mg, 0,6 mmol, 1,1 eq.) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como espuma de color amarillo claro (721 mg, 70 % de rendimiento). MS (ESI): 830,3 [M+H]⁺

Etapa d) 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



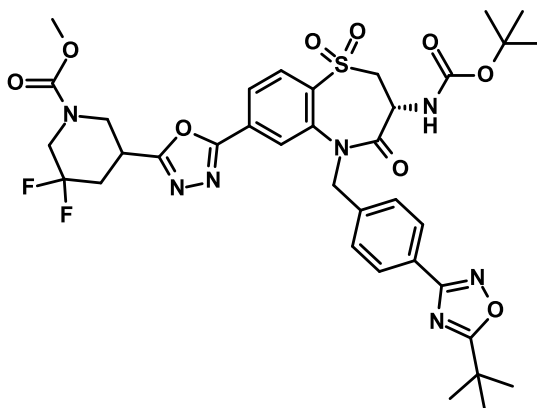
Se preparó el compuesto del título a partir de 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (363 mg, 0,4 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (374 mg, 0,43 mmol, 99 % de rendimiento). MS (ESI): 762,2 [M+H-isobuteno]⁺

Etapa e) *N*-[(3*R*)-5-[[4-(5-*ter*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[5-(5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



A una solución de 3,3-difluoro-5-[5-[(3*R*)-3-(*ter*-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(5-*ter*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (324 mg, 0,4 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 ml) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó en hidrógeno atmósfera durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, lavado con MeOH. El filtrado se concentró para dar *N*-[(3*R*)-5-[[4-(5-*ter*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[5-(5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (244 mg, 0,34 mmol, 89 % de rendimiento) como espuma de color amarillo. MS (ESI): 728,2 [M+H]⁺

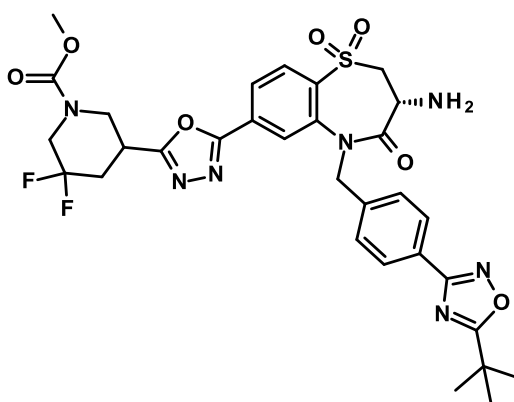
Etapa f) 3,3-difluoro-5-[5-[(3*R*)-3-(*ter*-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(5-*ter*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de metilo



A una solución de *N*-[(3*R*)-5-[[4-(5-*ter*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[5-(5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (122 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,0876 ml,

0,5 mmol, 3,0 eq) en DCM (3,0 ml) se añadió metil carbonato de metoxycarbonilo (0,02 ml, 0,17 mmol, 1,0 eq. CAS 4525-33-1) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante prep-HPLC (Neutral), el eluyente se concentró al vacío para eliminar parte del acetonitrilo, a continuación se secó mediante liofilización para dar el compuesto del título deseado (70 mg, 0,09 mmol, 53 % de rendimiento) como sólido de color blanco. MS (ESI): 786,2 [M+H]⁺

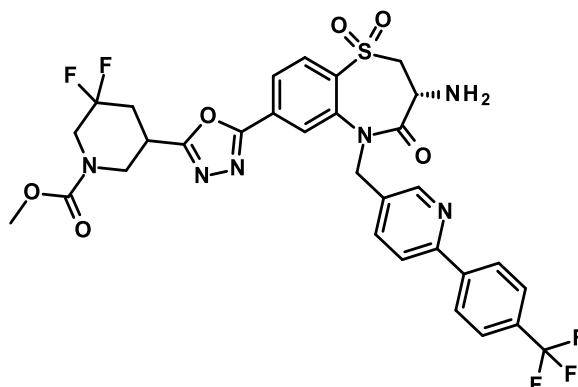
Etapa g) 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de metilo



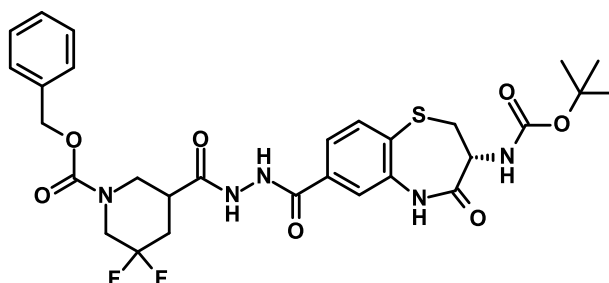
Se preparó el compuesto del título a partir de 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de metilo (60 mg, 0,1 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11c** y se obtuvo como un sólido de color blanco, como sal de clorhidrato (42,3 mg, 0,06 mmol, 75 % de rendimiento). MS (ESI): 686,3 [M+H]⁺

Ejemplo 57

3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de metilo

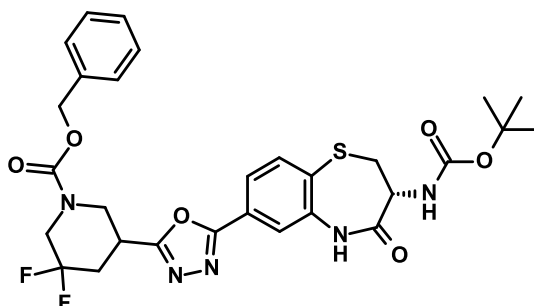


Etapa a) 3,3-difluoro-5-[[[(3R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-carbonil]amino]carbamoil]piperidin-1-carboxilato de bencilo



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (980 mg, 3,27 mmol, ejemplo 19, etapa b) y ácido 5,5-difluoro-1-[(E)-2-vinilbut-2-enoxi]carbonil-piperidin-3-carboxílico (980 mg, 3,3 mmol, 1,2 eq. CAS 1356338-81-2) de forma análoga al procedimiento general **4b** y se obtuvo como espuma de color amarillo claro (1,08 g, 63 % de rendimiento) MS (ESI): 534,1 [M+H-isobuteno]⁺

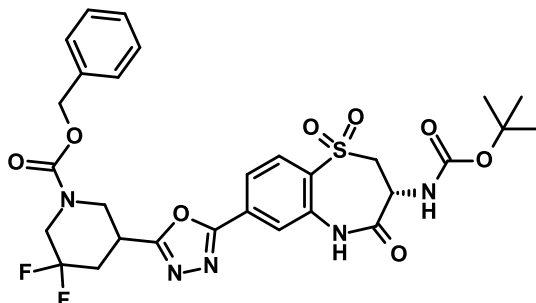
Etapa b) 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



Se preparó el compuesto del título a partir de 3,3-difluoro-5-[[[(3R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-carbonil]amino]carbamoil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (1060 mg, 1,67 mmol) de forma

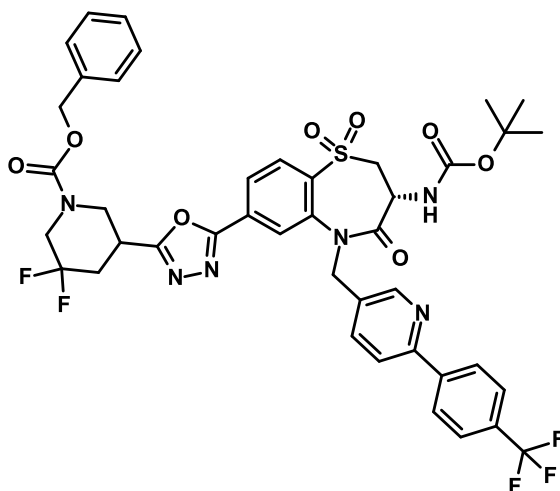
análoga al procedimiento general **5a** y se obtuvo como espuma de color amarillo claro (721 mg, 70 % de rendimiento). MS (ESI): 560,1 [M+H-isobuteno]⁺

Etapa c) 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



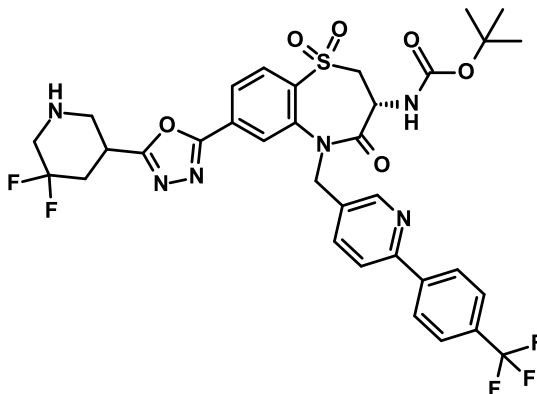
Se preparó el compuesto del título a partir de 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 0,49 mmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (320 mg, 0,49 mmol, 92 % de rendimiento). MS (ESI): 592,1 [M+H-isobuteno]⁺

Etapa d) 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



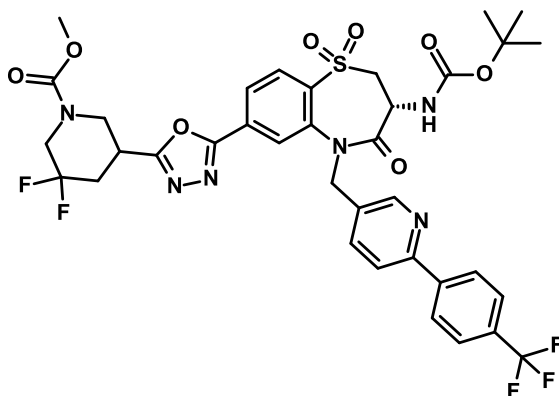
Se preparó el compuesto del título a partir de 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 0,46 mmol, 1,0 eq) y clorhidrato de 5-(clorometil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]piridina (185,6 mg, 0,6 mmol, 1,3 eq. CAS 851507-54-5) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como aceite de color amarillo claro (570 mg, 106 % de rendimiento). MS (ESI): 883,2 [M+H]⁺

Etapa e) *N*-[(3*R*)-7-[5-(5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



A una solución de 3,3-difluoro-5-[5-[(3*R*)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (50 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C (50 mg) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó en hidrógeno atmósfera durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, lavado con MeOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (30 mg, 0,04 mmol, 47 % de rendimiento). MS (ESI): 749,3 [M+H]⁺

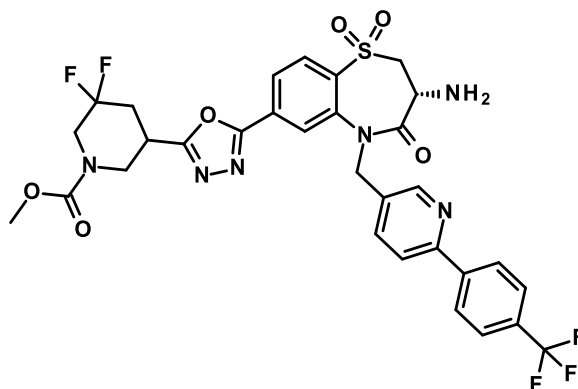
Etapa f) 3,3-difluoro-5-[5-[(3*R*)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de metilo



A una solución de *N*-[(3*R*)-7-[5-(5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (45 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,18 mmol, 3,0 eq.) en DCM (2,0 ml) se añadió metil carbonato de metoxycarbonilo (16,12 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq. CAS 4525-33-1) a 0 °C durante 30 min. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 12 horas a TA. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y las capas

se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo remanente se purificó mediante prep-HPLC (Neutural). Después de secar mediante liofilización, el compuesto del título se obtuvo como aceite de color amarillo claro (30 mg, 0,04 mmol, 56 % de rendimiento). MS (ESI): 807,3 [M+H]⁺

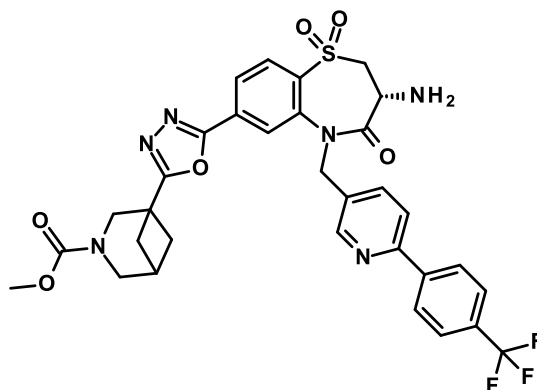
Etapas g) 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de metilo



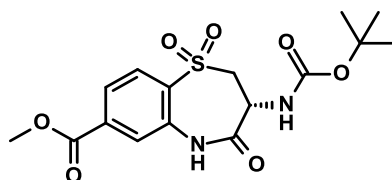
Se preparó el compuesto del título a partir de 3,3-difluoro-5-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de metilo (14 mg, 0,02 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11c** y se obtuvo como un sólido de color blanco, como sal de clorhidrato (9,2 mg, 0,01 mmol, 70 % de rendimiento). MS (ESI): 707,2 [M+H]⁺

Ejemplo 58

1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo

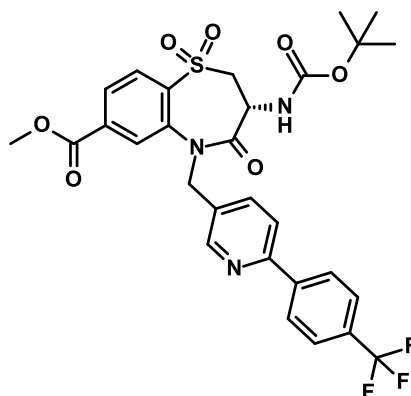


Etapa a) *(3R)*-3-(ter-butoxycarbonilamino)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo



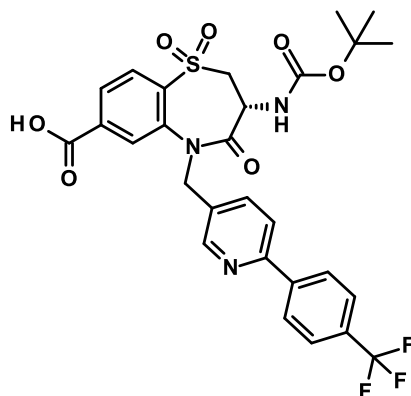
Se preparó el compuesto del título a partir de *(3R)*-3-(ter-butoxycarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (1000 mg, 2,84 mmol, CAS 2089150-62-7) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (900 mg, 2,34 mmol, 78 % de rendimiento). MS (ESI): 285,1 [M+H-Boc]⁺

Etapa b) *(3R)*-3-(ter-butoxycarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo



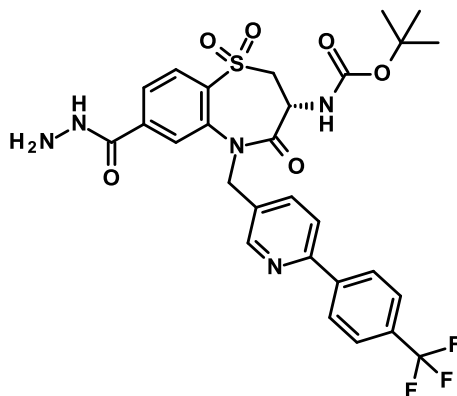
Se preparó el compuesto del título a partir de *(3R)*-3-(ter-butoxycarbonilamino)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (250 mg, 0,65 mmol) y 5-(clorometil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]piridina (260,5 mg, 0,85 mmol, 1,3 eq. CAS 851507-54-5) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (480 mg, 0,77 mmol, 83 % de rendimiento). MS (ESI): 620,3 [M+H]⁺.

Etapa c) ácido *(3R)*-3-(ter-butoxycarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-carboxílico



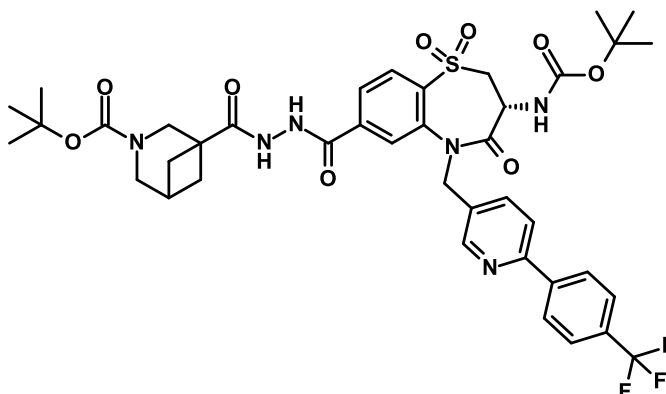
Se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-(ter-butoxycarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (430 mg, 0,69 mmol) de forma análoga al procedimiento general **2** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (450 mg, 0,74 mmol, 94 % de rendimiento). MS (ESI): 606,3 [M+H]⁺.

Etapas d) *N*-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



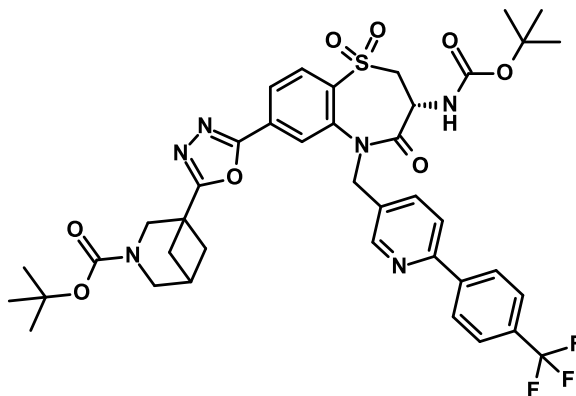
Se preparó el compuesto del título a partir del ácido (3R)-3-(ter-butoxycarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-carboxílico (560 mg, 0,9 mmol) de forma análoga al procedimiento general **3** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (310 mg, 0,5 mmol, 54 % de rendimiento). MS (ESI): 620,3 [M+H]⁺.

Etapas e) 1-[[[(3R)-3-(ter-butoxycarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-carbonil]amino]carbamoil]-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de ter-butilo



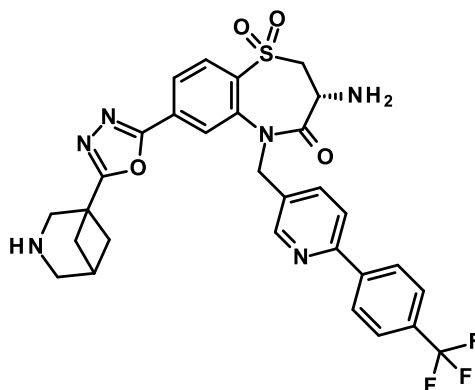
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (150 mg, 0,24 mmol) y ácido 3-ter-butoxicarbonil-3-azabicclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (75,9 mg, 0,31 mmol, 1,3 eq. CAS 1000931-22-5) de forma análoga al procedimiento general **4a** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (310 mg, 0,39 mmol, 74 % de rendimiento). MS (ESI): 843,4 [M+H]⁺.

Etapas f) 1-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de ter-butilo



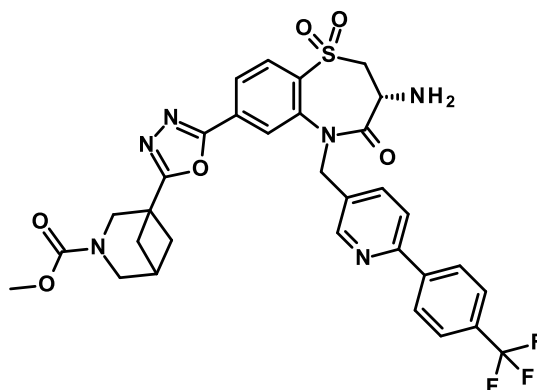
Se preparó el compuesto del título a partir de 1-[[[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-carbonil]amino]carbamoil]-3-azabicclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de ter-butilo (330 mg, 0,37 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5a** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (150 mg, 0,18 mmol, 46 % de rendimiento). MS (ESI): 825,1 [M+H]⁺.

Etapas g) (3R)-3-amino-7-[5-(3-azabicclo[3.1.1]heptan-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona



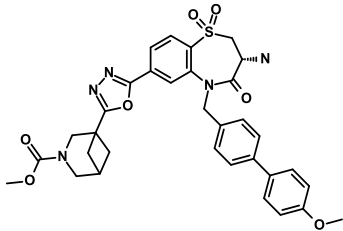
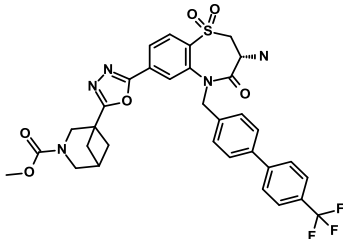
Se preparó el compuesto del título a partir de 1-[5-[(3R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabíciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de ter-butilo (145 mg, 0,18 mmol)) de forma análoga al procedimiento general **11c** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (70 mg, 0,1 mmol, 54 % de rendimiento). MS (ESI): 625,3 [M+H]⁺.

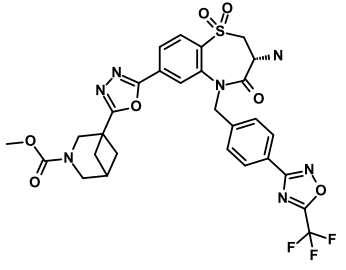
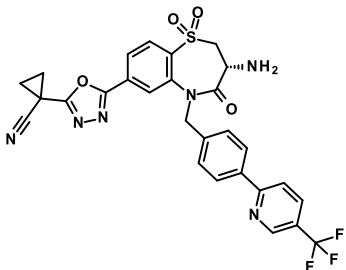
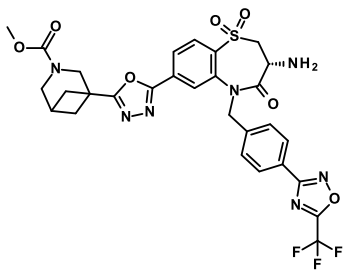
Etapas h) 1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabíciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo

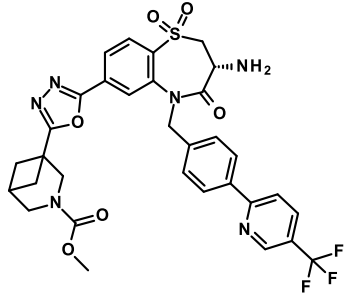


A una solución de (3R)-3-amino-7-[5-(3-azabíciclo[3.1.1]heptan-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (60,0 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq) y N,N-diisopropiletilamina (42,26 mg, 0,33 mmol, 4,0 eq) en DMF (1 ml) se añadió dicarbonato de dimetilo (11 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq) a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se añadió EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo remanente se purificó mediante prep-HPLC (HCl) para dar el compuesto del título como sólido de color blanco, como sal de clorhidrato (36,5 mg, 0,05 mmol, 60 % de rendimiento). MS (ESI): 683,3 [M+H]⁺

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 58, usando el bloque de construcción adecuado de ácido carboxílico y haluro de bencilo con el procedimiento general indicado.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción y etapa de síntesis	MS, ESI: m/z
59		1-[5-[(3R)-3-amino-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo	4-(bromometil)-4'-metoxi-1,1'-bifenilo (CAS 20854-61-9)	644,2 [M+H] ⁺
60		1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-(4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo	4-(Bromometil)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (CAS 613241-14-8)	682,2 [M+H] ⁺

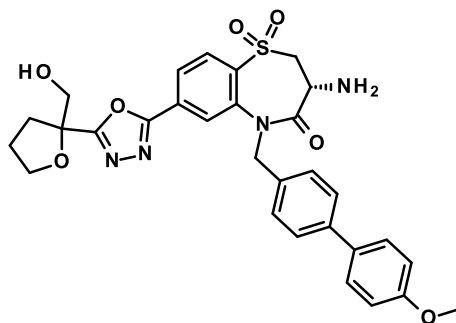
61		1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo	3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (CAS 2093101-98-3)	674,1 [M+H] ⁺
62		1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropanocarboxilato de metilo (*)	Etapla a – f: 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)piridina (CAS 1056641-21-4, etapa b); ácido 1-cianociclopropanocarboxílico (CAS 6914-79-0, etapa e)	595,0 [M+H] ⁺
158		1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicyclo[3.1.1]	3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (CAS 2093101-98-3)	674,4 [M+H] ⁺

		heptano-3-carboxilato de metilo		
159		1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo	2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)piridina (CAS 1056641-21-4)	683,3 [M+H] ⁺

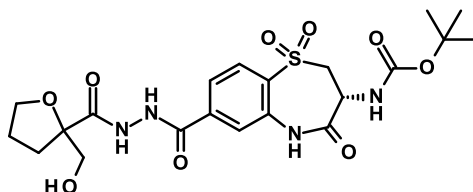
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 63

(3R)-3-amino-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



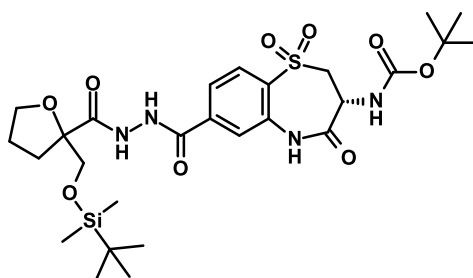
Etapas a) *N*-[(3R)-7-[[[2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]carbamoil]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **4a** a partir de ácido (3R)-3-(*ter*-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-

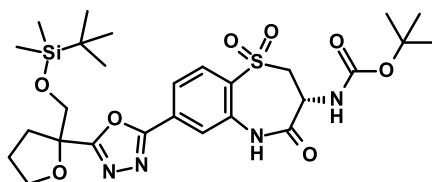
7-carboxílico (ejemplo 32, etapa a) (260 mg, 676,4 μmol , 1,0 eq) y ácido 2-metiloltetrahidrofuran-2-carboxílico (CAS:61449-65-8) y se obtuvo como sólido de color blanco (280 mg, 53 % de rendimiento). MS (ESI): 413,1 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

Etapa b) *N*-[(3*R*)-7-[[[2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]carbamoil]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



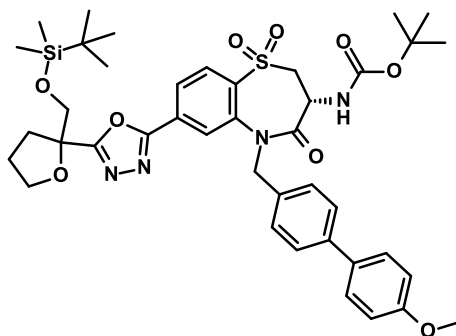
N-[(3*R*)-7-[[[2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]carbamoil]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (280 mg, 546,31 μmol , 1,0 eq) se agitó con TBDMS-Cl (123,51 mg, 819,46 μmol , 1,5 eq) e imidazol (92,98 mg, 1,37 mmol, 2,5 eq) en DCM (5,45 ml) a TA durante 16 h. La reacción se concentró directamente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-80 % EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (167 mg, 49 %). MS (ESI): 571,2 $[\text{M}-\text{isobuteno}+\text{H}]^+$

Etapa c) *N*-[(3*R*)-7-[5-[2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



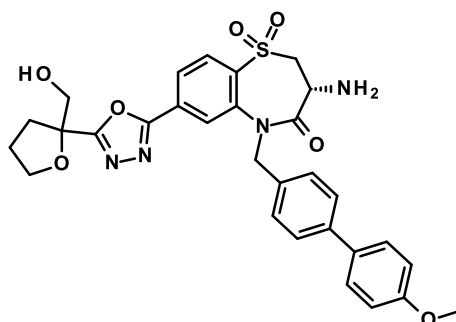
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **5b** a partir de *N*-[(3*R*)-7-[[[2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]carbamoil]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (160 mg, 0,255 mmol) y se obtuvo como sólido de color blanco (135 mg, 87 % de rendimiento). MS (ESI): 609,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa d) *N*-[(3*R*)-7-[5-[2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-[2-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahydrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (50 mg, 0,082 mmol, 1,0 eq) y 4-(bromometil)-4'-metoxi-1,1'-bifenilo (29,6 mg, 0,11 mmol, 1,3 eq, CAS: 20854-61-9) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (57,4 mg, 86 % de rendimiento). MS (ESI): 805,4 [M+H]⁺

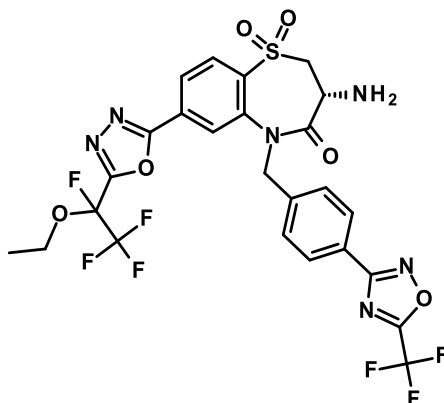
Etapas e) (3R)-3-amino-7-[5-[2-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



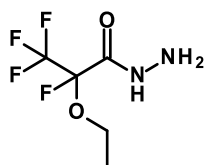
N-[(3R)-7-[5-[2-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahydrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (57,4 mg, 71,3 μmol, 1,0 eq) se disolvió en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (6,43 ml) y se añadió HCl 1 M en Et₂O (165,12 mg, 221,04 μl, 221,04 μmol, 3,1 eq) a TA y se agitó durante 1 h. A continuación se añadió TBAF (1 M en THF, 18,6 mg, 0,071 mmol, 1,0 eq) y la agitación continuó durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó directamente mediante HPLC prep. de fase inversa para dar el compuesto del título como polvo blanco (13,5 mg, 32 %). MS (ESI): 591,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

(3R)-3-amino-7-[5-(1-etoxi-1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

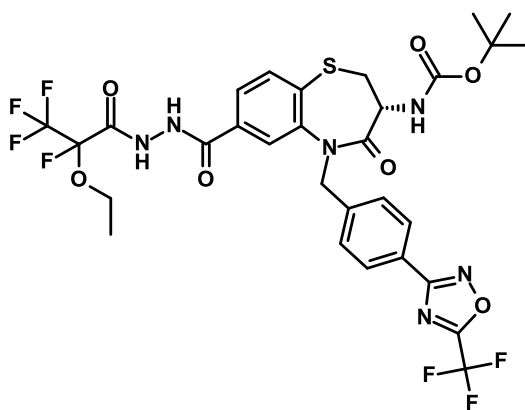


Etapa a) 2-etoxi-2,3,3,3-tetrafluoro-propanohidrazida



A una solución de ácido 2-etoxi-2,3,3,3-tetrafluoropropanoico (200 mg, 0,92 mmol, 1 eq, CAS 10186-67-1) en EtOH (1,5 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (54,25 mg, 1,1 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 8 h. La solución incolora resultante se concentró bajo presión reducida y se secó a alto vacío para dar 2-etoxi-2,3,3,3-tetrafluoro-propanohidrazida (119 mg, 60 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 205,1 [M+H]⁺

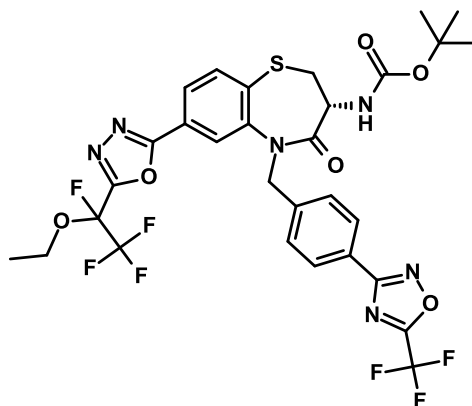
Etapa b) *N*-[[(3*R*)-7-[[[(2-etoxi-2,3,3,3-tetrafluoro-propanoil)amino]carbamoil]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir del ácido (3*R*)-3-(*ter*-butoxicarbonilamino)-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico (145 mg, 0,257 mmol, 1 eq, ejemplo 54, etapa b) y 2-etoxi-2,3,3,3-tetrafluoro-propanohidrazida (68,16 mg, 0,334 mmol, 1,3 eq) de forma análoga al procedimiento

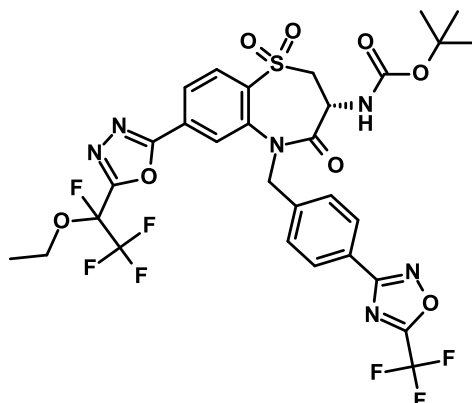
general **4a** y se obtuvo como aceite de color amarillo (247 mg, 99 %). MS (ESI): 749,3 [M-H]

Etapa c) *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-etoxi-1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



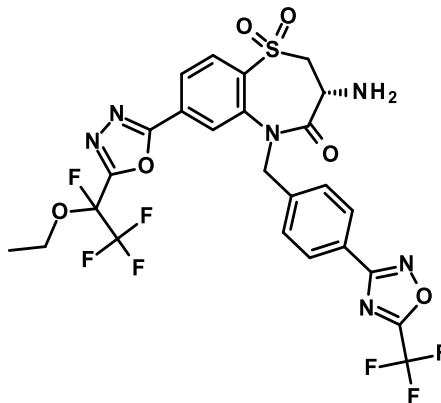
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[(2-etoxi-2,3,3,3-tetrafluoropropanoil)amino]carbamoil]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (247 mg, 0,247 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5b** y se obtuvo como blanco (119 mg, 65 %). MS (ESI): 677,3 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa d) *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-etoxi-1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-etoxi-1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (112 mg, 0,15 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (96 mg, 83 %). MS (ESI): 709,2 [M-isobuteno+H]⁺

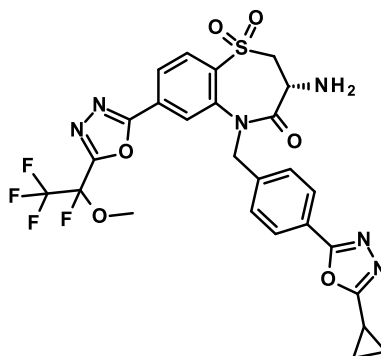
Etapa e) (3*R*)-3-amino-7-[5-(1-etoxi-1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



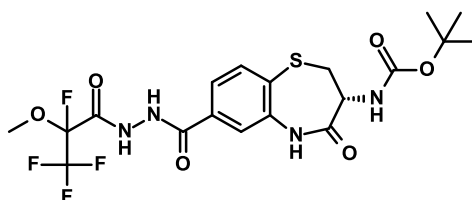
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3*R*)-7-[5-(1-etoxi-1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (96 mg, 0,126 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido de color blanco, fue clorhidrato (67,5 mg, 76 %). MS (ESI): 665,5 [M+H]⁺

Ejemplo 65

((3*R*)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

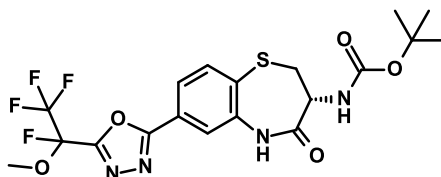


Etapa a) N-[(3*R*)-4-oxo-7-[[2,3,3,3-tetrafluoro-2-metoxi-propanoil]amino]carbamoil]-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



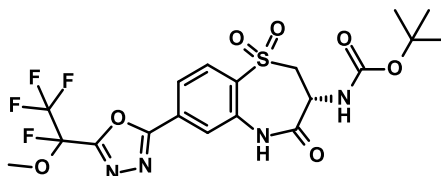
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **4b** a partir del ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico (ejemplo 19, etapa a, 900 mg, 2,66 mmol, 1,0 eq) y 2,3,3,3-tetrafluoro-2-metoxipropanohidrazida (505 mg, 2,7 mmol, 1,0 eq, ejemplo 64, etapa a) y se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (1300 mg, 95 % de rendimiento). MS (ESI) 509,2 [M- H]⁻

Etapa b) *N-[(3R)-4-oxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



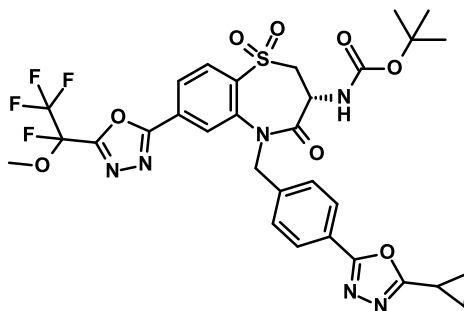
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **4b** a partir de *N-[(3R)-4-oxo-7-[(2,3,3,3-tetrafluoro-2-metoxipropanoil)amino]carbamoil]-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo* (400 mg, 0,78 mmol, 1,0 eq) y se obtuvo como un aceite de color amarillo claro (560 mg, 116 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): 437,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa c) *N-[(3R)-1,1,4-trioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



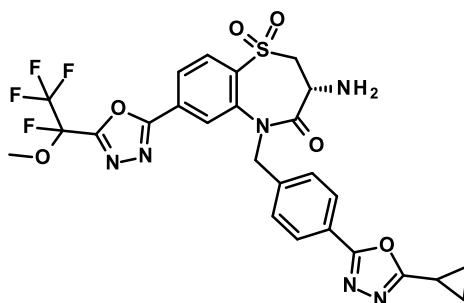
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **10** a partir de *N-[(3R)-4-oxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo* (280 mg, 0,57 mmol, 1. eq) y se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (500 mg) que contiene el compuesto del título. MS (ESI): 468,9 [M-isobuteno+H]⁺

Etapa d) *N-[(3R)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **1a** a partir de N-[(3R)-1,1,4-trioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (15 mg, 0,029 mmol, 1 eq) y el intermediario 14 (10,4 mg, 0,037 mmol, 1,3 eq) y se obtuvo como un polvo blanco (11 mg, 53 % de rendimiento). MS (ESI): 723,2 [M-isobuteno+H]⁺

Etapas e) (3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **11c** a partir de N-[(3R)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (11 mg, 0,015 mmol) y se obtuvo como polvo blanco, como sal de clorhidrato (8,4 mg, 84 % de rendimiento). MS (ESI): 623,1 [M +H]⁺

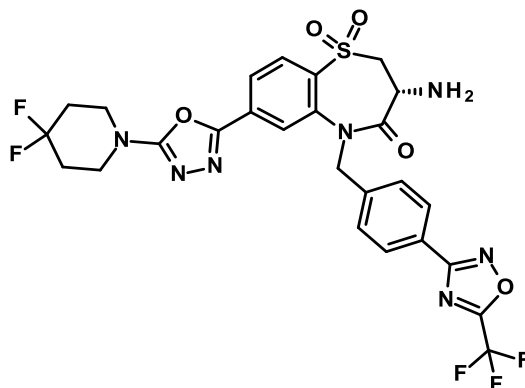
El ejemplo 66 de la siguiente tabla se preparó de forma análoga al ejemplo 65 usando el bloque de construcción adecuado de bromuro de bencilo.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloques de construcción	MS, ESI: m/z
66		(3R)-3-amino-5-[[4-(1-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 15	622,3 [M+H] ⁺
67		(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 4	651,4 [M+H] ⁺

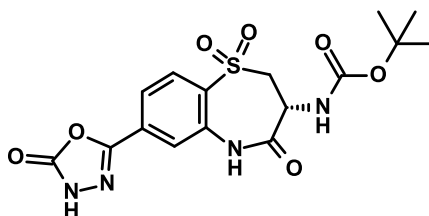
* como sal de clorhidrato

Ejemplo 68

(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

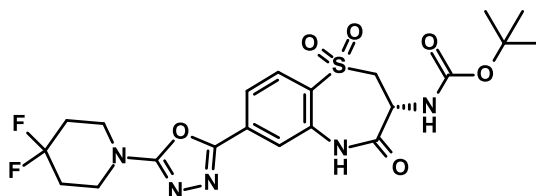


Etapa a) *N*-[(3R)-1,1,4-trioxo-7-(2-oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-il)-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



A una solución de *N*-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (160 mg, 0,416 mmol, 1,0 eq, ejemplo 7, etapa b) en THF (4,16 ml) se añadió CDI (80,99 mg, 0,499 mmol, 1,2 eq) y trietilamina (69,62 ul, 0,499 mmol, 1,2 eq). La solución se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se añadió HCl 1 N para alcanzar pH = 3,0. La mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-70 % EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como polvo de color amarillo claro (183 mg, 87 %). MS (ESI): 409,1 [M-H]

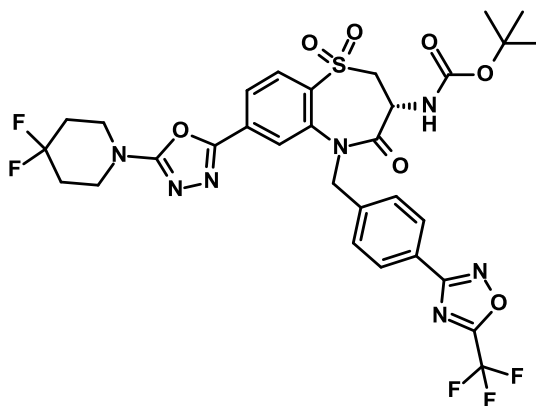
Etapa b) *N*-[(3R)-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3R)-1,1,4-trioxo-7-(2-oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-il)-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (33 mg, 0,06 mmol) y clorhidrato de difluoropiperidina (171 mg, 1,08 mmol, 2,5 eq, CAS 144230-52-4)

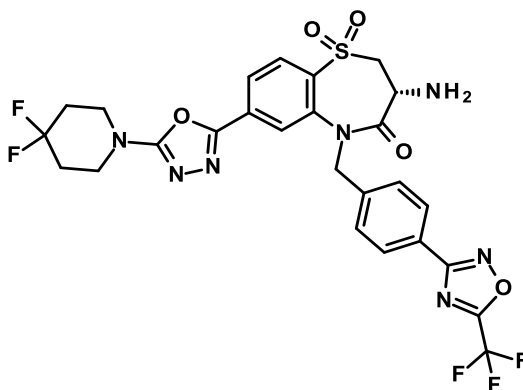
de forma análoga al procedimiento general **13** y se obtuvo como sólido de color amarillo (192 mg, 59 %). MS (ESI): 514,2 [M+H]⁺

Etapa c) *N*-[(3*R*)-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



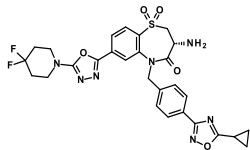
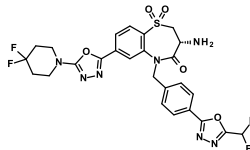
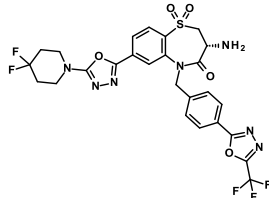
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (20,5 mg, 0,04 mmol, 1,0 eq) y 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (15,94 mg, 0,052 mmol, 1,3 eq, CAS 2093101-98-3) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (15,1 mg, 51 %). MS (ESI): 740,4 [M+H]⁺

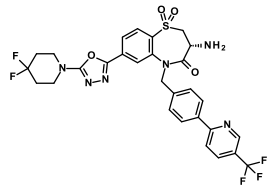
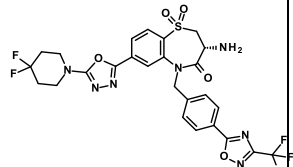
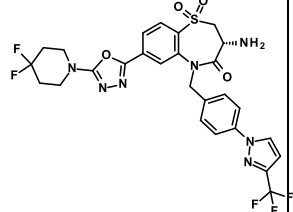
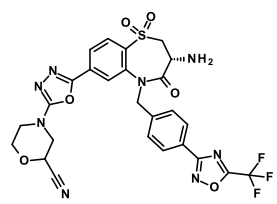
Etapa d) (3*R*)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

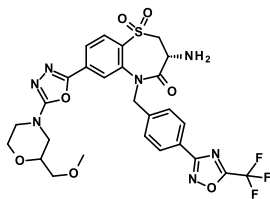


Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (15,1 mg, 0,02 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido de color blanco, como sal de clorhidrato (3,3 mg, 24 %). MS (ESI): 640,5 [M+H]⁺

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 68, usando el bloque de construcción adecuado de haluro de bencilo o amina.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción (etapa de síntesis)	MS, ESI: m/z
69		(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 16	612,3 [M+H] ⁺
70		(3R)-3-amino-5-[[4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 17	622,2 [M+H] ⁺
71		(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol (CAS 2750234-21-8)	640,2 [M+H] ⁺

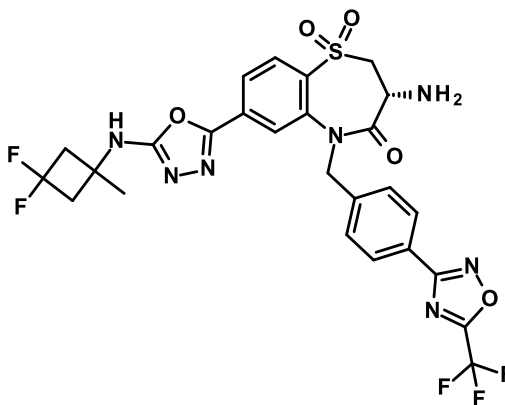
160		(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)piridina (CAS 1056641-21-4)	649,1 [M+H] ⁺
161		(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 7	640,3 [M+H] ⁺
162		(3R)-3-amino-7-[5-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	1-[4-(Bromometil)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-pirazol (CAS 1928384-61-5)	638,3 [M+H] ⁺
163		4-[5-((3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	morfolino-2-carbonitrilo (CAS 1205751-07-0)	631,3 [M+H] ⁺

		dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]morfolino-2-carbonitrilo		
164		(3R)-3-amino-7-[5-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2-(metoximetil)morfolina (CAS 156121-15-2)	650,3 [M+H] ⁺

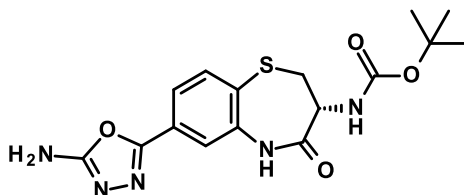
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 72

(3R)-3-amino-7-[5-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

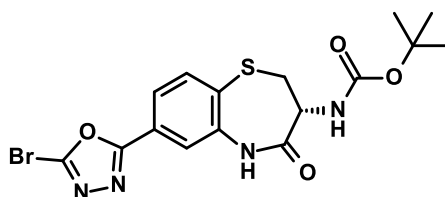


Etapas a) *N*-[(3R)-7-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



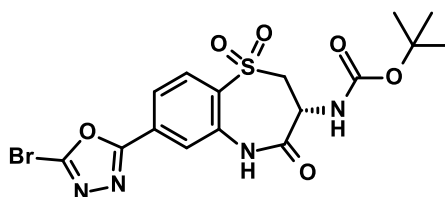
Una suspensión de N-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (350 mg, 0,97 mmol, 1,0 eq, ejemplo 19, etapa b), bromuro de cianógeno (318,8 mg, 2,92 mmol, 3,0 eq) y bicarbonato de sodio (245,3 mg, 2,92 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (4 ml) se agitó a TA durante la noche. La solución amarilla resultante se distribuyó entre EtOAc-THF (1:1) y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como sólido de color naranja (381 mg, 98 %). MS (ESI): 378,2 [M+H]⁺

Etapa b) *N-[(3R)-7-(5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



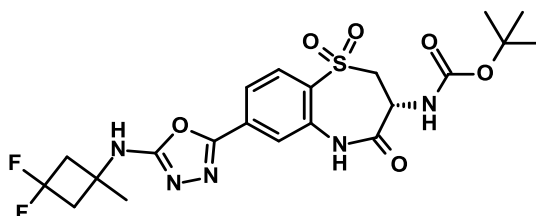
Una solución de N-[(3R)-7-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (381 mg, 1,01 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (5 ml) se desgasificó con argón durante 5 min. A continuación se añadieron bromuro de cobre (II) (338 mg, 1,51 mmol, 1,5 eq) y nitrito de isoamilo (141,9 mg, 163,12 µl, 1,21 mmol, 1,2 eq) a TA para formar una suspensión de color verde oscuro. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y HCl 1 N (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título (102 mg, 23 %) como sólido de color naranja. MS (ESI): 439,1 [M-H]

Etapa c) *N-[(3R)-7-(5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



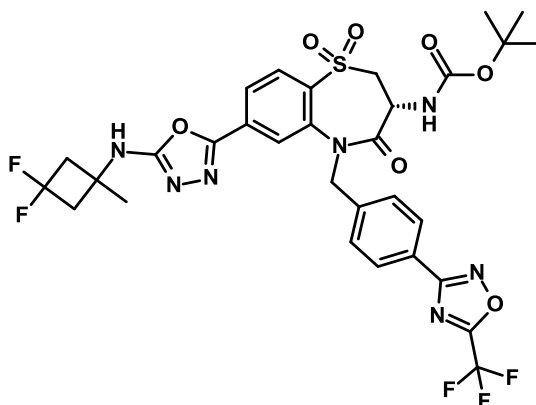
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (905 mg, 2,05 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (524 mg, 53 %). MS (ESI): 417,0 [M-isobuteno+H]⁺

Etapas d) N-[(3R)-7-[5-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (25 mg, 0,052 mmol, 1,0 eq) y clorhidrato de (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amina (9,8 mg, 0,061 mmol, 1,2 eq) de forma análoga al procedimiento general **13** y se obtuvo como sólido amorfo de color amarillo (30,5 mg, 43 %). MS (ESI): 514,2 [M+H]⁺

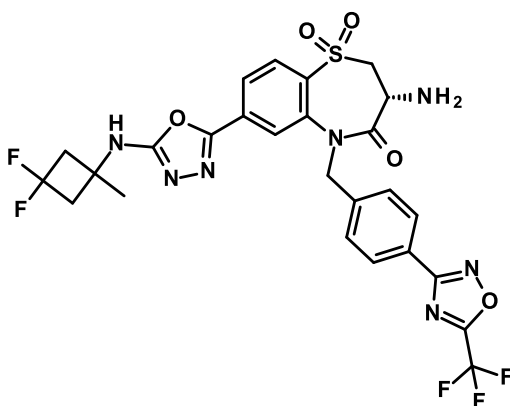
Etapas e) N-[(3R)-7-[5-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (30,5 mg, 0,023 mmol, 1,0 eq) y 3-[4-(bromometil)fenil]-5-

(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (10,1 mg, 0,033 mmol, 1,5 eq, CAS 2093101-98-3) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (5,7 mg, 32 %). MS (ESI): 740,2 [M+H]⁺

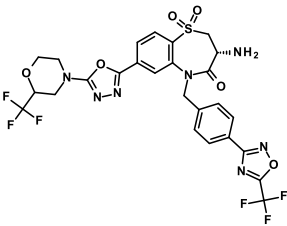
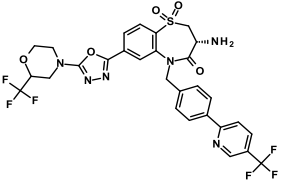
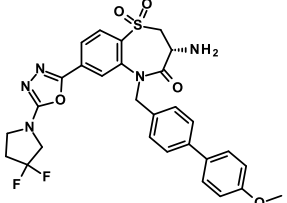
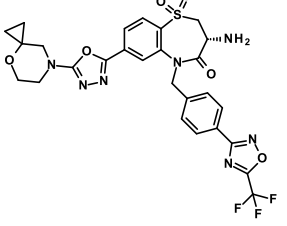
Etapa f) (3R)-3-amino-7-[5-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

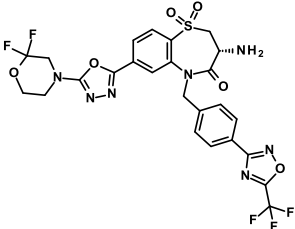
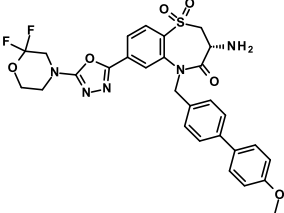
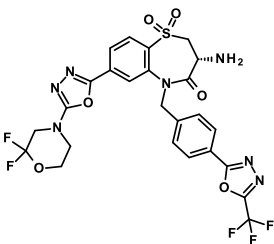
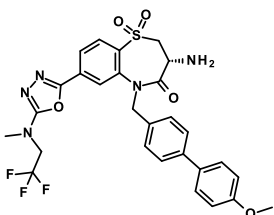


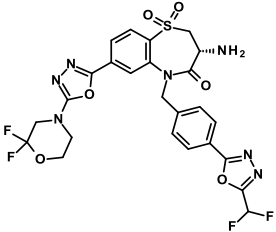
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (5,7 mg, 0,007 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido de color blanco (3,2 mg, 66 %). MS (ESI): 640,3 [M+H]⁺

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 72, usando el bloque de construcción adecuado de amina y haluro de bencilo con el procedimiento general indicado.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción (etapa de síntesis)	MS, ESI: m/z
73		(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2-(trifluorometil) morfolina (CAS 1196532-95-2, etapa d); 4-(bromometil)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (CAS 613241-14-8, etapa e)	682,5 [M+H] ⁺

74		(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2-(trifluorometil) morfolina (CAS 1196532-95-2, etapa d)	674,4 [M+H] ⁺
75		(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2-(trifluorometil) morfolina (CAS 1196532-95-2, etapa d); 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)pi-ridina (CAS 1056641-21-4, etapa e)	683,4 [M+H] ⁺
76		(3R)-3-amino-7-[5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	3,3-difluoropirrolidina (CAS 316131-01-8, etapa d); 4-(bromometil)-4'-metoxi-1,1'-bifenilo CAS, 20854-61-9, etapa e)	596,3 [M+H] ⁺
77		(3R)-3-amino-7-[5-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-	clorhidrato de 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano (CAS 1427195-23-0, etapa d)	632,5 [M+H] ⁺

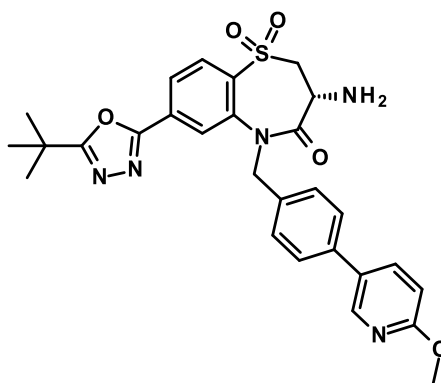
		2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (*)		
78		(3R)-3-amino-7-[5-(2,2-difluoromorpholin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2,2-difluoromorfolina (CAS 1263180-85-3, etapa d)	642,3 [M+H] ⁺
79		(3R)-3-amino-7-[5-(2,2-difluoromorpholin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2,2-difluoromorfolina (CAS 1263180-85-3, etapa d); 4-(bromometil)-4'-metoxi-1,1'-bifenilo CAS, 20854-61-9, etapa e)	612,4 [M+H] ⁺
80		(3R)-3-amino-7-[5-(2,2-difluoromorpholin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2,2-difluoromorfolina (CAS 1263180-85-3, etapa d); Intermediario 4 (etapa e)	642,1 [M+H] ⁺
81		(3R)-3-amino-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-7-[5-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2,2,2-Trifluoro-N-metiletanamina (CAS 2730-67-8, etapa d); 4-(clorometil)-4'-metoxi-1,1'-	602,3 [M+H] ⁺

			bifenilo (etapa e)	
82		(3R)-3-amino-5-[[4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]-7-[5-(2,2-difluoromorfolin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona (*)	2,2-difluoromorfolina (CAS 1263180-85-3, etapa d); Intermediario 17 (etapa e)	624,2 [M+H] ⁺

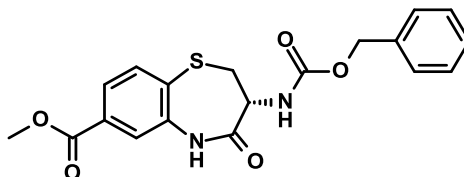
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 83

(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(6-metoxi-3-piridil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



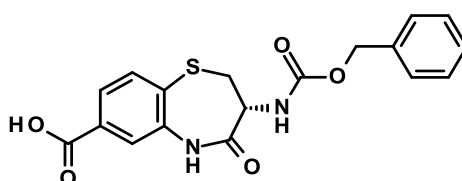
Etapa a) (3R)-3-(benciloxycarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo



A una solución de (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (300 mg, 0,851 mmol, 1 eq, CAS 2089150-62-7) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (2,36 g, 1,97 ml, 7,88 mmol, 9,2 eq) a TA y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y NaOH 0,5 M (40 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de 40 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una porción de 40 ml de

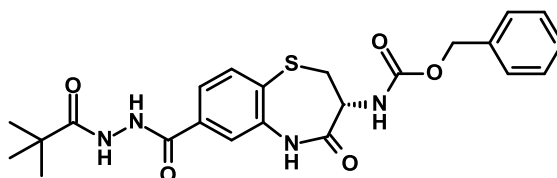
salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar un sólido crudo de color amarillo (141,7 mg). El sólido crudo se suspendió en DCM (3 ml). Se añadieron DIEA (165 mg, 223 μ l, 1,28 mmol, 1,5 eq) y cloroformiato de bencilo (95,3 mg, 79,8 μ l, 0,56 mmol, 0,65 eq) a TA para dar una solución de color amarillo oscuro que se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-40 % EtOAc en heptano) para dar (3R)-3-(benciloxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (196 mg, 59 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 387,2 [M+H]⁺

Etapas b) ácido (3R)-3-(benciloxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico



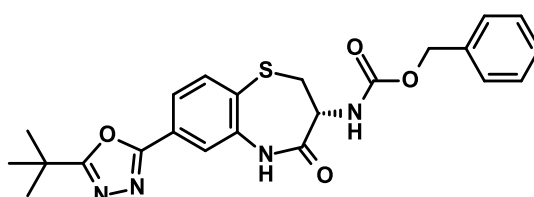
Se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-(benciloxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (320 mg, 0,82 mmol) de forma análoga al procedimiento general 2 y se obtuvo como sólido de color amarillo (364 mg, 99 %). MS (ESI): 373,1 [M+H]⁺

Etapas c) N-[(3R)-7-[(2,2-dimetilpropanoilamino)carbamoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de bencilo



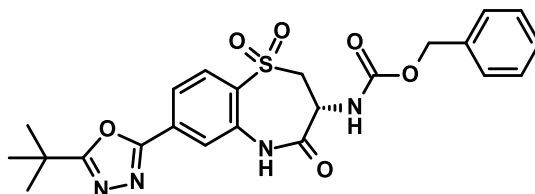
Se preparó el compuesto del título a partir del ácido (3R)-3-(benciloxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico (364 mg, 0,81 mmol, 1 eq) y 2,2-dimetilpropionohidrazida (131,93 mg, 1,14 mmol, 1,4 eq) de forma análoga al procedimiento general 4a y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (687 mg, 99 %). MS (ESI): 471,2 [M+H]⁺

Etapas d) N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1 λ ^6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de bencilo



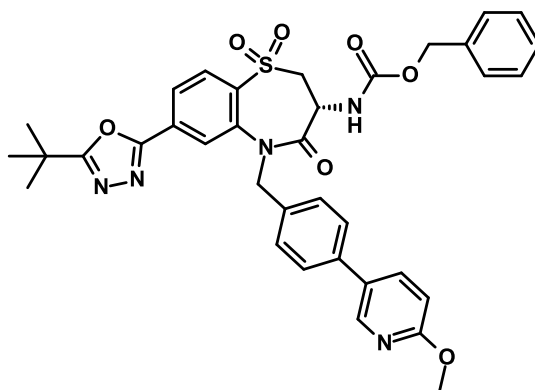
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[(2,2-dimetilpropanoilamino)carbamoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de bencilo (687 mg, 0,803 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5a** y se obtuvo como aceite de color amarillo (321 mg, 85 %). MS (ESI): 453,2 [M+H]⁺

Etapa e) *éster bencílico del ácido N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,4-triceto-3,5-dihidro-2H-1⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbámico*



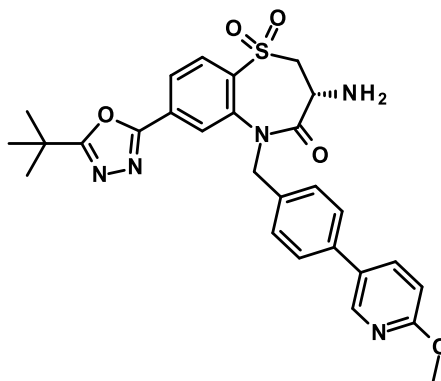
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de bencilo (321 mg, 0,65 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (182 mg, 57 %). MS (ESI): 485,2 [M+H]⁺

Etapa f) *N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(6-metoxi-3-piridil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de bencilo*



Se preparó el compuesto del título a partir del éster bencílico del ácido N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,4-triceto-3,5-dihidro-2H-1,6,5-benzotiazepin-3-il]carbámico (55 mg, 0,114 mmol, 1 equiv) y 5-[4-(bromometil)fenil]-2-metoxipiridina (47,36 mg, 0,17 mmol, 1,5 eq, CAS 234109-32-1) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (48 mg, 31 %). MS (ESI): 682,5 [M+H]⁺

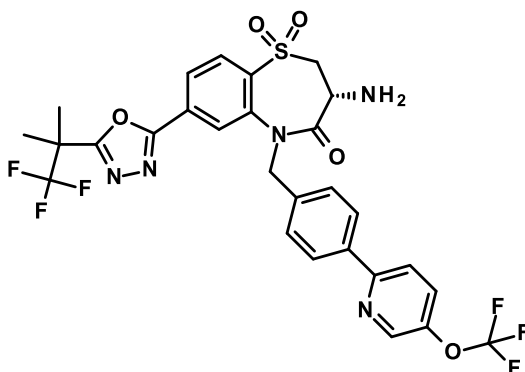
Etapa g) *(3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(6-metoxi-3-piridil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1⁶,5-benzotiazepin-4-ona*



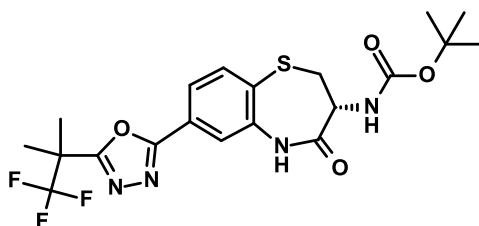
A una solución de N-[(3R)-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[[4-(6-metoxi-3-piridil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de bencilo (48 mg, 0,035 mmol, 1 eq) en MeOH (1,76 ml) y THF (1,76 ml) en atmósfera de Ar se añadió Pd/C (0,38 mg, 0,004 mmol, 0,1 eq) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con MeOH y THF. El filtrado se concentró y el crudo remanente se purificó usando prep-HPLC para dar (3R)-3-amino-7-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1-diceto-5-[4-(6-metoxi-3-piridil)bencil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (5,8 mg, 27 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 548,3 [M+H]⁺

Ejemplo 165

(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona

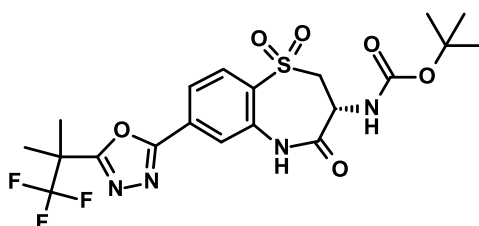


Etapas a) N-[(3R)-4-oxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



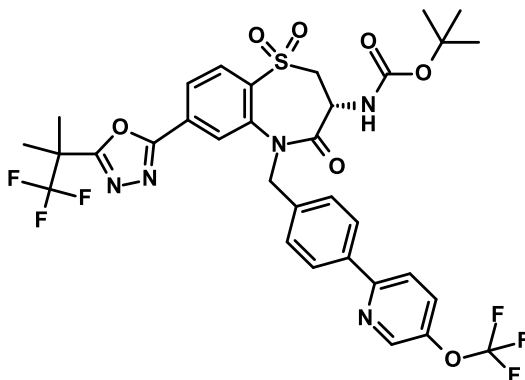
El ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propiónico (132,88 mg, 851,3 μ mol, 1,5 eq, CAS 889940-13-0) y N-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (200 mg, 567,52 μ mol, 1,0 eq, ejemplo 19, etapa b) se suspendieron en THF (5 ml). A esta suspensión se añadió DIPEA (220 mg, 297,4 μ l, 1,7 mmol, 3,0 eq) para dar una solución transparente. Finalmente, fue HATU (323,7 mg, 851,3 μ mol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo remanente se suspendió en acetonitrilo (5 ml), se añadieron DIPEA (146,7 mg, 198 μ l, 1,14 mmol, 2,0 eq) y p-TsCl (324,6 mg, 1,7 mmol, 3,0 eq). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc y NaOH 1 M. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-35 % EtOAc en heptanos) para dar el compuesto del título (207,9 mg, 74 %) como sólido cristalino de color blanco. MS (ESI): 471,2 [M+H]⁺

Etapa b) N-[(3R)-1,1,4-trioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3,5-dihidro-2H-1 λ 6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



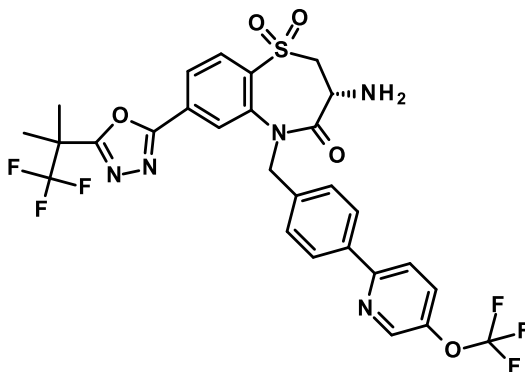
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-4-oxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (210 mg, 0,44 mmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (230 mg, 0,46 mmol, 93 % de rendimiento). MS (ESI): 449,1 [M+H]⁺

Etapa c) *N*-[(3*R*)-1,1,4-trioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



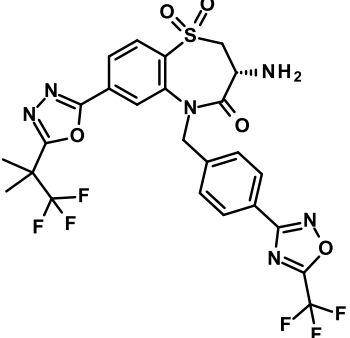
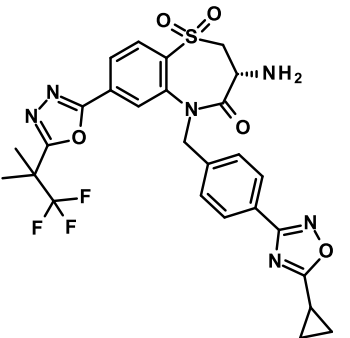
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-1,1,4-trioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3,5-dihidro-2*H*-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (100 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **1a** usando el intermediario 38 (13,5 mg, 0,04 mmol, 1,05 eq) y se obtuvo como aceite de color amarillo claro (100 mg, 0,13 mmol, 65 %). MS (ESI): 756,3 [M+H]⁺

Etapa d) (3*R*)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-1,1,4-trioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (98 mg, 0,13 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11c** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (76,8 mg, 0,11 mmol, 83 % de rendimiento). MS (ESI): 656,1 [M+H]⁺

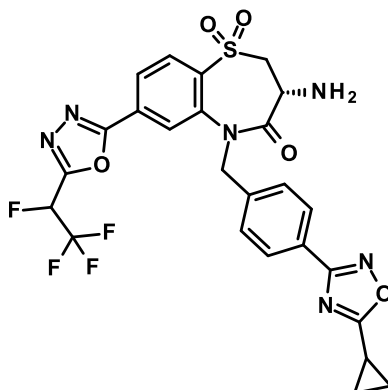
Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 165, usando el bloque de construcción adecuado de bromuro de bencilo.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
166		(3R)-3-amino-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (CAS 2093101-98-3)	631,3 [M+H] ⁺
167		(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	Intermediario 16	603,3 [M+H] ⁺

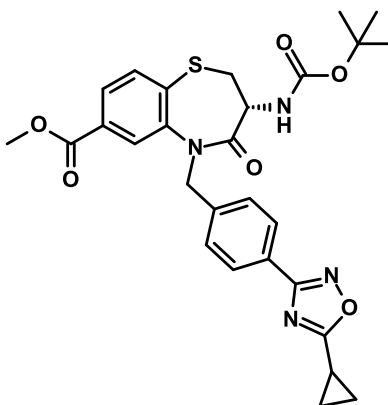
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 168

(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

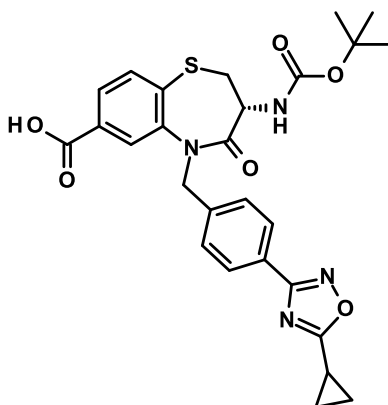


Etapa a) (3R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo

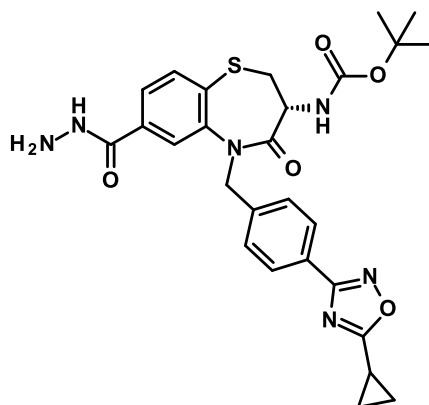


Se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (939,3 mg, 2,67 mmol, 1,0 eq, CAS 2089150-62-7) de forma análoga al procedimiento general **1a** usando el intermediario 16 (800 mg, 2,67 mmol, 1,0 eq) y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (1,88 g, 99 %). MS (ESI): 451,3 [M+H-Boc]⁺

Etapa b) ácido (3R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico

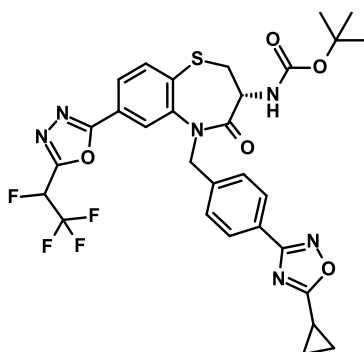


Se preparó el compuesto del título a partir de (3*R*)-3-(*ter*-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (1,04 g, 1,88 mmol) de forma análoga al procedimiento general **2** y se obtuvo como espuma de color amarillo claro (1,62 g, 99 %). MS (ESI): 437,2 [M+H-Boc]⁺
 Etapa c) *N*-[(3*R*)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir del ácido (3*R*)-3-(*ter*-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico (1,62 g, 3,01 mmol) de forma análoga al procedimiento general **3** y se obtuvo como aceite viscoso de color amarillo claro (0,997 g, 60 %). MS (ESI): 495,2 [M+H-isobuteno]⁺

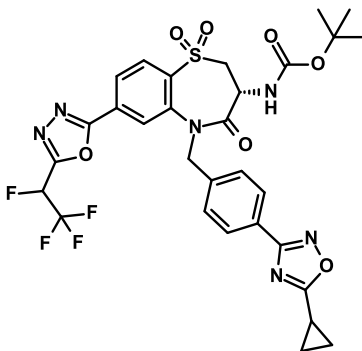
Etapa d) *N*-[(3*R*)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



A una solución de *N*-[(3*R*)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (80 mg, 145,3 μmol, 1,0 eq) en THF (969 ul) se añadió ácido 2,3,3,3-tetrafluoropropiónico (42,4 mg, 290,6 μmol, 2,0 eq, CAS 359-49-9), DIPEA (37,6 mg, 50,8 ul, 290,6 μmol, 2,0 eq) y HATU (82,9 mg, 217,9 μmol, 1,5 eq). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró directamente bajo presión reducida hasta

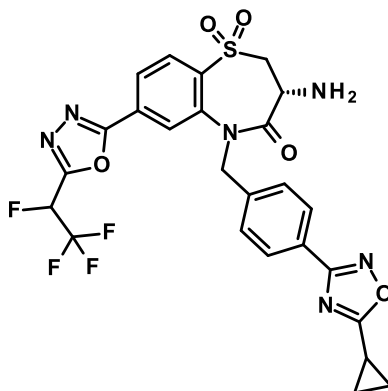
que todos los volátiles se eliminaron. El residuo remanente se disolvió en THF (969 ul) y se añadió reactivo de Burgess (173 mg, 726 μmol , 5,0 eq) en una porción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % EtOAc en heptanos) para dar el compuesto del título (27 mg, 29 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 605,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{isobuteno}]^+$

Etapas e) *N*-[[(3*R*)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (22,4 mg, 33,9 μmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido incoloro (13 mg, 53 %). MS (ESI): 691,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$

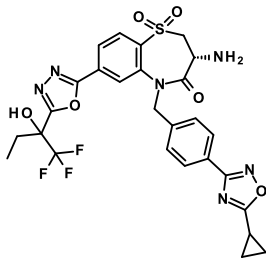
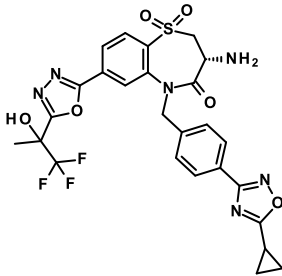
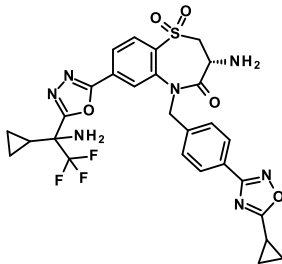
Etapas 6: (3*R*)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-7-[5-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-

1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (13 mg, 18,77 μ mol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido de color blanco (12 mg, 98 %), como sal de clorhidrato. MS (ESI): 593,2 [M+H]⁺

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 168, usando el bloque de construcción de ácido carboxílico apropiado.

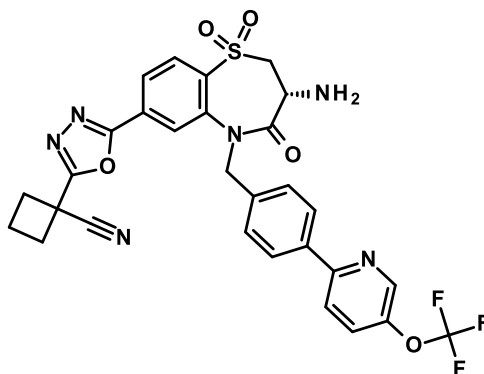
Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
169		(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	ácido 2-hidroxi-2-trifluorometilbutírico (CAS 72114-82-0)	619,3 [M+H] ⁺
170		(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-7-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropiónico (CAS 374-35-6)	605,3 [M+H] ⁺
171		(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	ácido 2-[(ter-butoxi)carbonilil]amino}-2-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropanoico (CAS 2248296-37-7)	630,3 [M+H] ⁺

		il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)		
--	--	--	--	--

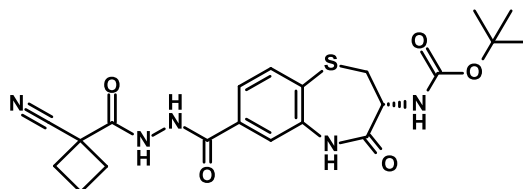
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 172

1-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclobutanocarbonitrilo

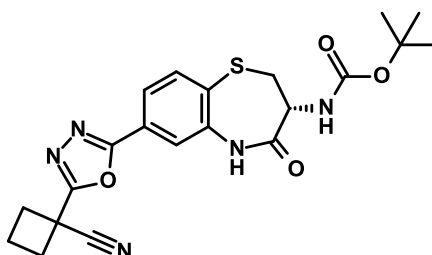


Etapa a) *N*-[(3R)-7-[[[(1-cianociclobutanocarbonil)amino]carbamoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



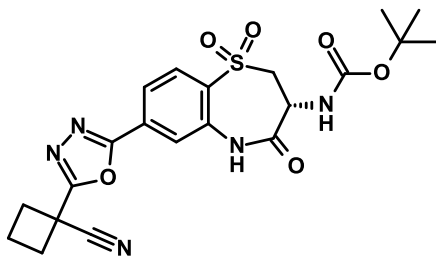
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (200 mg, 567,52 μmol, 1,0 eq, ejemplo 19, etapa b) (70 mg, 198,6 μmol, 1,0 equiv) y ácido 1-cianociclobutanocarboxílico (29,8 mg, 238,4 μmol, 1,2 eq) de forma análoga al procedimiento general **4a** y se obtuvo como sólido de color blanco (48 mg, 52 %). MS (ESI): 404,2 [M+H-isobuteno]⁺

Etapa b) *N*-[(3R)-7-[5-(1-cianociclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



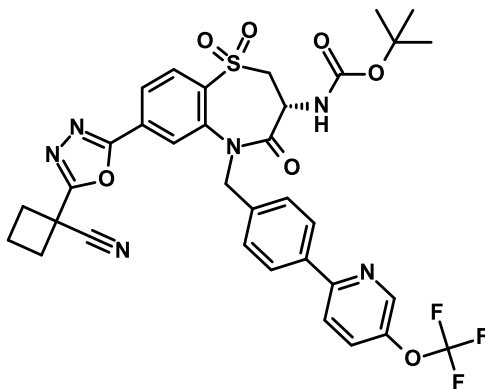
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[[1-(cianociclobutanocarbonil)amino]carbamoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (48 mg, 104,5 μ mol) de forma análoga al procedimiento general **5b** y se obtuvo como sólido de color blanco (25,7 mg, 54 %). MS (ESI): 386,2 [M+H-isobuteno]⁺

Etapla c) *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-cianociclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



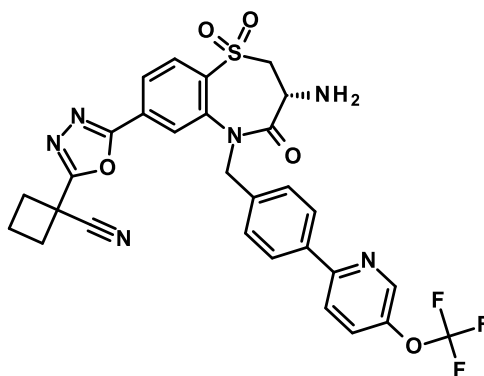
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-cianociclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-oxo-3,5-dihidro-2*H*-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (25,7 mg, 58,2 μ mol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (20,7 mg, 74 %). MS (ESI): 418,1 [M+H-isobuteno]⁺

Etapla d) *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-cianociclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-(1-cianociclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2*H*-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (20,7 mg, 43,7 μ mol, 1,0 eq) y el intermediario **38** (19,6 mg, 59,0 μ mol, 1,35 eq) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (29,3 mg, 88 %). MS (ESI): 725,3 [M+H]⁺

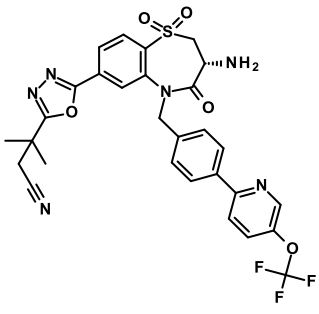
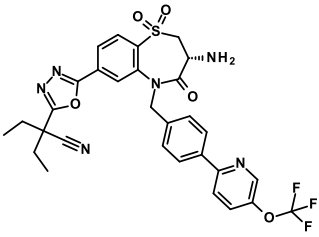
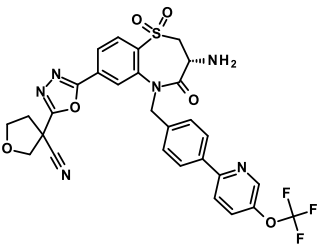
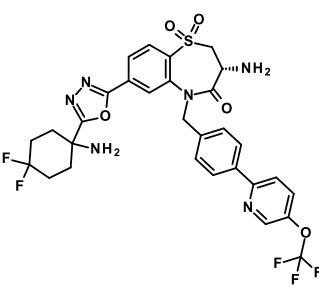
Etapla e) 1-[5-[(3*R*)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclobutanocarbonitrilo

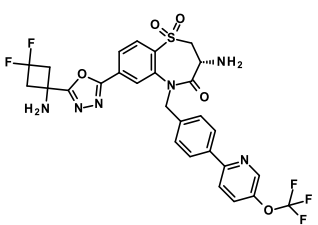


Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-(1-cianociclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (29 mg, 40 μ mol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido de color blanco (12,6 mg, 45 %), como sal de clorhidrato. MS (ESI): 625,3 [M+H]⁺

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 172, usando el bloque de construcción de ácido carboxílico apropiado.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
173		4-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-4-carbonitrilo (*)	ácido 4-cianotetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (CAS 848821-06-7)	655,1 [M+H] ⁺
174		3-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]3-ciano-3-metilbutanoico	ácido 3-ciano-3-metilbutanoico (CAS 99839-17-5)	627,1 [M+H] ⁺

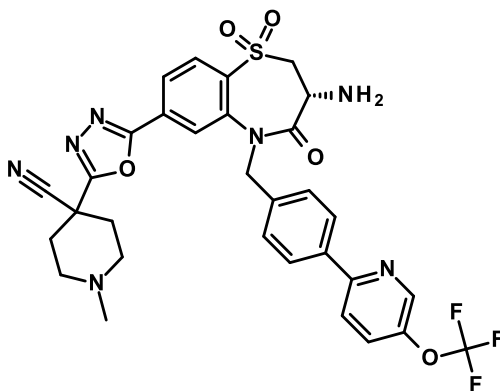
		il]-2,2-dimetil- propanonitrilo (*)		
175		3-[5-[(3R)-3-amino- 1,1,4-trioxo-5-[[4- [5-(trifluorometoxi)- 2-piridil]fenil]metil]- 2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5- benzotiazepin-7-il]- 1,3,4-oxadiazol-2- il]-3-metil- butanonitrilo (*)	ácido 3-ciano- 2,2,- dimetilpropanoi- co (CAS 192327- 00-7)	627,3 [M+H] ⁺
176		2-[5-[(3R)-3-amino- 1,1,4-trioxo-5-[[4- [5-(trifluorometoxi)- 2-piridil]fenil]metil]- 2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5- benzotiazepin-7-il]- 1,3,4-oxadiazol-2- il]-2-etil- butanonitrilo (*)	ácido 2-ciano-2- etilbutanoico (CAS 4386-07-6)	641,4 [M+H] ⁺
177		3-[5-[(3R)-3-amino- 1,1,4-trioxo-5-[[4- [5-(trifluorometoxi)- 2-piridil]fenil]metil]- 2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5- benzotiazepin-7-il]- 1,3,4-oxadiazol-2- il]tetrahidrofurano- 3-carbonitrilo (*)	ácido 3- cianotetrahidro- 3- furancarboxílico (CAS 1500784- 28-0)	641,1 [M+H] ⁺
178		(3R)-3-amino-7-[5- (1-amino-4,4- difluoro-ciclohexil)- 1,3,4-oxadiazol-2- il]-1,1-dioxo-5-[[4- [5-(trifluorometoxi)- 2-piridil]fenil]metil]-	ácido 1-[(1,1- dimetiletoxi)car- bonil]amino]-3,3- difluorociclo- hexanocarboxíli- co (CAS 1196151-58-2)	679,2 [M+H] ⁺

		2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)		
179		(3R)-3-amino-7-[5-(1-amino-3,3-difluoro-ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	ácido 1-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-3,3-difluorociclobutanocarboxílico (CAS 1363380-83-9)	651,2 [M+H] ⁺

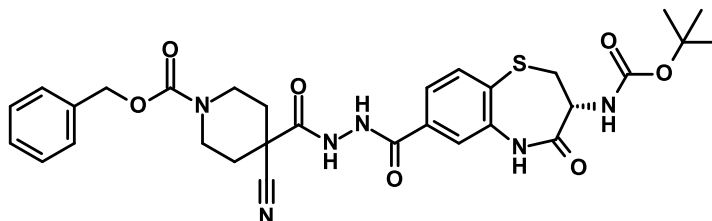
(*) como sal de clorhidrato

Ejemplo 180

4-[5-[(3R)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-piperidin-4-carbonitrilo



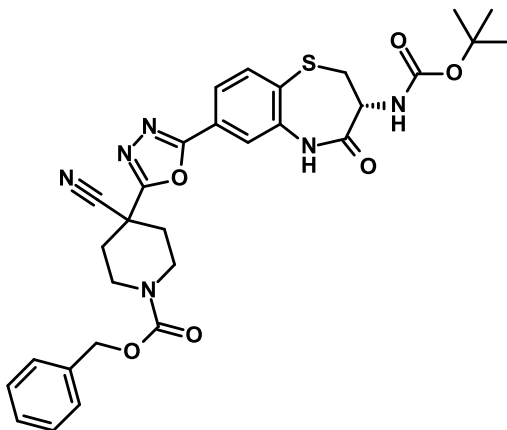
Etapa a) 4-[[[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carbonil]amino]carbamoil]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de bencilo



El producto del título se preparó a partir de N-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (74,4 mg, 211,2 μmol, ejemplo 19, etapa

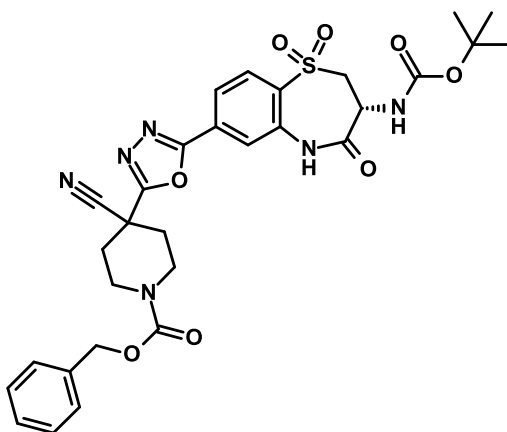
b) de forma análoga al procedimiento general **4a** y se obtuvo como sólido blancuzco (58,9 mg, 47 %). MS (ESI): 523,2 [M+H-Boc]⁺

Etapla b) 4-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de bencilo



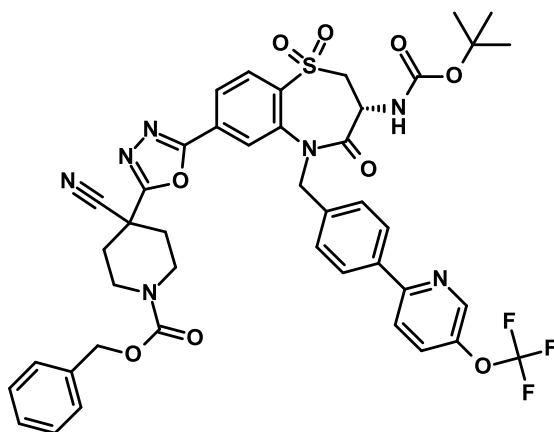
Se preparó el compuesto del título a partir de 4-[[[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carbonil]amino]carbamoil]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de bencilo (58,9 mg, 94,6 μmol) de forma análoga al procedimiento general **5b** y se obtuvo como sólido de color blanco (42,6 mg, 74 %). MS (ESI): 549,2 [M+H-isobuteno]⁺

Etapla c) 4-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de bencilo



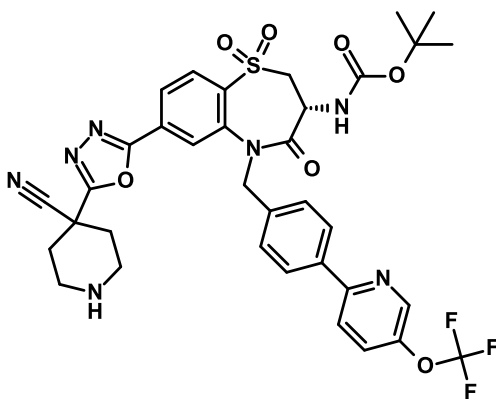
Se preparó el compuesto del título a partir de 4-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de bencilo (43,6 mg, 72 μmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (32,6 mg, 70 %). MS (ESI): 635,2 [M-H]⁻

Etapla d) 4-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de bencilo



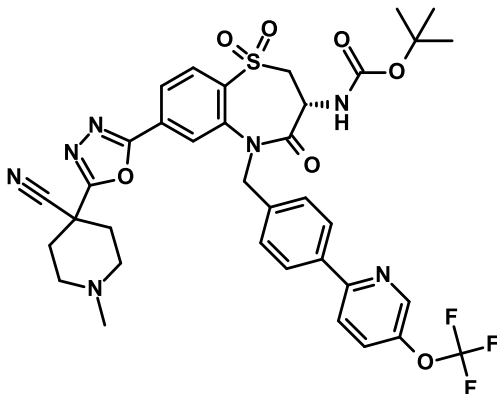
Se preparó el compuesto del título a partir de 4-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-3,5-dihidro-2H-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de bencilo (32,6 mg, 51,2 μ mol, 1,0 eq) y el intermediario 38 (20,4 mg, 61,4 μ mol, 1,2 eq) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (40 mg, 87 %). MS (ESI): 888,5 [M+H]⁺

Etapas e) *N*-[(3R)-7-[5-(4-ciano-4-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



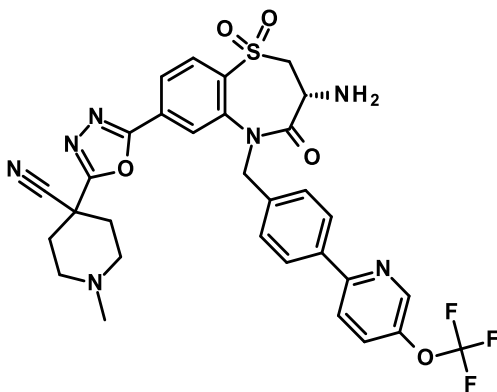
El 4-[5-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de bencilo (40 mg, 45,1 μ mol, 1,0 eq) se disolvió en MeOH (5 ml) en atmósfera de argón. Se añadió Pd/C (4,81 mg, 4,5 μ mol, 0,1 eq) en una porción. La atmósfera se cambió a hidrógeno usando un balón de hidrógeno (1 atm) y se agitó durante 16 h. La mezcla se filtró directamente sobre celite y la torta del filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como sólido de color blanco (27 mg, 71 %). MS (ESI): 754,5 [M+H]⁺

Etapa f) *N*-[(3*R*)-7-[5-(4-ciano-1-metil-4-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



A una solución de *N*-[(3*R*)-7-[5-(4-ciano-4-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (27 mg, 35,8 μ mol, 1,0 eq) en MeOH (0,44 ml) se añadió formaldehído (37 % en H₂O) (29,07 mg, 26,67 μ l, 358,2 μ mol, 10,0 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (75,9 mg, 358,2 μ mol, 10,0 eq). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó directamente por medio de HPLC prep. para dar el compuesto del título (10,1 mg, 36 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 766,2 [M-H]⁻

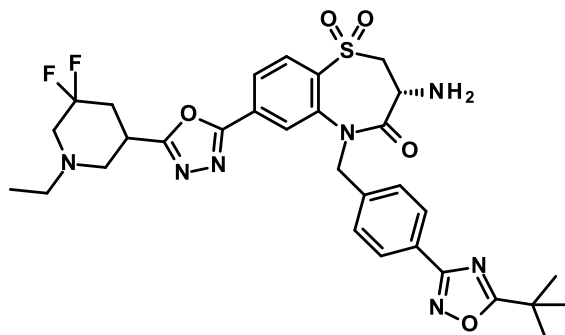
Etapa g) 4-[5-[(3*R*)-3-amino-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-piperidin-4-carbonitrilo



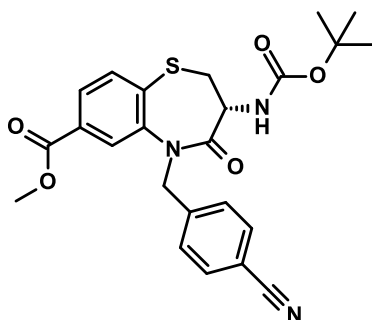
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[5-(4-ciano-1-metil-4-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (10,1 mg, 13,2 μ mol) de forma análoga al procedimiento general **11a** y se obtuvo como sólido blancuzco (8,9 mg, 94 %), como sal de clorhidrato. MS (ESI): 668,2 [M+H]⁺

Ejemplo 181

(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[5-(1-etil-5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

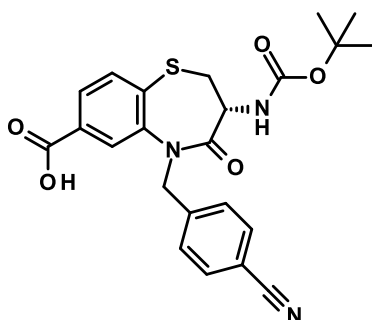


Etap a) (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[(4-cianofenil)metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo



Se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (1000 mg, 2,84 mmol, 1,0 eq, CAS 2089150-67-7) y 4-(bromometil)benzonitrilo (556,28 mg, 2,84 mmol, 1,0 eq, CAS 17201-43-3) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color amarillo (1300 mg, 2,78 mmol, 98 % de rendimiento). MS (ESI): 412,1 [M+H-isobuteno]⁺

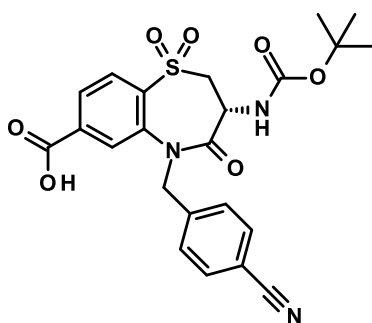
Etap b) ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[(4-cianofenil)metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico



A una solución de (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[(4-cianofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (250 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq) en THF (4

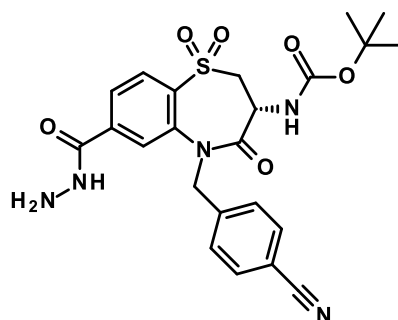
ml) y agua (2 ml) se añadió LiBr (217 mg, 2,5 mmol, 5,0 eq) y trietilamina (253 mg, 2,5 mmol, 5,0 eq) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó cuidadosamente con HCl 0,5 N a pH = 4-5 y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[(4-cianofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-7-carboxílico (275 mg, 0,389 mmol, 78 % de rendimiento) como sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 484,0 [M-H]-

Etapas c) ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[(4-cianofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-7-carboxílico



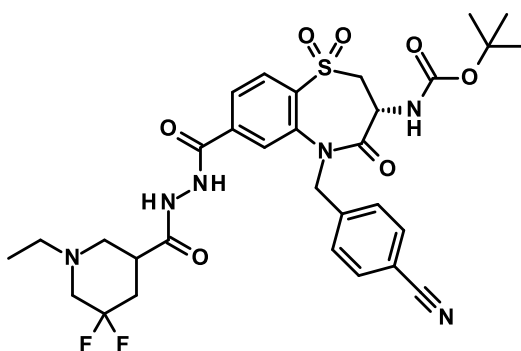
A una solución de NaIO₄ (1084 mg, 5,07 mmol, 2,0 eq) en agua (6 ml) se añadió RuCl₃ (52,6 mg, 0,25 mmol, 0,1 eq) en porciones pequeñas a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. A continuación, una solución de ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[(4-cianofenil)metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico (1150 mg, 2,54 mmol, 1,0 eq) en MeCN (10 ml) se añadió por goteo a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó mediante adición de *i*-PrOH (5 ml) y agitación durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[(4-cianofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-7-carboxílico (1200 mg, 2,47 mmol, 97 % de rendimiento) como sólido de color amarillo claro, MS (ESI): 430,1 [M+H-isobuteno]⁺

Etapas d) N-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-7-(hidracinacarbonil)-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



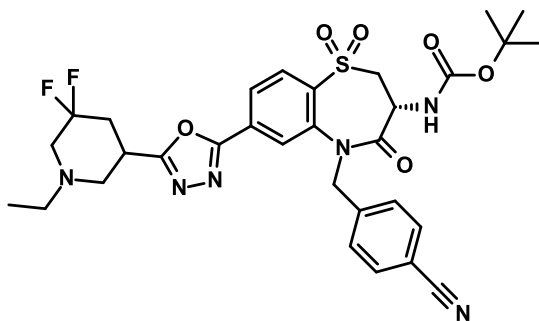
Se preparó el compuesto del título a partir del ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[(4-cianofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-7-carboxílico (1200 mg, 2,4 mmol) de forma análoga al procedimiento general **3** y se obtuvo como aceite de color amarillo claro (1100 mg, 2,2 mmol, 74 % de rendimiento). MS (ESI): 444,1 [M+H-isobuteno]⁺

Etapa e) *N*-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-7-[[1-etil-5,5-difluoro-piperidin-3-carbonil)amino]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



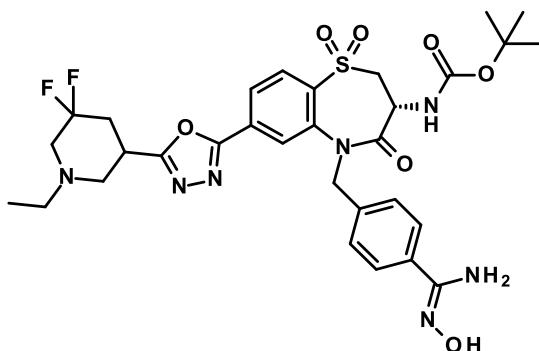
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-7-(hidrazinocarbonil)-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (300 mg, 0,6 mmol, 1,0 eq) y ácido 1-etil-5,5-difluoro-piperidin-3-carboxílico (232 mg, 1,2 mmol, 2,0 eq, CAS 2912473-22-2) de forma análoga al procedimiento general **4b** y se obtuvo como sólido de color amarillo (360 mg, 0,53 mmol, 53 % de rendimiento). MS (ESI): 675,4 [M+H]⁺

Etapa f) *N*-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-7-[5-(1-etil-5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



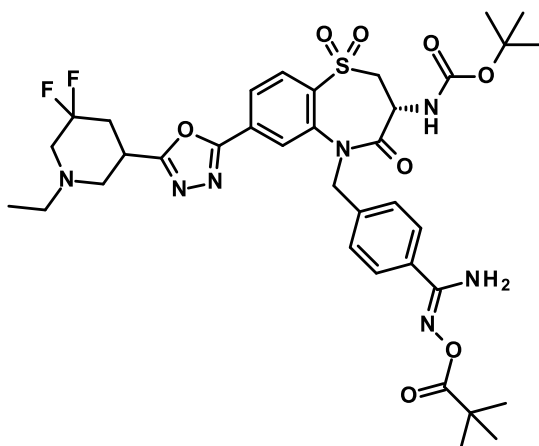
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-7-[[1-etil-5,5-difluoro-piperidin-3-carbonil]amino]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (360 mg, 0,53 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5a** y se obtuvo como sólido de color amarillo (270 mg, 0,41 mmol, 50 % de rendimiento) como sólido de color amarillo. MS (ESI): 657,3 [M+H]⁺

Etapa g) *N*-[(3R)-7-[5-(1-etil-5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



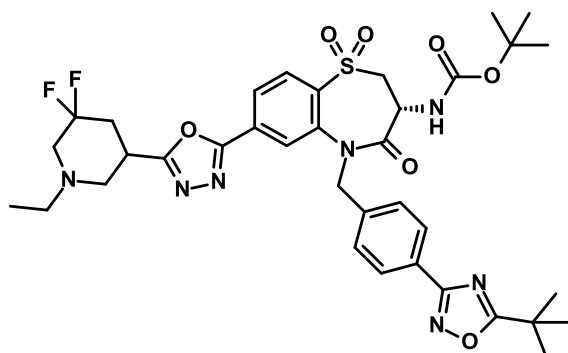
A una suspensión de N-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-7-[5-(1-etil-5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (270,0 mg, 0,41 mmol, 1,0 eq), K₂CO₃ (170 mg, 1,23 mmol, 3,0 eq) en EtOH (5 ml) se añadió cloruro de hidroxilamonio (42,86 mg, 0,62 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (180 mg, 0,26 mmol, 43 % de rendimiento) como aceite de color amarillo. MS (ESI): 690,2 [M+H]⁺

Etapa h) [(Z)-[amino-[4-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-7-[5-(1-etil-5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-5-il]metil]fenil]metileno]amino] 2,2-dimetilpropanoato



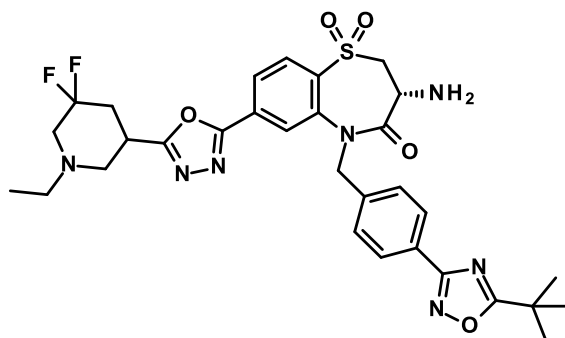
A una solución de N-[(3R)-7-[5-(1-etil-5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (170 mg, 0,25 mmol, 1,0 eq), trietilamina (0,1 ml, 0,74 mmol, 3,0 eq) en THF (5 ml) se añadió cloruro de pivaloilo (44,58 mg, 0,37 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La solución se vertió en agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (190 mg, 0,25 mmol, 75 % de rendimiento) como aceite de color amarillo. MS (ESI): 774,3 [M+H]⁺

Etapas i) N-[(3R)-5-[[4-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[5-(1-etil-5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Una solución de [(Z)-[amino-[4-[[[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-7-[5-(1-etil-5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-5-il]metil]fenil]metileno]amino] 2,2-dimetilpropanoato (190 mg, 0,25 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar el compuesto del título (70 mg, 0,09 mmol, 32 % de rendimiento) como sólido de color blanco. MS (ESI): 756,2 [M+H]⁺

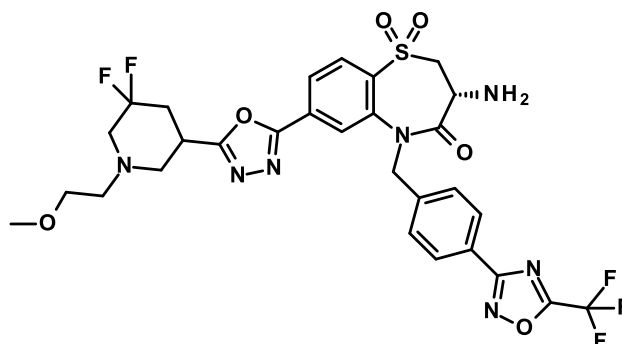
Etapa j) (3R)-3-amino-5-[[4-(5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[5-(1-etil-5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



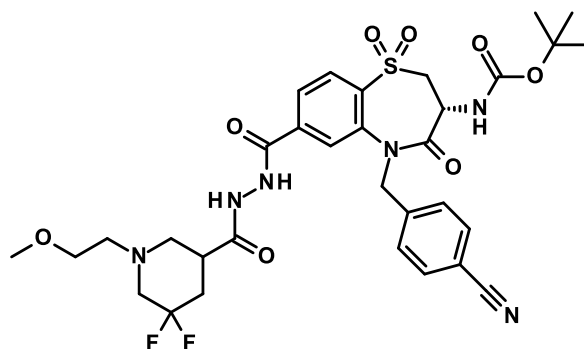
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-(1-etil-5,5-difluoro-3-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (50 mg, 0,07 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11c** y se obtuvo como sólido de color amarillo (15,2 mg, 0,02 mmol, 35 % de rendimiento). MS (ESI): 656,2 [M+H]⁺

Ejemplo 182

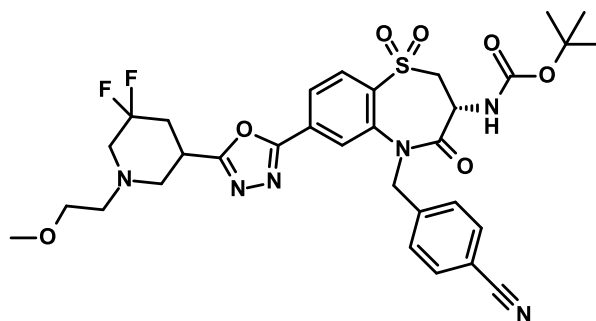
(3R)-3-amino-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



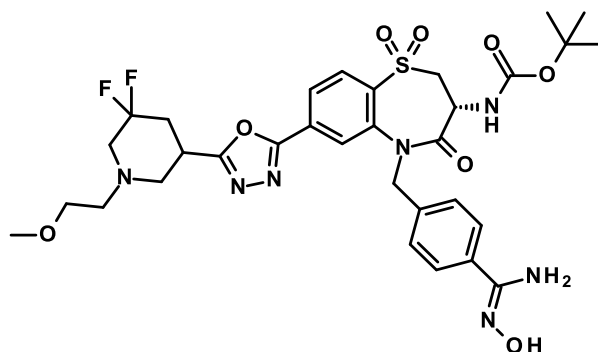
Etapa a) N-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-7-[[[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-3-carbonil]amino]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-5-[(4-cianofenil)metil]-7-(hidrazinocarbonil)-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (140 mg, 0,28 mmol, 1,0 eq, ejemplo 172, etapa d) y el intermediario 55 (125 mg, 0,56 mmol, 2,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **4b** y se obtuvo como sólido de color amarillo (160 mg, 0,23 mmol, 82 % de rendimiento). MS (ESI): 705,3 [M+H]⁺
 Etapa b) *N*-[(3*R*)-5-[(4-cianofenil)metil]-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo

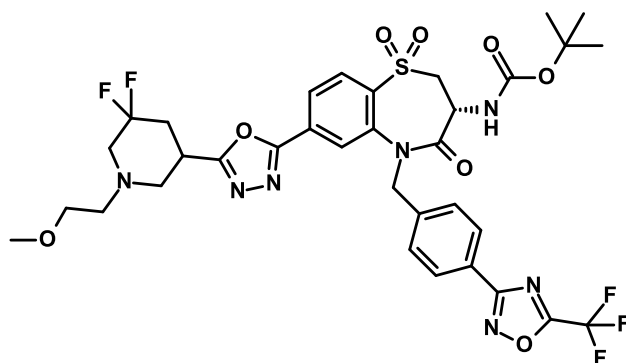


Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-5-[(4-cianofenil)metil]-7-[[[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-3-carbonil]amino]carbamoyl]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (800 mg, 1,14 mmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **5a** y se obtuvo como sólido de color amarillo (320 mg, 0,47 mmol, 41 % de rendimiento). MS (ESI): 687,3 [M+H]⁺
 Etapa c) *N*-[(3*R*)-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-[(*Z*)-*N*'-hidroxicarbamimidoyl]fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



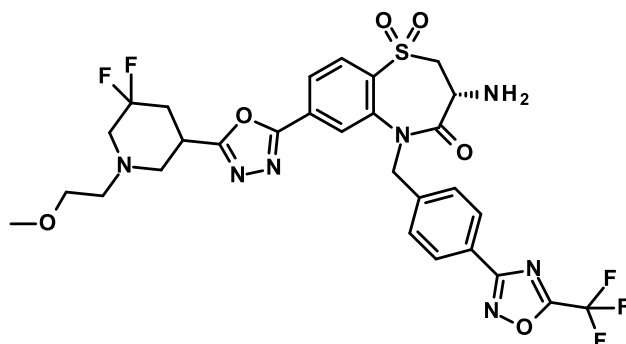
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (310 mg, 0,45 mmol, 1,0 eq) de forma análoga a ejemplo 172, etapa d y se obtuvo como sólido de color amarillo (260 mg, 0,36 mmol, 80 % de rendimiento). MS (ESI): 720,3 [M+H]⁺

Etapa d) *N-[(3R)-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo*



A una solución de N-[(3R)-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (250 mg, 0,35 mmol, 1,0 eq) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se añadió anhídrido trifluoroacético (0,07 ml, 0,52 mmol, 1,5 eq) y se agitó durante 3 h. La solución se vertió en agua (20 ml) y el pH se ajustó cuidadosamente a pH 7-8 mediante adición de NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo a continuación con EtOAc (15 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (60 mg, 0,08 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. MS (ESI): 798,3 [M+H]⁺

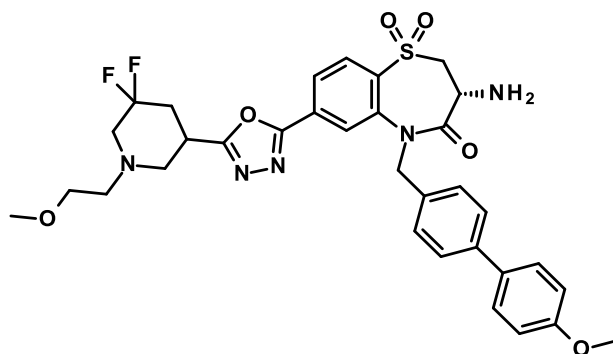
Etapa e) (3R)-3-amino-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-4-ona



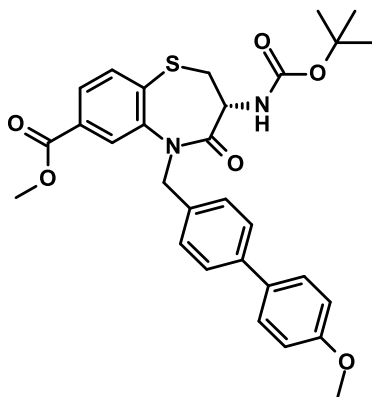
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (40 mg, 0,05 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11c** y se obtuvo como sólido de color blanco (23,5 mg, 0,03 mmol, 63 % de rendimiento), como sal de clorhidrato. MS (ESI): 698,3 [M+H]⁺

Ejemplo 183

(3R)-3-amino-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-4-ona

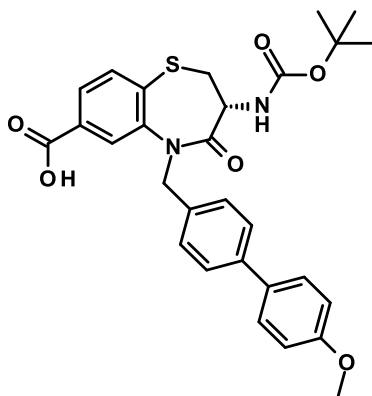


Etapa a) (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo



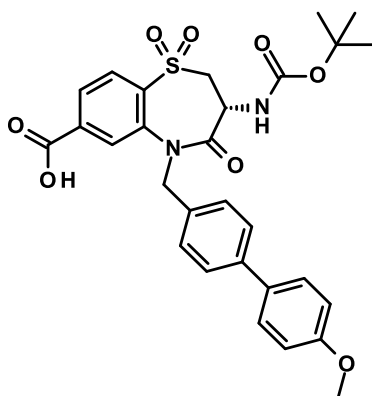
Se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (500 mg, 1,42 mmol, 1,0 eq, CAS 2089150-67-7) y 1-(clorometil)-4-(4-metoxifenil)benceno (396,2 mg, 1,7 mmol, 1,2 eq, CAS 93258-73-2) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como aceite de color amarillo (1600,0 mg, 2,92 mmol, 88 % de rendimiento). MS (ESI): 493,1 [M+H-isobuteno]⁺

Etapa b) ácido (3R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico



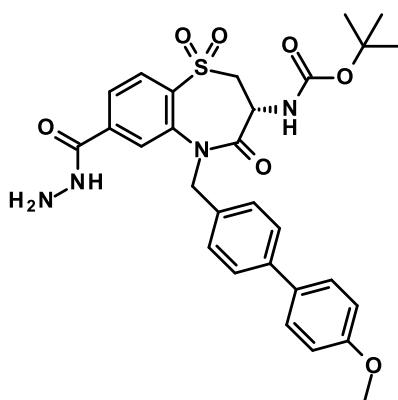
Se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (500 mg, 0,91 mmol) de forma análoga al procedimiento general **2** y se obtuvo como aceite de color amarillo (450 mg, 0,84 mmol, 92 % de rendimiento). MS (ESI): 479,2 [M+H-isobuteno]⁺

Etapa c) ácido (3R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-carboxílico



A una solución de NaIO_4 (360 mg, 1,68 mmol, 2,0 eq) en agua (8 ml) se añadió RuCl_3 (17,5 mg, 0,08 mmol, 0,1 eq) en porciones pequeñas a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. A continuación, una solución de ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxílico (450 mg, 0,84 mmol, 1,0 eq) en MeCN (8 ml) se añadió por goteo a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó mediante adición de *i*-PrOH (5 ml) y agitación durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-7-carboxílico (370 mg, 0,65 mmol, 78 % de rendimiento) como sólido de color amarillo. MS (ESI): 589,3,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

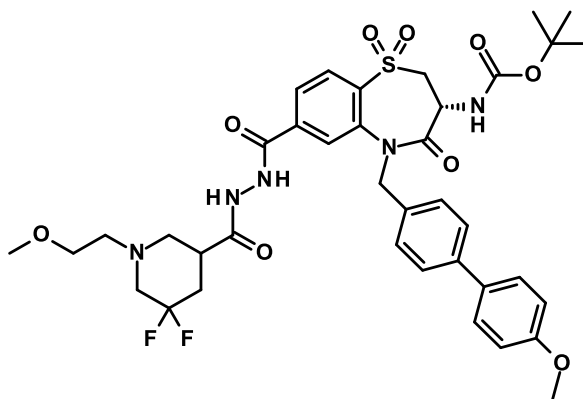
Etapa d) *N*-[(3R)-7-(hidrazinocarbonil)-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir del ácido (3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,5-benzotiazepin-7-carboxílico (360 mg, 0,64 mmol) de forma análoga al procedimiento general **3** y se obtuvo como sólido de

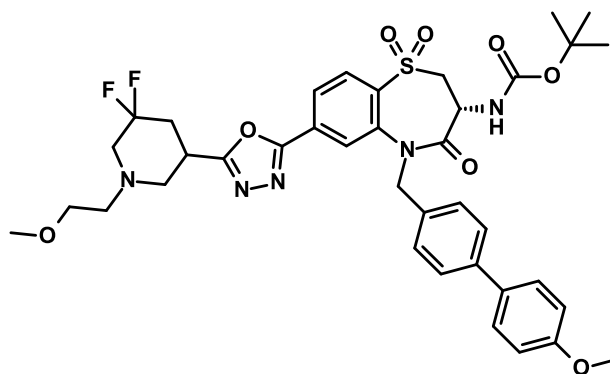
color amarillo (270 mg, 0,46 mmol, 73 % de rendimiento). MS (ESI): 525,2 [M+H-isobuteno]⁺

Etapa e) *N*-[(3*R*)-7-[[[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-3-carbonil]amino]carbamoil]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



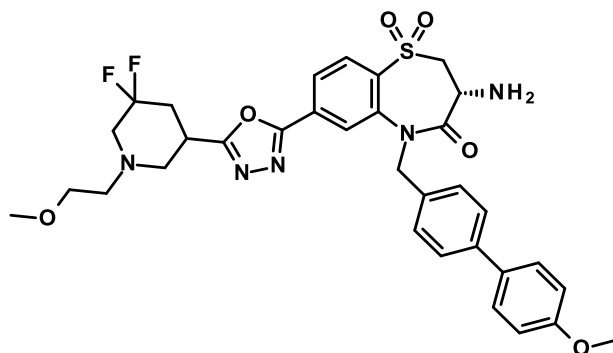
Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-(hidrazinocarbonil)-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (250 mg, 0,43 mmol, 1,0 eq) y el intermediario 55 (288 mg, 1,29 mmol, 3,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **4b** y se obtuvo como sólido de color amarillo (450 mg, 0,57 mmol, 57 % de rendimiento) como sólido de color amarillo. MS (ESI): 786,4 [M+H]⁺

Etapa f) *N*-[(3*R*)-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de *N*-[(3*R*)-7-[[[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-3-carbonil]amino]carbamoil]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (200 mg, 0,25 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5a** y se obtuvo como sólido de color blanco (55 mg, 0,07 mmol, 28 % de rendimiento). MS (ESI): 768,4 [M+H]⁺

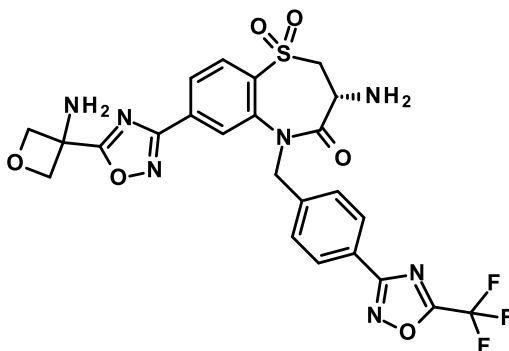
Etapa g) (3R)-3-amino-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



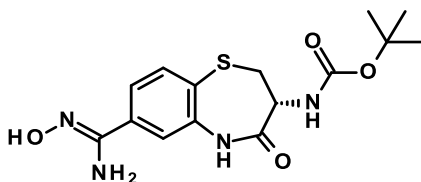
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-[5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)-3-piperidil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[[4-(4-metoxifenil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (50 mg, 0,07 mmol) de forma análoga al procedimiento general **11c** y se obtuvo como sólido de color amarillo (28,5 mg, 0,04 mmol, 59 % de rendimiento), como sal de clorhidrato. MS (ESI): 668,2 [M+H]⁺

Ejemplo 84

(3R)-3-amino-7-[5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



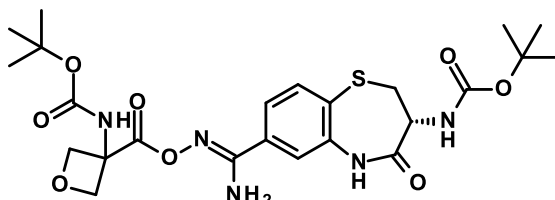
Etapa a) N-[(3R)-7-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-ciano-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (500 mg, 1,57 mmol, 1,0 eq) de forma análoga

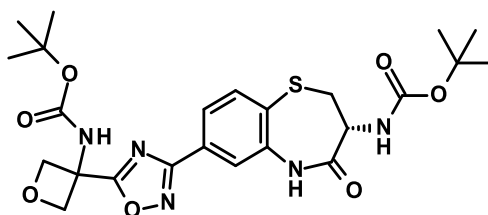
al procedimiento general **6** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (600 mg, 1,7 mmol, 98 % de rendimiento). MS (ESI): 353,3 [M+H]⁺

Etapa b) [(Z)-[amino-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]metileno]amino] 3-(ter-butoxicarbonilamino)oxetano-3-carboxilato



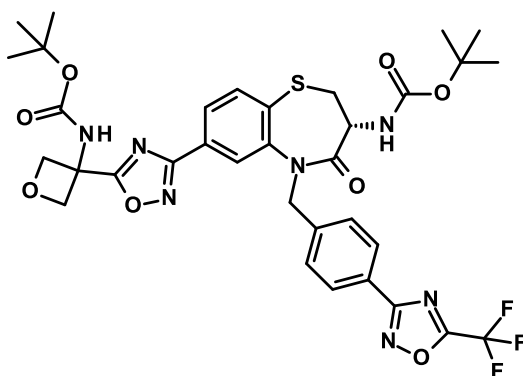
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (550 mg, 1,56 mmol, 1,0 eq) y ácido 3-((ter-butoxicarbonil)amino)oxetano-3-carboxílico (508,52 mg, 2,34 mmol, 1,5 eq, CAS 1159736-25-0) de forma análoga al procedimiento general **8b** y se obtuvo como aceite de color amarillo (1500 mg, 2,72 mmol, 65 % de rendimiento). MS (ESI): 552,4 [M+H]⁺

Etapa c) N-[(3R)-7-[5-[3-(ter-butoxicarbonilamino)oxetan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



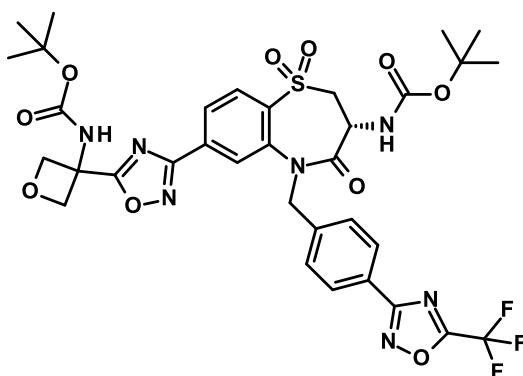
Se preparó el compuesto del título a partir de [(Z)-[amino-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-7-il]metileno]amino] 3-(ter-butoxicarbonilamino)oxetano-3-carboxilato (1,5 g, 2,72 mmol) de forma análoga al procedimiento general **9a** y se obtuvo como sólido de color blanco (550 mg, 38 % de rendimiento). MS (ESI): 422,2 [M-2x isobuteno+H]⁺

Etapa d) N-[(3R)-7-[5-[3-(ter-butoxicarbonilamino)oxetan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



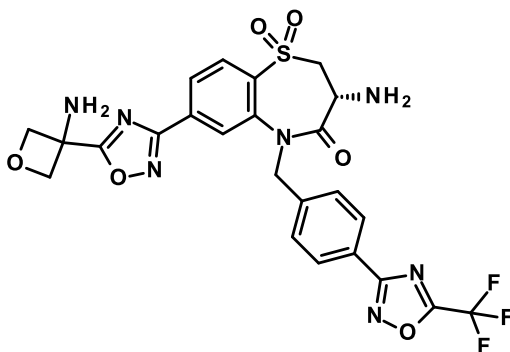
Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-[3-(ter-butoxicarbonilamino)oxetan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (400 mg, 0,75 mmol, 1,0 eq) y 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (276,22 mg, 0,9 mmol, 1,2 eq, CAS 2093101-98-3) de forma análoga al procedimiento general **1a** y se obtuvo como sólido de color blanco (550 mg, 59 % de rendimiento). MS (ESI): 648,4 [M-2xisobuteno+H]⁺

Etapas e) N-[(3R)-7-[5-[3-(ter-butoxicarbonilamino)oxetan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3R)-7-[5-[3-(ter-butoxicarbonilamino)oxetan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-oxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (500 mg, 0,66 mmol) de forma análoga al procedimiento general **10** y se obtuvo como sólido de color blanco (110 mg, 20 % de rendimiento). MS (ESI): 680,3 [M-2xisobuteno+H]⁺

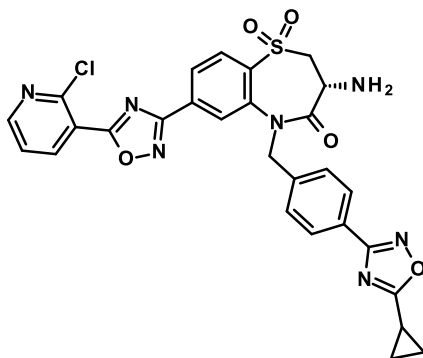
Etapas f) (3R)-3-amino-7-[5-(3-aminoxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-dioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



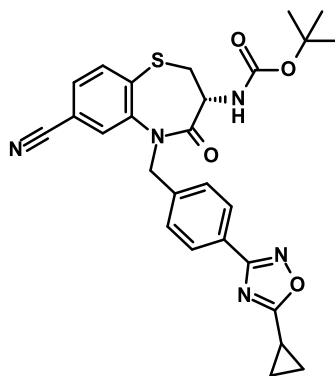
A una solución de N-[(3R)-7-[5-[3-(ter-butoxicarbonilamino)oxetan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1,4-trioxo-5-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2,3-dihidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (100 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 12,98 mmol, 103 eq) a TA y la mezcla se agitó durante 30 min. El pH se ajustó a aproximadamente 9 mediante la adición de NaHCO₃ sólido. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3x30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (11,7 mg, 0,02 mmol, 15 % de rendimiento) como sólido de color blanco. MS (ESI): 592,1 [M+H]⁺

Ejemplo 85

(3R)-3-amino-7-[5-(2-cloro-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona

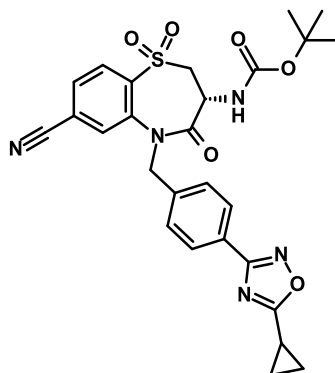


Etapa a) N-[(3R)-7-ciano-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



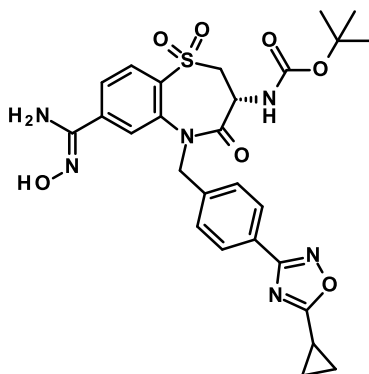
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **1a** a partir de N-[(3R)-7-ciano-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (CAS: 2382087-69-4) (150 mg, 0,0,445 mmol, 1 eq) y el intermediario 16 y se obtuvo como espuma de color amarillo (823 mg, 42 % de rendimiento). MS (ESI): 418,1 [M–Boc+H]⁺

Etapas b) N-[(3R)-7-ciano-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



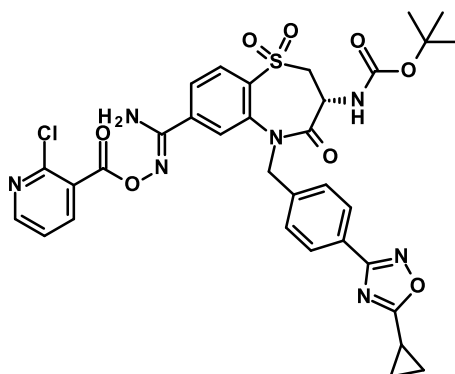
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **10** a partir de N-[(3R)-7-ciano-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (823 mg, 1,32 mmol) y se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (875 mg, 100 % de rendimiento). MS (ESI): 494,1 [M–isobuteno+H]⁺

Etapas c) N-[(3R)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-7-[N'-hidroxicarbamimidóil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



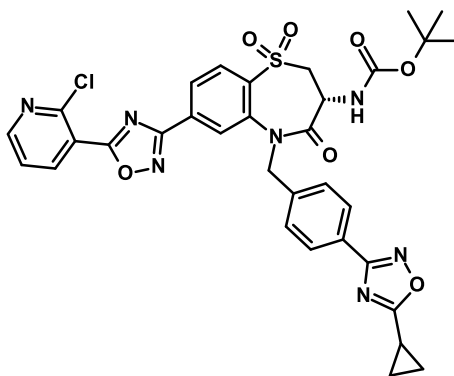
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **6** a partir de N-[(3R)-7-ciano-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (875 mg, 1,32 mmol) y se obtuvo como una espuma de color amarillo claro (767 mg, 94 % de rendimiento). MS (ESI): 583,3 [M+H]⁺

Etapa d) [[amino-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]metileno]amino] 2-cloropiridin-3-carboxilato



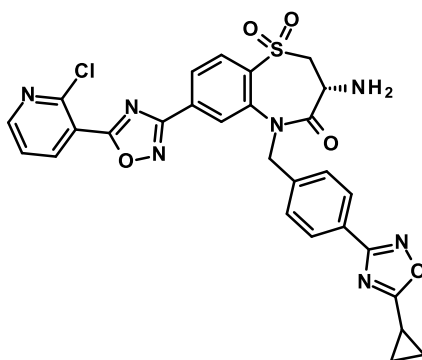
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **8a** a partir de N-[(3R)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-7-[N'-hidroxicarbamimidoil]-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (50 mg, 0,082 mmol, 1 eq) y ácido 2-cloropiridin-3-carboxílico (13,1 mg, 0,09 mmol, 1,1 eq, CAS: 2942-59-8) y se obtuvo como sólido de color blanco (51 mg, 83 % de rendimiento). MS (ESI): 722,3 [M+H]⁺

Etapa e) N-[(3R)-7-[5-(2-cloro-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo



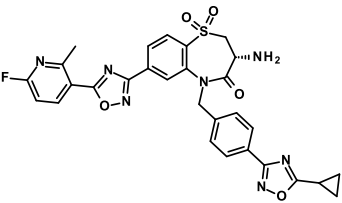
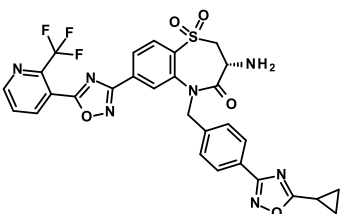
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **9a** a partir de [[amino-[(3R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-7-il]metileno]amino] 2-cloropiridina-3-carboxilato (51 mg, 0,071 mmol) y se obtuvo como un sólido de color blanco (25 mg, 42 % de rendimiento). MS (ESI): 648,1 [M-isobuteno+H]⁺

Etapla f) (3R)-3-amino-7-[5-(2-cloro-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-4-ona



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **11a** a partir de N-[(3R)-7-[5-(2-cloro-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de ter-butilo (25 mg, 31,95 μmol) y se obtuvo como un sólido de color blanco, como sal de clorhidrato (21 mg, 100 % de rendimiento). MS (ESI): 604,2 [M+H]⁺

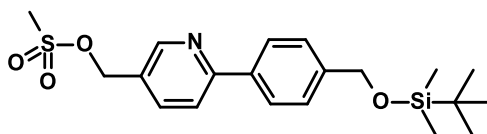
Los ejemplos 86 y 87 de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al ejemplo 85 usando el bloque de construcción de ácido carboxílico apropiado.

Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloques de construcción	MS, ESI: m/z
86		(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[5-(6-fluoro-2-metil-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	ácido 6-fluoro-2-metil-piridina-3-carboxílico) (CAS: 884494-97-7)	602,3 [M+H] ⁺
<u>87</u>		(3R)-3-amino-5-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1-dioxo-7-[5-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,3-dihidro-1λ ⁶ ,5-benzotiazepin-4-ona (*)	ácido 2-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico (CAS: 131747-43-8)	638,4 [M+H] ⁺

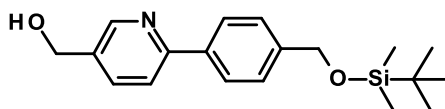
* como sal de clorhidrato

Intermediario 1

metanosulfonato de [6-[4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]fenil]-3-piridil]metilo

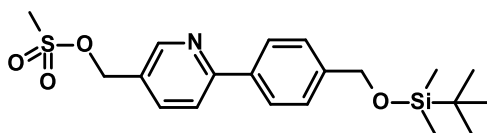


Etapas a) [6-[4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]fenil]-3-piridil]metanol



Se combinó (6-bromo-3-piridil)metanol (100 mg, 0,532 mmol, 1,0 eq, CAS 122306-01-8) con ácido [4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]fenil]borónico (169,91 mg, 0,638 mmol, 1,2 eq, CAS 162356-89-0), aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH_2Cl_2 (43,43 mg, 0,053 mmol, 0,1 eq) y K_2CO_3 (147,02 mg, 1,06 mmol, 2,000 eq) en agua (0,010 ml) y 1,4-dioxano (1 ml). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 6 h. La solución se concentró directamente y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (0-100 % EtOAc en heptano) para dar [6-[4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]fenil]-3-piridil]metanol (75 mg, 35 %) como sólido de color marrón claro. MS (ESI): 330,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

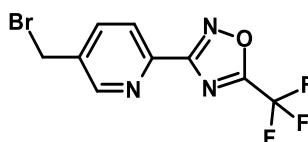
Etapla b) *metanosulfonato de [6-[4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]fenil]-3-piridil]metilo*



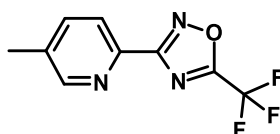
Se combinó [6-[4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]fenil]-3-piridil]metanol (71 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq) con trietilamina (24,33 ul, 0,18 mmol, 1,0 eq) en DCM (1 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió cloruro de metanosulfonilo (19,99 mg, 13,6 ul, 0,175 mmol, 1,0 eq) y la reacción se dejó calentar a TA. Después de agitar durante 2 h se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de [6-[4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]fenil]-3-piridil]metilo (85 mg, 39 %) como sólido de color marrón claro. MS (ESI): 408,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermediario 2

3-[5-(bromometil)-2-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



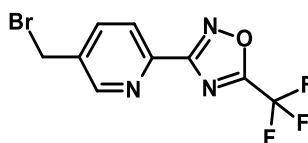
Etapla a) *3-(5-metil-2-piridil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol*



A una solución de N'-hidroxi-5-metil-piridina-2-carboxamidina (500 mg, 3,31 mmol, 1,0 eq) en THF (15 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (0,71 ml, 5,03 mmol, 1,52 eq) a 0 °C y

la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 3-(5-metil-2-piridil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (480 mg, 2,09 mmol, 63 % de rendimiento) como aceite de color amarillo. MS (ESI): 229,9 [M+H]⁺

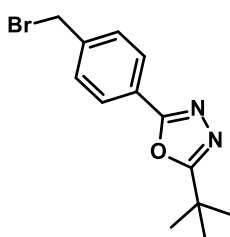
Etapla b) 3-[5-(bromometil)-2-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



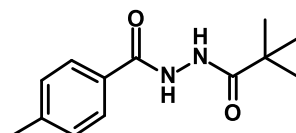
A una solución de 3-(5-metil-2-piridil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (1,0 g, 4,36 mmol, 1,0 eq) y NBS (0,78 g, 4,36 mmol, 1,0 eq) en CCl₄ (20 ml) se añadió AIBN (0,01 g, 0,09 mmol, 0,02 eq) a TA y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % EtOAc en éter de petróleo). Antes de la concentración de las fracciones obtenidas de la columna, se añadió HCl 1 N en EtOAc (1,1 ml, 4,4 mmol, 1,01 eq), seguido por concentración bajo presión reducida para dar 3-[5-(bromometil)-2-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol; (1000 mg, 2,9 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo, como sal de clorhidrato. MS (ESI): 308,1 [M+H]⁺

Intermediario 3

2-[4-(bromometil)fenil]-5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol

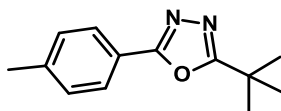


Etapla a) *N'*-(2,2-dimetilpropanoil)-4-metil-benzohidrazida



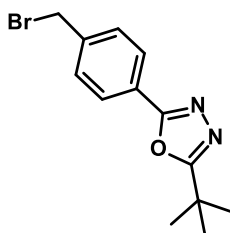
Se preparó el compuesto del título a partir de ácido p-toluico (2000 mg, 14,7 mmol, 1,0 eq) e hidrazida de ácido piválico (2047 mg, 17,6 mmol, 1,2 eq) de forma análoga al procedimiento general **3** y se obtuvo como sólido de color blanco (2200 mg, 9,39 mmol, 62 % de rendimiento). MS (ESI): 235,3 [M+H]⁺.

Etapa b) 2-ter-butil-5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol

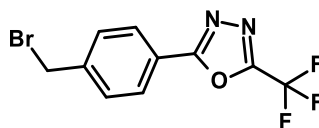


Se preparó el compuesto del título a partir de N'-(2,2-dimetilpropanoil)-4-metilbenzohidrazida (1050 mg, 4,48 mmol) de forma análoga al procedimiento general **5a** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (1100 mg, 5,09 mmol, 95 % de rendimiento). MS (ESI): 217,1 [M+H]⁺

Etapa c) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol



A una solución 2-ter-butil-5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol (289 mg, 1,34 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (5,3 ml) se añadió N-bromosuccinimida (285,4 mg, 1,6 mmol, 1,2 eq) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (65,8 mg, 0,4 mmol, 0,3 eq). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 3 horas. La reacción se vertió en salmuera y se extrajo 3x con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo remanente se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (0-35 % EtOAc en heptano) para dar 2-[4-(bromometil)fenil]-5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol (177 mg, 40 %) como sólido de color azul claro. MS (ESI): 295,0 [M+H]⁺

Intermediario 4**2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol**

A una solución de 2-(4-metilfenil)-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol (250 mg, 1,1 mmol, 1 eq, CAS 1352872-11-7) y NBS (156,01 mg, 0,88 mmol, 0,8 eq) en CCl₄ (5 ml) se añadió AIBN (89,96 mg, 0,55 mmol, 0,5 eq) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 2-[4-(bromometil)fenil]-5-

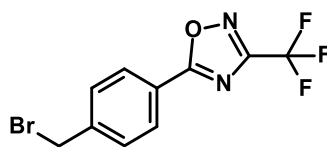
(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol (400 mg, 1,3 mmol, 71 % de rendimiento) como sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 307,0 [M+H]⁺.

Los intermediarios de la siguiente tabla se prepararon de forma análoga al intermediario de ejemplo 4, usando el bloque de construcción indicado.

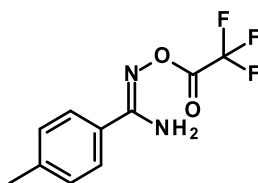
Intermediario	Estructura	Nombre sistemático	Bloque de construcción	MS, ESI: m/z
5		5-[4-(bromometil)fenil]-3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol	3-ciclopropil-5-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol (CAS 2386184-90-1)	278,9 [M+H] ⁺
6		3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)isoxazol	3-(4-Metilfenil)-5-(trifluorometil)isoxazol (CAS 187812-15-3)	308,1 [M+H] ⁺

Intermediario 7

5-[4-(bromometil)fenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



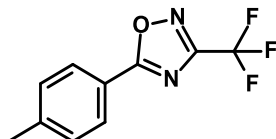
Etap a) [(Z)-[amino(p-tolil)metileno]amino] 2,2,2-trifluoroacetato



A una solución de 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxi-acetamidina (150 mg, 1,17 mmol, 1,0 eq) y DIEA (379 mg, 2,93 mmol, 2,5 eq) en DCM (3 ml) se añadió por goteo una solución de cloruro de 4-metilbenzoilo (190 mg, 1,23 mmol, 1,05 eq) en DCM (2 ml) a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró directamente bajo presión reducida. El residuo remanente se disolvió en EtOAc (20 ml) y se añadió agua (10 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar [(Z)-(1-

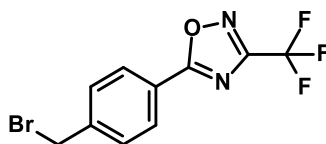
amino-2,2,2-trifluoro-etiliden)amino] 4-metilbenzoato (350 mg, 1,42 mmol, 102 % de rendimiento) como sólido blancuzco. MS (ESI): 247,1 [M+H]⁺

Etapla b) 5-(*p*-tolil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



A una solución de [(Z)-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etiliden)amino] 4-metilbenzoato (350 mg, 1,42 mmol, 1,0 eq) en DMSO (4 ml) se añadió KOH (160 mg, 2,84 mmol, 2,0 eq) a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo remanente se purificó mediante TLC preparativa (20 % EtOAc en éter de petróleo) para dar 5-(*p*-tolil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (190 mg, 0,83 mmol, 56 % de rendimiento) como sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 229,1 [M+H]⁺

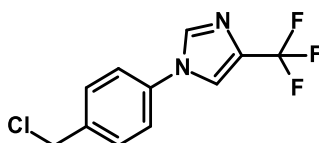
Etapla c) 5-[4-(bromometil)fenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



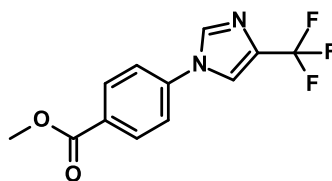
A una solución de 3-ciclopropil-5-(*p*-tolil)-1,2,4-oxadiazol (500 mg, 2,5 mmol, 1,0 eq) y NBS (533 mg, 3,0 mmol, 1,2 eq) en CCl₄ (5 ml) se añadió AIBN (82 mg, 0,5 mmol, 0,2 eq) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 12 h en atmósfera inerte. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró y concentró bajo presión reducida para dar 5-[4-(bromometil)fenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (300 mg, 0,98 mmol, 74 % de rendimiento) como aceite de color amarillo claro. MS (ESI): 307,0 [M+H]⁺

Intermediario 8

1-[4-(clorometil)fenil]-4-(trifluorometil)imidazol

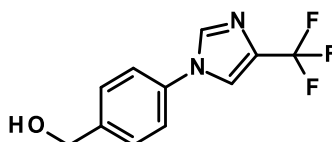


Etapla a) 4-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]benzoato de metilo



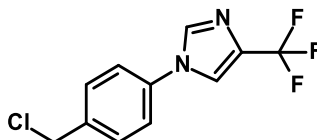
A una solución de 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (1000 mg, 7,35 mmol, 1,0 eq) y 4-fluorobenzoato de metilo (1359 mg, 8,82 mmol, 1,2 eq) en DMF (1 ml) se añadió carbonato de potasio (2031 mg, 14,7 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La reacción se vertió en agua (60 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml×2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-20 % EtOAc en éter de petróleo) para dar 4-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]benzoato de metilo (1100 mg, 4,07 mmol, 55 % de rendimiento) como sólido de color blanco. MS (ESI): 271,0 [M+H]⁺

Etapla b) *4-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]fenil]metanol*

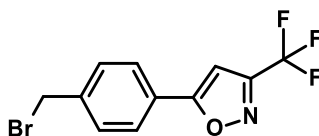


A una solución de 4-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]benzoato de metilo (500 mg, 1,85 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (5,55 ml, 5,55 mmol, 3,0 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (0,24 ml), NaOH al 15 % (ac. 0,24 ml) y agua (0,72 ml) secuencialmente, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]fenil]metanol (280,0 mg, 1,16 mmol, 63 % de rendimiento) como sólido de color amarillo. MS (ESI): 243,1 [M+H]⁺

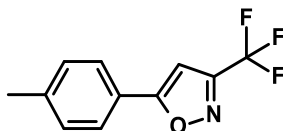
Etapla c) *1-[4-(clorometil)fenil]-4-(trifluorometil)imidazol*



A una solución de 4-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]fenil]metanol (100,0 mg, 0,41 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,09 ml, 1,24 mmol, 3,0 eq) lentamente por medio de jeringa a TA y la solución se agitó durante 1 h. La solución se concentró directamente para dar 1-[4-(clorometil)fenil]-4-(trifluorometil)imidazol (90 mg, 0,35 mmol, 83 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo. MS (ESI): 261,1 [M+H]⁺

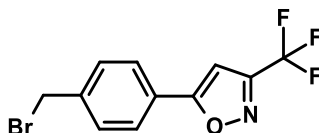
Intermediario 9**5-[4-(bromometil)fenil]-3-(trifluorometil)isoxazol**

Etapa a) 5-(*p*-tolil)-3-(trifluorometil)isoxazol

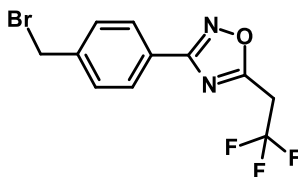


A una solución de 4-etiniltolueno (1,0 g, 8,61 mmol, 1,0 eq) en cloroformo (20 ml) se añadió sucesivamente ácido acético (57 μ l), 2,2,2-trifluoroetilamina (2,56 g, 25,83 mmol, 3,0 eq) y nitrito de isoamilo (3,47 ml, 25,83 mmol, 3,0 eq) en atmósfera inerte. A continuación se añadieron CuI (166,7 mg, 0,88 mmol, 0,1 eq) y ZnBr₂ (3,88 g, 17,22 mmol, 2,0 eq) a TA y se agitó durante 24 h. La solución se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100 % éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,1 g, 33 %). MS (ESI): 228,0 [M+H]⁺

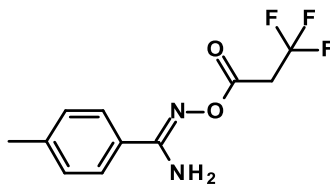
Etapa b) 5-[4-(bromometil)fenil]-3-(trifluorometil)isoxazol



Se preparó el compuesto del título a partir de 5-(*p*-tolil)-3-(trifluorometil)isoxazol (150,0 mg, 0,66 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color blanco (50 mg, 25 %). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,85-7,79 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,53 (s, 2H).

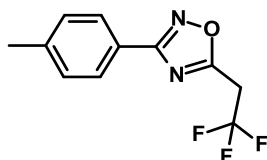
Intermediario 10**3-[4-(bromometil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol**

Etapa a) [(*Z*)-[amino(*p*-tolil)metileno]amino] 3,3,3-trifluoropropanoato



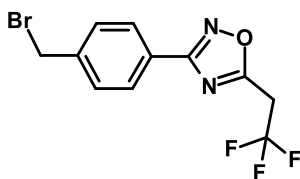
A una solución de N'-hidroxi-4-metil-benzamidina (300 mg, 1,88 mmol, 1,0 eq) en THF (9,39 ml) se añadió HATU (1,07 g, 2,82 mmol, 1,5 eq), DIEA (606 mg, 820 μ l, 4,69 mmol, 2,5 eq) y ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (288 mg, 199 μ l, 2,25 mmol, 1,2 eq). La solución amarilla se agitó a TA durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10 % MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (310 mg, 64 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 261,1 [M+H]⁺

Etapla b) 3-(p-tolil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol



[(Z)-[amino(p-tolil)metileno]amino] 3,3,3-trifluoropropanoato (310 mg, 1,19 mmol, 1,0 eq) se suspendió en tolueno. Se agitó la mezcla a 110 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se purificó directamente a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-5 % MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (246 mg, 80 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 243,1 [M+H]⁺

Etapla c) 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol

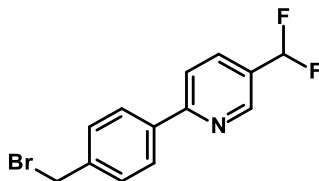


A una solución 3-(p-tolil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol (100 mg, 0,41 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (4,13 ml) se añadió NBS (77,16 mg, 0,43 mmol, 1,05 eq) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (10,17 mg, 0,062 mmol, 0,15 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La reacción se vertió en salmuera y se extrajo EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice

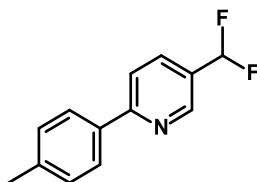
(0-75 % DCM en heptano) para dar 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol (22,4 mg, 16 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 321,0 [M+H]⁺

Intermediario 11

2-[4-(bromometil)fenil]-5-(difluorometil)piridina

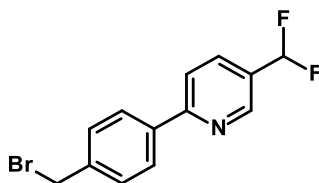


Etapa a) 5-(difluorometil)-2-(p-tolil)piridina



Una mezcla de ácido p-tolilborónico (255 mg, 1,88 mmol, 1,0 eq), 2-cloro-5-(difluorometil)piridina (368 mg, 2,25 mmol, 1,2 eq) y K₂CO₃ (778 mg, 5,63 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (6,63 ml) y agua (663,43 ul) se desgasificó con argón durante 5 min. Se añadió 1.1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) (27,45 mg, 37,51 µmol, 0,02 eq) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 3,5 h. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc (150 ml) y agua (75 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con una porción de 50 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 150 ml, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0-20 % EtOAc en heptano) para dar 5-(difluorometil)-2-(p-tolil)piridina (325 mg, 78 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 220,1 [M+H]⁺

Etapa b) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(difluorometil)piridina

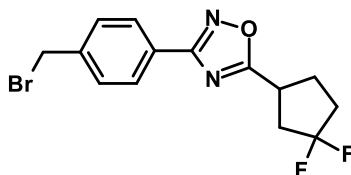


A una mezcla de 5-(difluorometil)-2-(p-tolil)piridina (3,49 g, 15,9 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (64 ml) se añadió N-bromosuccinimida (2,97 g, 16,7 mmol, 1,05 eq) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (784,2 mg, 4,78 mmol, 0,3 eq) a TA. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La reacción se vertió en salmuera (100 ml) y se extrajo con tres porciones de EtOAc (100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se

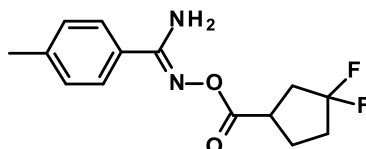
filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (0-10 % EtOAc en heptano) para dar 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(difluorometil)piridina (325 mg, 70 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 299,9 [M+H]⁺

Intermediario 12

3-[4-(bromometil)fenil]-5-(3,3-difluorociclopentil)-1,2,4-oxadiazol

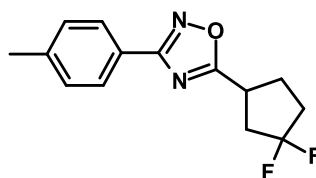


Etap a) [(Z)-[amino(p-tolil)metileno]amino] 3,3-difluorociclopentanocarboxilato



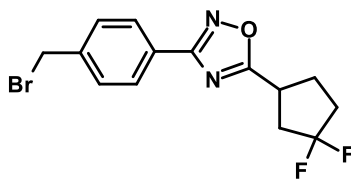
A una solución de N'-hidroxi-4-metil-benzamidina (300 mg, 1,88 mmol, 1,0 eq) en THF (9,39 ml) se añadió HATU (1,07 g, 2,82 mmol, 1,5 eq), DIEA (607 mg, 819,9 µl, 4,69 mmol, 2,5 eq) y ácido 3,3-difluorociclopentanocarboxílico (338,26 mg, 260,2 µl, 2,25 mmol, 1,2 eq). La solución amarilla se agitó a TA durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-50 % EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como sólido blanco (470 mg, 89 %). MS (ESI): 283,1 [M+H]⁺

Etap b) 5-(3,3-difluorociclopentil)-3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol



[(Z)-[amino(p-tolil)metileno]amino] 3,3-difluorociclopentanocarboxilato (470 mg, 1,66 mmol, 1,0 eq) se suspendió en tolueno y se calentó a reflujo durante 6 h. La solución se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-5 % MeOH en DCM) para dar el compuesto del título como líquido incoloro (392 mg, 89 %). MS (ESI): 265,1 [M+H]⁺

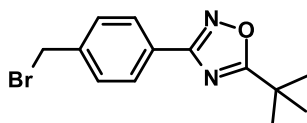
Etap c) 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(3,3-difluorociclopentil)-1,2,4-oxadiazol



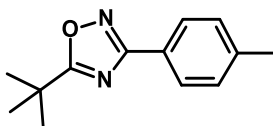
A una solución de 5-(3,3-difluorociclopentil)-3-(*p*-tolil)-1,2,4-oxadiazol (50 mg, 0,189 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (1,89 ml) se añadió N-bromosuccinimida (34 mg, 0,191 mmol, 1,01 eq) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (4,66 mg, 0,028 mmol, 0,15 eq) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La reacción se inactivó tras la adición de tiosulfato de sodio acuoso sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (5-75 % DCM en heptano) para dar el compuesto del título (29,6 mg, 46 %) como polvo blanco. MS (ESI): 343,1 [M+H]⁺

Intermediario 13

3-[4-(bromometil)fenil]-5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol

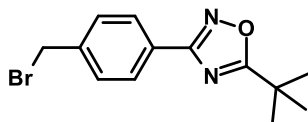


Etapa a) 5-ter-butil-3-(*p*-tolil)-1,2,4-oxadiazol



A una solución de N'-hidroxi-4-metil-benzamidina (500 mg, 3,33 mmol, 1,0 eq. CAS 19227-13-5) y DIPEA (1,77 ml, 9,99 mmol, 3,0 eq) en tolueno (10 ml) se añadió cloruro de pivaloilo (481,74 mg, 4,0 mmol, 1,2 eq. CAS 3282-30-2) a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a TA durante 10 min. A continuación la temperatura se incrementó a 80 °C y la agitación continuó durante 16 h. La mezcla se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se vertió directamente en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (2-30 % EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como aceite incoloro (814 mg, 3,76 mmol, 113 % de rendimiento). MS (ESI): 217,0 [M+H]⁺

Etapa b) 3-[4-(bromometil)fenil]-5-ter-butil-1,2,4-oxadiazol

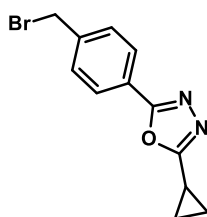


A una solución de 5-ter-butil-3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol (300 mg, 1,39 mmol, 1,0 eq) en tetracloruro de carbono (6 ml) se añadió AIBN (66,46 mg, 0,4 mmol, 0,29 eq), N-bromosuccinimida (296,3 mg, 1,66 mmol, 1,2 eq). A continuación la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La solución se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-5 % EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (380 mg, 1,29 mmol, 93 % de rendimiento).

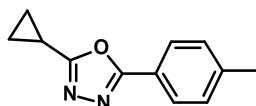
MS (ESI): 295,1 [M+H]⁺

Intermediario 14

2-[4-(bromometil)fenil]-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol



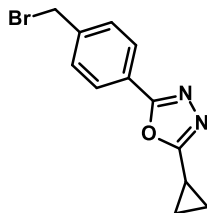
Etapa a) 2-ciclopropil-5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol



El ácido ciclopropanocarboxílico (CAS: 1759-53-1) (300,95 mg, 278,7 µl, 3,5 mmol, 1,05 eq) se disolvió en THF (15 ml) y se enfrió a 0-5 °C. A continuación se añadió CDI (566,8 mg, 3,4958 mmol, 1,05 eq) en una porción y la mezcla se agitó durante 90 min. A esta mezcla se añadió a continuación una solución de 4-metilbenzohidrazida (CAS: 3619-22-5) (500 mg, 3,33 mmol, 1,0 eq) en THF (11 ml) por medio de jeringa y la mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró directamente bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-100 % EtOAc en heptano) para dar el intermediario crudo de hidrazida (750 mg). Este producto crudo se suspendió a continuación en tolueno (11 ml) y se añadió reactivo de Burgess (1,59 g, 6,66 mmol, 2,0 eq). La mezcla resultante se calentó y se agitó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(cargada como solución en tolueno, 0-30 % EtOAc en heptano) para dar 2-ciclopropil-5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol (303 mg, 45 %) como aceite incoloro. MS (ESI): 201,1 [M+H]⁺

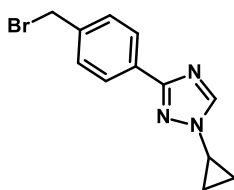
Etapas b) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol



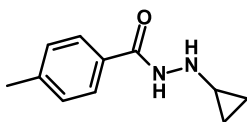
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **12** a partir de 2-ciclopropil-5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol (300 mg, 1,47 mmol, 1 eq) y se obtuvo como un sólido de color blanco (240 mg, 55 % de rendimiento). MS (ESI): 279,1 [M+H]⁺.

Intermediario 15

3-[4-(bromometil)fenil]-1-ciclopropil-1,2,4-triazol

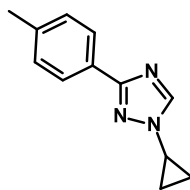


Etapas a) *N'*-ciclopropil-4-metil-benzohidrazida



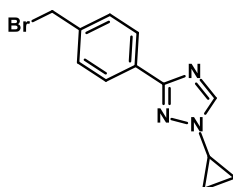
A la solución de ácido p-toluico (CAS: 99-94-5) (2,0 g, 14,69 mmol, 1,0 eq), HATU (11,0 g, 28,93 mmol, 1,97 eq) y N,N-diisopropiletilamina (10,23 ml, 58,76 mmol, 4,0 eq) en THF (30 ml) a TA se añadió dihidrocloruro de ciclopropilhidrazina (CAS: 213764-25-1 2,34 g, 16,16 mmol, 1,1 eq). La solución se agitó a TA durante 2 h. La mezcla resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (Flash Columna Welch Ultimate XB_C18 20-40 μm; 120 Å, MeCN al 60 % en agua). La solución resultante se extrajo con EtOAc (300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (600 mg, 3,15 mmol, 21 % de rendimiento) como sólido de color blanco. MS (ESI): 191,2 [M+H]⁺.

Etapas b) 1-ciclopropil-3-(p-tolil)-1,2,4-triazol



Una solución de N'-ciclopropil-4-metil-benzohidrazida (500 mg, 2,63 mmol, 1,0 eq), acetato de amonio (1,5 g, 19,46 mmol, 7,4 eq) en ortoformiato de trimetilo (10,0 ml, 87,73 mmol, 33,38 eq) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-20 % EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (120 mg, 0,6 mmol, 21 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): 200,0 [M+H]⁺.

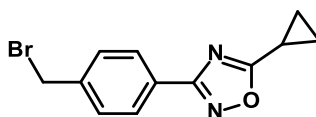
Etapla c) 3-[4-(bromometil)fenil]-1-ciclopropil-1,2,4-triazol



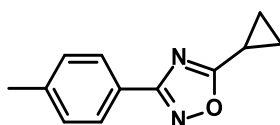
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento general **12** a partir de 1-ciclopropil-3-(p-tolil)-1,2,4-triazol (80 mg, 0,4 mmol) y se obtuvo como un aceite de color amarillo claro (75 mg, 43 % de rendimiento). MS (ESI): 279,1 [M+H]⁺.

Intermediario 16

3-[4-(bromometil)fenil]-5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol



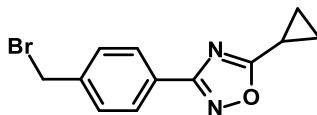
Etapla a) 5-ciclopropil-3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol



A una solución de N'-hidroxi-4-metil-benzamidina (1,5 g, 9,49 mmol, 1,000 eq) en DMSO (10 ml) se añadió ciclopropanocarboxilato de metilo (1,43 g, 1,44 ml, 14,23 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. Se añadió NaOH en polvo reciente (569. mg, 14,23 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se

eliminó bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en heptano) para dar 5-ciclopropil-3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol (1,75 g, 89 %) como líquido incoloro. MS (ESI): 201,0 [M+H]⁺

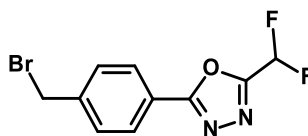
Etapla b) 3-[4-(bromometil)fenil]-5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol



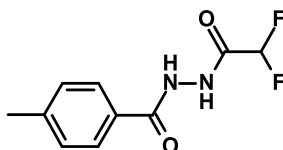
A una solución de 5-ciclopropil-3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol (1,74 g, 8,17 mmol, 1,0 eq) en MeCN (35 ml) se añadió N-bromosuccinimida (1,53 g, 8,58 mmol, 1,05 eq) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (402 mg, 2,45 mmol, 0,3 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se vertió en salmuera y se extrajo 3x con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo remanente se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (0-20 % EtOAc en heptano) para dar 3-[4-(bromometil)fenil]-5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol (2,11 g, 80 %) como sólido cristalino de color blanco. MS (ESI): 279,0 [M+H]⁺

Intermediario 17

2-[4-(bromometil)fenil]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

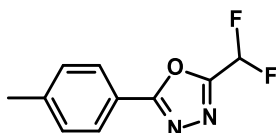


Etapla a) N'-(2,2-difluoroacetil)-4-metil-benzohidrazida



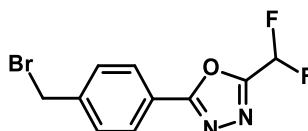
A una solución de 4-metilbenzohidrazida (3 g, 19,98 mmol, 1 eq) y ácido 2,2-difluoroacético (1,92 g, 1,26 ml, 19,98 mmol, 1 eq) en THF (200 ml) a TA se añadió DIEA (5,16 g, 6,98 ml, 39,95 mmol, 2 eq) y HATU (8,36 g, 21,97 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron agua y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó, para dar un sólido de color amarillo (14 g) que contenía el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. MS (ESI): 227,1 [M-H]

Etapla b) 2-(difluorometil)-5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol



N'-(2,2-difluoroacetil)-4-metil-benzohidrazida (14 g, 39,88 mmol, 1,0 eq) se agitó con cloruro de p-toluenosulfonilo (15,21 g, 79,75 mmol, 2,0 eq) y DIEA (12,88 g, 17,41 ml, 99,69 mmol, 2,5 eq) en DCM (150 ml) durante 90 min. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y evaporaron hasta la sequedad. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en heptano) para dar 2-(difluorometil)-5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol (3,1 g, 36 %) como sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 211,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

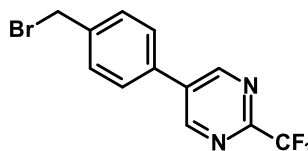
Etapas c) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



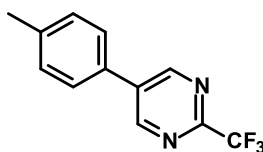
A una solución de 2-(difluorometil)-5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol (3,1 g, 14,16 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (70 ml) se añadió N-bromosuccinimida (2,52 g, 14,16 mmol, 1,0 eq) y AIBN (697,53 mg, 4,25 mmol, 0,3 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se vertió en salmuera y se extrajo 3x con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % EtOAc en heptano) para dar 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (3,26 g, 70 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 289,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermediario 19

5-[4-(bromometil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina

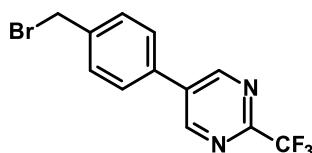


Etapas a) 5-(p-tolil)-2-(trifluorometil)pirimidina



Una mezcla de ácido p-tolilborónico (250 mg, 1,84 mmol, 1,0 eq), 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (500,8 mg, 2,21 mmol, 1,2 eq) y K_2CO_3 (762,41 mg, 5,52 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (6,5 ml) y agua (650,42 μ l) se desgasificó con argón durante 5 min. Se añadió el aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH_2Cl_2 (26,91 mg, 36,78 μ mol, 0,02 eq) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc (150 ml) y agua (75 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-15 % EtOAc en heptanos) para dar 5-(p-tolil)-2-(trifluorometil)pirimidina (343 mg, 78 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 239,1 $[M+H]^+$

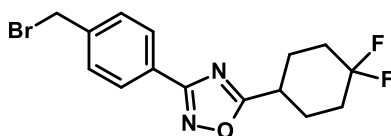
Etapas b) 5-[4-(bromometil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina



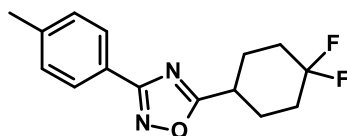
Se preparó el compuesto del título a partir de 5-(p-tolil)-2-(trifluorometil)pirimidina (343 mg, 15,92 mmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color blanco (378 mg, 80 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 317,1 $[M+H]^+$

Intermediario 20

3-[4-(bromometil)fenil]-5-(4,4-difluorociclohexil)-1,2,4-oxadiazol



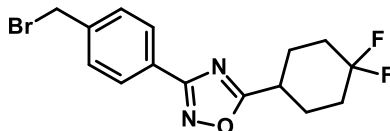
Etapas a) 5-(4,4-difluorociclohexil)-3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol



A una solución de N'-hidroxi-4-metil-benzamidina (250 mg, 1,66 mmol, 1,0 eq) y 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etilo (480 mg, 2,5 mmol, 1,5 eq) en DMSO (4 ml) se añadió NaOH (100 mg, 2,5 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se formó un precipitado de color amarillo y la mezcla se filtró. La torta del filtro se disolvió en EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 5-(4,4-difluorociclohexil)-

3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol (197 mg, 0,71 mmol, 37 % de rendimiento) como sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 279,1 [M+H]⁺

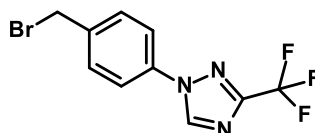
Etapa b) 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(4,4-difluorociclohexil)-1,2,4-oxadiazol



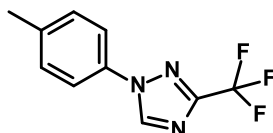
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4,4-difluorociclohexil)-3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol (1130 mg, 4,06 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color amarillo claro (670 mg, 1,88 mmol, 38 % de rendimiento). MS (ESI): 359,0 [M+H]⁺

Intermediario 22

1-[4-(bromometil)fenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol

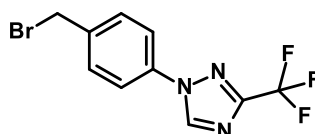


Etapa a) 1-(p-tolil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol



El ácido p-tolilborónico (500 mg, 3,68 mmol, 1,0 eq) y 3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol (504 mg, 3,68 mmol, 1,0 eq) se disolvió en DMF (2 ml). Se añadió piridina (581,8 mg, 595 µl, 7,36 mmol, 2,0 eq) y cobre (polvo) (46,7 mg, 735 µmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Se añadió HCl 1 N y la mezcla se extrajo EtOAc (3x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % EtOAc en heptanos) para dar 1-(p-tolil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol (316 mg, 38 %) como cristalino blanco. MS (ESI): 228,2 [M+H]⁺

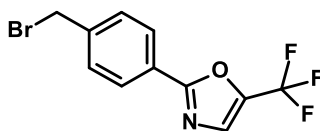
Etapa b) 1-[4-(bromometil)fenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol



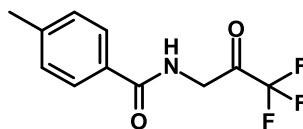
Se preparó el compuesto del título a partir de 1-(p-tolil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol (315 mg, 1,39 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color blanco (351 mg, 68 %). MS (ESI): 308,0 [M+H]⁺

Intermediario 23

2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)oxazol

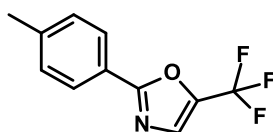


Etapa a) 4-metil-N-(3,3,3-trifluoro-2-oxo-propil)benzamida



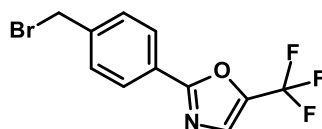
A la solución de 4-metilbenzamida (500 mg, 3,7 mmol, 1,0 eq) en tolueno (10 ml) se añadió 3-cloro-1,1,1-trifluoroacetona (1,08 g, 7,4 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 24 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta la sequedad. El crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-95 % EtOAc en éter de petróleo) para dar 4-metil-N-(3,3,3-trifluoro-2-oxo-propil)benzamida (1,2 g mg, 99 % de rendimiento) como sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 246,1 [M+H]⁺

Etapa b) 2-(p-tolil)-5-(trifluorometil)oxazol



A la solución de 4-metil-N-(3,3,3-trifluoro-2-oxo-propil)benzamida (1,2 g, 4,89 mmol, 1,0 eq) en piridina (150 ml) se añadió POCl₃ (30,0 ml, 321,85 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución fría (0 °C) de NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), y se extrajo con EtOAc (100 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron a continuación con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto del título (400 mg, 36 % de rendimiento) como sólido de color blanco. MS (ESI): 228,1 [M+H]⁺

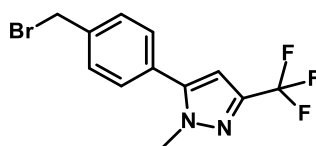
Etapa c) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)oxazol



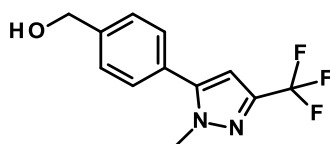
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(p-tolil)-5-(trifluorometil)oxazol (566,0 mg, 2,49 mmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido incoloro (450 mg, 45 %). MS (ESI): 307,9 [M+H]⁺

Intermediario 24

5-[4-(bromometil)fenil]-1-metil-3-(trifluorometil)pirazol

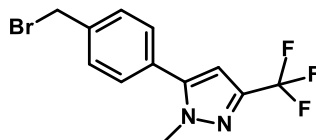


Etap a) *[4-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenil]metanol*



El ácido [2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]borónico (364,59 mg, 1,88 mmol, 1,1 eq) y alcohol 4-yodobencílico (400 mg, 1,71 mmol, 1,0 eq) se disolvieron en 1,4-dioxano (4,68 ml). A esta mezcla, se añadió una solución de Na₂CO₃ (453 mg, 4,27 mmol, 2,5 eq) en agua (2,12 ml) y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de argón a través de la reacción durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (197,5 mg, 170,9 µmol, 0,1 eq) y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió diluida con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces, combinada y se secó con sulfato de sodio. La mezcla se filtró y concentró bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % EtOAc en heptanos) para dar [4-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenil]metanol (210 mg, 48 %) como aceite incoloro. MS (ESI): 257,1 [M+H]⁺

Etap a b) *5-[4-(bromometil)fenil]-1-metil-3-(trifluorometil)pirazol*

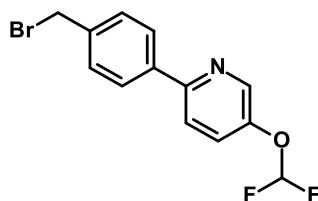


A una solución de [4-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenil]metanol (210 mg, 819,6 µmol, 1,0 eq) en DCM (5,46 ml) a 0 °C se añadió PBr₃ (110,9 mg, 38,65 µl, 409 µmol, 0,5 eq) por goteo. La reacción resultante se agitó a 0 °C durante 90 min. Después de 2 h, se añadió

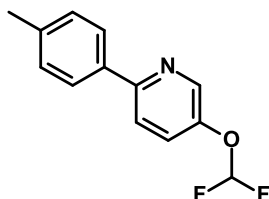
PBr₃ (110,9 mg, 38,65 μ l, 410 μ mol, 0,5 eq) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y NaHCO₃ sat. ac. La capa orgánica se extrajo con DCM tres veces, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (0-60 % EtOAc en heptanos) para dar 5-[4-(bromometil)fenil]-1-metil-3-(trifluorometil)pirazol (156,7 mg, 60 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 319,0 [M+H]⁺

Intermediario 25

2-[4-(bromometil)fenil]-5-(difluorometoxi)piridina

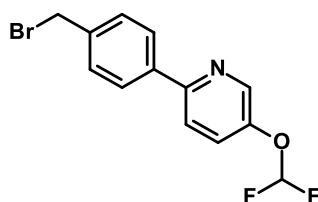


Etap a) 5-(difluorometoxi)-2-(p-tolil)piridina



Una mezcla de ácido p-tolilborónico (500 mg, 3,68 mmol, 1,0 eq), 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina (988 mg, 4,41 mmol, 1,2 eq) y K₂CO₃ (1,52 g, 11,03 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (13 ml) y agua (1,3 ml) se desgasificó con argón durante 5 min. Se añadió el aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH₂Cl₂ (53,82 mg, 73,55 μ mol, 0,02 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna (0-20 % EtOAc en heptanos) para dar 5-(difluorometoxi)-2-(p-tolil)piridina (613 mg, 71 %) como líquido incoloro. MS (ESI): 236,1 [M+H]⁺

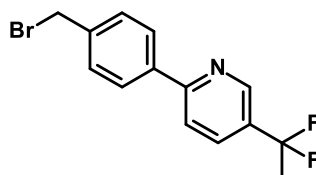
Etap a b) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(difluorometoxi)piridina



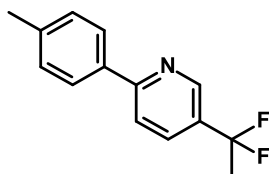
Se preparó el compuesto del título a partir de 5-(difluorometoxi)-2-(p-tolil)piridina (613 mg, 2,61 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como líquido de color amarillo claro (456 mg, 56 %). MS (ESI): 314,1 [M+H]⁺

Intermediario 26

2-[4-(bromometil)fenil]-5-(1,1-difluoroetil)piridina

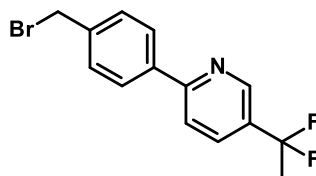


Etapa a) 5-(1,1-difluoroetil)-2-(p-tolil)piridina

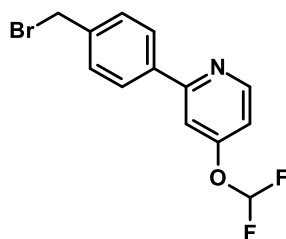
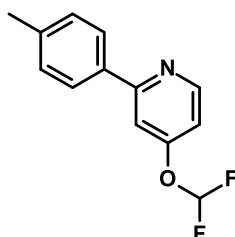


Una mezcla de ácido p-tolilborónico (500 mg, 3,68 mmol, 1,0 eq), 2-cloro-5-(1,1-difluoroetil)piridina (783,67 mg, 4,41 mmol, 1,2 eq) y K₂CO₃ (1,52 g, 11,03 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (13 ml) y agua (1,3 ml) se desgasificó con argón durante 5 min. Se añadió el aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH₂Cl₂ (53,82 mg, 73,55 μmol, 0,02 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna (0-20 % EtOAc en heptanos) para dar 5-(1,1-difluoroetil)-2-(p-tolil)piridina (740 mg, 79 %) como sólido cristalino de color blanco. MS (ESI): 234,2 [M+H]⁺

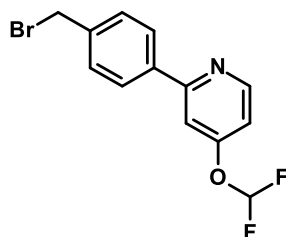
Etapa b) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(1,1-difluoroetil)piridina



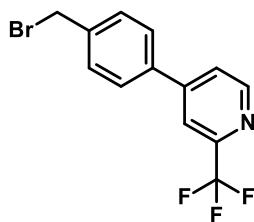
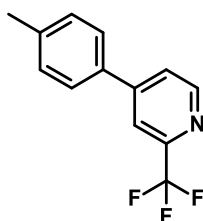
Se preparó el compuesto del título a partir de 5-(1,1-difluoroetil)-2-(p-tolil)piridina (740 mg, 3,17 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido cristalino de color blanco (609 mg, 49 %). MS (ESI): 314,1 [M+H]⁺

Intermediario 27**2-[4-(bromometil)fenil]-4-(difluorometoxi)piridina****Etapla a) 4-(difluorometoxi)-2-(p-tolil)piridina**

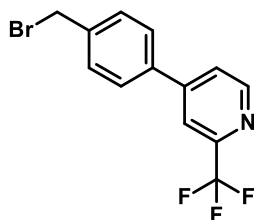
Una mezcla de ácido p-tolilborónico (250 mg, 1,84 mmol, 1,0 eq), 2-bromo-4-(difluorometoxi)piridina (494,26 mg, 2,21 mmol, 1,2 eq) y K_3PO_4 (741,6 mg, 3,49 mmol, 1,9 eq) en 1,4-dioxano (9,19 ml) y agua (1,31 ml) se desgasificó con argón durante 10 min en el baño de ultrasonidos. A continuación, se añadió el aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH_2Cl_2 (152 mg, 183,9 μ mol, 0,1 eq) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtAOc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-20 % EtOAc en heptanos) para dar el compuesto del título como líquido incoloro (461,5 mg, 96 %). MS (ESI): 236,0 $[M+H]^+$

Etapla b) 2-[4-(bromometil)fenil]-4-(difluorometoxi)piridina

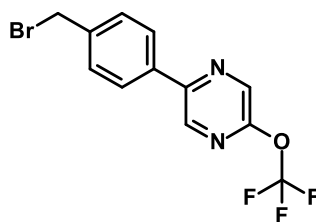
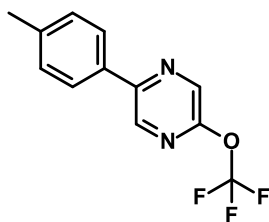
Se preparó el compuesto del título a partir de 4-(difluorometoxi)-2-(p-tolil)piridina (440 mg, 1,68 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color blanco (171 mg, 31 %). MS (ESI): 315,9 $[M+H]^+$

Intermediario 28**4-[4-(bromometil)fenil]-2-(trifluorometil)piridina****Etap a) 2-(trifluorometil)-4-(p-tolil)piridina**

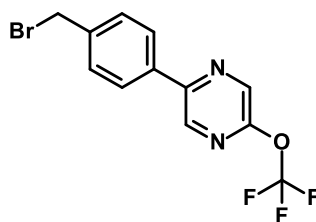
Una mezcla de ácido p-tolilborónico (250 mg, 1,84 mmol, 1,0 eq), 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina (514 mg, 2,21 mmol, 1,2 eq) y K_2CO_3 (762,41 mg, 5,52 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (6,5 ml) y agua (650,42 μ l) se desgasificó con argón durante 5 min. Se añadió el aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH_2Cl_2 (26,91 mg, 36,78 μ mol, 0,02 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna (0-20 % EtOAc en heptanos) para dar 2-(trifluorometil)-4-(p-tolil)piridina (403 mg, 90 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 238,1 $[M+H]^+$

Etap a) 4-[4-(bromometil)fenil]-2-(trifluorometil)piridina

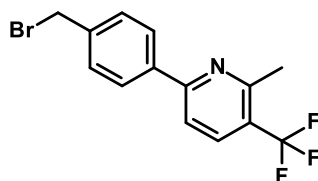
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(trifluorometil)-4-(p-tolil)piridina (403 mg, 1,65 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color blanco (475 mg, 81 %). MS (ESI): 316,0 $[M+H]^+$

Intermediario 29**2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometoxi)pirazina****Etap a) 2-(p-tolil)-5-(trifluorometoxi)pirazina**

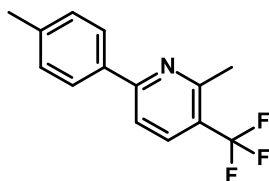
Se disolvió 2-cloro-5-(trifluorometoxi)pirazina (50 mg, 252 μmol , 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1,26 ml) y agua (1,26 ml). Se añadieron K_2CO_3 (87 mg, 630 μmol , 2,5 eq), ácido p-tolilborónico (34,24 mg, 251,85 μmol , 1,0 eq) y el aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH_2Cl_2 (10,28 mg, 12,6 μmol , 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % EtOAc en heptanos) para dar el compuesto del título como sólido de color blanco (49,8 mg, 78 %). MS (ESI): 255,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etap a) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometoxi)pirazina

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(p-tolil)-5-(trifluorometoxi)pirazina (49,8 mg, 0,2 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color blanco (55,4 mg, 78 %). MS (ESI): 332,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

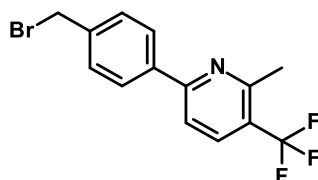
Intermediario 30**6-[4-(bromometil)fenil]-2-metil-3-(trifluorometil)piridina**

Etapa a) 2-metil-6-(p-tolil)-3-(trifluorometil)piridina

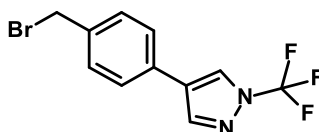


La 6-cloro-2-metil-3-(trifluorometil)piridina (431,53 mg, 2,21 mmol, 1,0 eq) se agitó con ácido p-tolilborónico (300 mg, 2,21 mmol, 1,0 eq), aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH_2Cl_2 (90 mg, 110,3 μmol , 0,05 eq) y K_2CO_3 (762,4 mg, 5,52 mmol, 2,5 eq) en 1,4-dioxano (7,2 ml) y agua (720 μl) a 80 °C durante 3 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó directamente mediante cromatografía en columna sobre sílice (0-30 % EtOAc en heptanos) para dar 2-metil-6-(p-tolil)-3-(trifluorometil)piridina (305 mg, 53 %) como sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 252,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

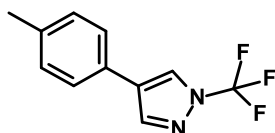
Etapa b) 6-[4-(bromometil)fenil]-2-metil-3-(trifluorometil)piridina



Se preparó el compuesto del título a partir de 2-metil-6-(p-tolil)-3-(trifluorometil)piridina (305 mg, 1,21 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color blanco (344 mg, 76 %). MS (ESI): 332,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

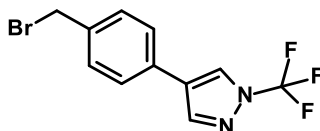
Intermediario 31**4-[4-(bromometil)fenil]-1-(trifluorometil)pirazol**

Etapa a) 4-(p-tolil)-1-(trifluorometil)pirazol



El 4-bromo-1-(trifluorometil)pirazol (63,25 mg, 294 μmol , 1,0 eq) se disolvió en 1,4-dioxano (1,47 ml) y agua (1,47 ml). Se añadieron K_2CO_3 (101,65 mg, 735,51 μmol , 2,5 eq), ácido p-tolilborónico (40 mg, 294,2 μmol , 1,0 eq) y el aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH_2Cl_2 (12,01 mg, 14,71 μmol , 0,05 eq) a la solución y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se lavó 3x con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-20 % EtOAc en heptanos) para dar 4-(p-tolil)-1-(trifluorometil)pirazol (41 mg, 59 %) como aceite de color amarillo claro. MS (ESI): 227,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

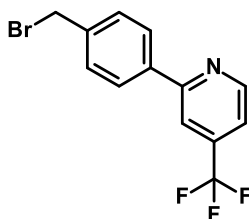
Etapla b) 4-[4-(bromometil)fenil]-1-(trifluorometil)pirazol



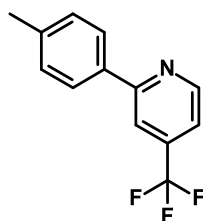
Se preparó el compuesto del título a partir de 4-(p-tolil)-1-(trifluorometil)pirazol (29,9 mg, 132 μmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como formación de sólido de color blanco (14,4 mg, 31 %). MS (ESI): 306,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermediario 32

2-[4-(bromometil)fenil]-4-(trifluorometil)piridina

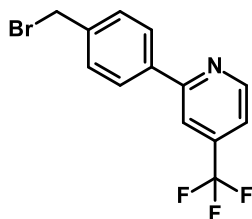


Etapla a) 2-(p-tolil)-4-(trifluorometil)piridina



Una mezcla de ácido p-tolilborónico (250 mg, 1,84 mmol, 1,0 eq), 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina (514 mg, 2,21 mmol, 1,2 eq) y K_2CO_3 (762,41 mg, 5,52 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (6,5 ml) y agua (650 μ l) se desgasificó con argón durante 5 min. Se añadió el aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH_2Cl_2 (26,91 mg, 36,78 μ mol, 0,02 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna (0-15 % EtOAc en heptanos) para dar 2-(p-tolil)-4-(trifluorometil)piridina (374 mg, 80 %) como aceite incoloro. MS (ESI): 238,2 $[M+H]^+$

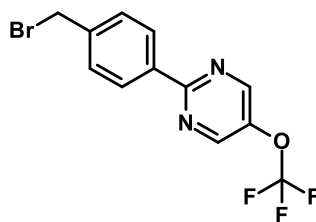
Etapla b) 2-[4-(bromometil)fenil]-4-(trifluorometil)piridina



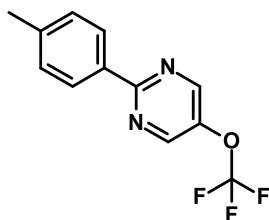
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(p-tolil)-4-(trifluorometil)piridina (3,49 g, 15,92 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color blanco (371 mg, 68 %). MS (ESI): 316,0 $[M+H]^+$

Intermediario 33

2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometoxi)pirimidina



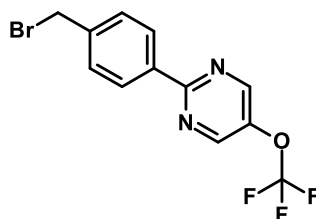
Etapla a) 2-(p-tolil)-5-(trifluorometoxi)pirimidina



Se disolvió 2-cloro-5-(trifluorometoxi)pirimidina (50 mg, 251,85 μ mol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1,26 ml) y agua (1,26 ml). Se añadieron ácido p-tolilborónico (34,24 mg, 251,85

μmol , 1,0 eq), K_2CO_3 (87,02 mg, 629,63 μmol , 2,5 eq) y el aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH_2Cl_2 (10,28 mg, 12,59 μmol , 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % EtOAc en heptanos) para dar 2-(p-tolil)-5-(trifluorometoxi)pirimidina (52,8 mg, 83 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 255,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

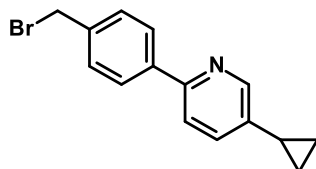
Etapla b) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometoxi)pirimidina



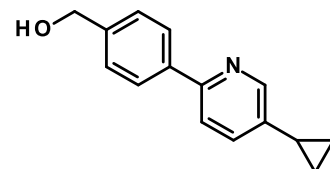
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(p-tolil)-5-(trifluorometoxi)pirimidina (52,8 mg, 207,7 μmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color blanco (56,4 mg, 73 %). MS (ESI): 333,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermediario 34

2-[4-(bromometil)fenil]-5-ciclopropil-piridina



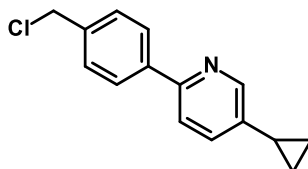
Etapla a) [4-(5-ciclopropil-2-piridil)fenil]metanol



El 2-bromo-5-ciclopropil-piridina (46,9 mg, 236,8 μmol , 1,0 eq) se disolvió en 1,4-dioxano (1,18 ml) y agua (1,18 ml). Se añadieron [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanol (55,43 mg, 236,8 μmol , 1,0 eq), K_2CO_3 (81,82 mg, 591,99 μmol , 2,5 eq) y el aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH_2Cl_2 (9,67 mg, 11,84 μmol , 0,05 eq) a la solución. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 45 minutos. La reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se

concentraron bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % EtOAc en heptanos) para dar [4-(5-ciclopropil-2-piridil)fenil]metanol (33,2 mg, 62 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 226,0 [M+H]⁺

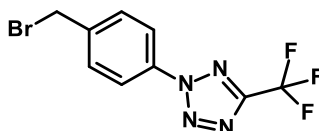
Etapla b) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-ciclopropil-piridina



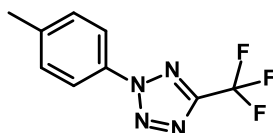
Se disolvieron [4-(5-ciclopropil-2-piridil)fenil]metanol (33,2 mg, 147,37 μ mol, 1,0 eq) y Et₃N (29,82 mg, 41,08 μ l, 294,73 μ mol, 2,0 eq) en DCM (1000 μ l). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió p-TsCl (28,1 mg, 147,37 μ mol, 1,0 eq) a la solución. La reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 3 h. Se añadió p-TsCl (84,3 mg, 442 μ mol, 3,0 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % EtOAc en heptanos) para dar 2-[4-(clorometil)fenil]-5-ciclopropil-piridina (15,6 mg, 43 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 244,0 [M+H]⁺

Intermediario 35

2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)tetrazol



Etapla a) 2-(p-tolil)-5-(trifluorometil)tetrazol



Se disolvieron 4-metilbencenodiazonio;tetrafluoroborato (100 mg, 485,55 μ mol, 1,0 eq), 4-metil-N-[(E)-2,2,2-trifluoroetilidenamino]bencenosulfonamida (161,59 mg, 606,94 μ mol, 1,25 eq) y ter-butóxido de sodio (93,32 mg, 971,11 μ mol, 2,0 eq) en DMSO (1,94 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante adición de agua y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se lavó agua y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida.

El crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en heptanos) para dar 2-(p-tolil)-5-(trifluorometil)tetrazol (52 mg, 45 %) como sólido de color amarillo claro. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H).

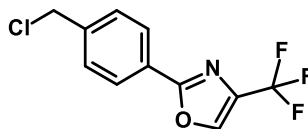
Etapla b) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)tetrazol



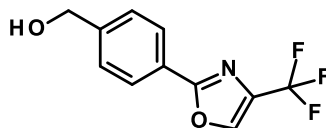
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(p-tolil)-5-(trifluorometil)tetrazol (300 mg, 1,31 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como un aceite de color amarillo (200 mg, 0,65 mmol, 50 % de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,56 (s, 2H).

Intermediario 37

2-[4-(clorometil)fenil]-4-(trifluorometil)oxazol

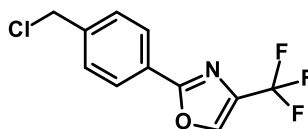


Etapla a) [4-[4-(trifluorometil)oxazol-2-il]fenil]metanol



La solución de 2-bromo-4-(trifluorometil)oxazol (1,3 g, 6,02 mmol, 1,0 eq), aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH_2Cl_2 (333,7 mg, 0,6 mmol, 0,1 eq), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (457,4 mg, 3,0 mmol, 0,5 eq), acetato de paladio (II) (67,6 mg, 0,3 mmol, 0,05 eq), carbonato de sodio (1914 mg, 18,06 mmol, 3,0 eq) en NMP (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 90 °C durante 8 h en atmósfera inerte. La solución se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-30 % EtOAc en éter de petróleo) para dar un aceite de color marrón claro que contiene [4-[4-(trifluorometil)oxazol-2-il]fenil]metanol (2,2 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): 244,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

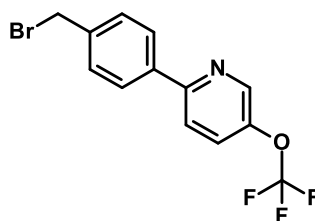
Etapla b) 2-[4-(clorometil)fenil]-4-(trifluorometil)oxazol



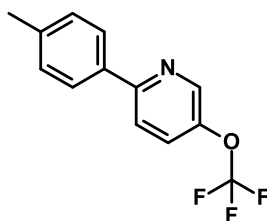
Una solución de [4-[4-(trifluorometil)oxazol-2-il]fenil]metanol (2,0 g, 8,22 mmol, 1,0 eq) y cloruro de tionilo (0,6 ml, 8,22 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó tras la adición de NaHCO₃ sat. ac. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida para dar el producto del título como aceite de color amarillo claro (1,1 g, 4,2 mmol, 38 % de rendimiento). MS (ESI): 262,0 [M+H]⁺

Intermediario 38

2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometoxi)piridina



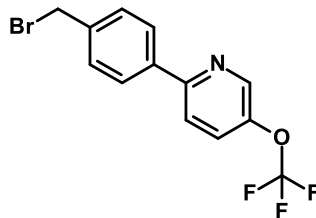
Etapas a) 2-(*p*-tolil)-5-(trifluorometoxi)piridina



El acetato de paladio (II) (22,73 mg, 101,25 μmol, 0,02 eq) se disolvió en THF (15,3 ml), que se desgasificó previamente con argón, y se calentó a 45 °C. Se añadió XantPhos (115,1 mg, 203 μmol, 0,04 eq) y la mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos. Se añadieron 2-cloro-5-(trifluorometoxi)piridina (1000 mg, 683,53 μl, 5,06 mmol, 1,0 eq), ácido *p*-tolilborónico (825,9 mg, 6,07 mmol, 1,2 eq) y K₂CO₃ (1,4 g, 10,12 mmol, 2,0 eq) todos a la vez junto con agua (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del THF. La mezcla de reacción también se diluyó con agua y a continuación se extrajo usando EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

sílice (0-30 % EtOAc en heptanos) para dar el compuesto del título como sólido de color blanco (1016 mg, 79 %). MS (ESI): 254,1 [M+H]⁺

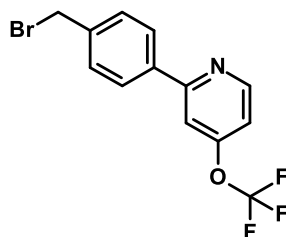
Etapa b) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometoxi)piridina



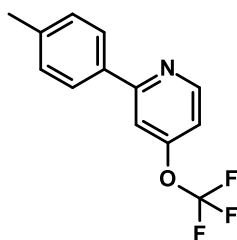
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(p-tolil)-5-(trifluorometoxi)piridina (1016 mg, 4,01 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color blanco (972 mg, 63 %). MS (ESI): 332,0 [M+H]⁺

Intermediario 39

2-[4-(bromometil)fenil]-4-(trifluorometoxi)piridina



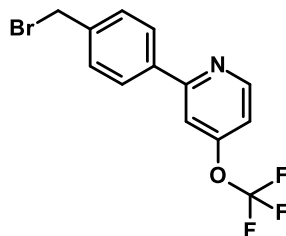
Etapa a) 2-(p-tolil)-4-(trifluorometoxi)piridina



Una mezcla de ácido p-tolilborónico (20 mg, 147,1 μmol, 1,0 eq), 2-bromo-4-(difluorometoxi)piridina (39,54 mg, 176,52 μmol, 1,2 eq) y K₃PO₄ (59,33 mg, 279,49 μmol, 1,9 eq) en 1,4-dioxano (736 ul) y agua (105 ul) se desgasificó con argón durante 10 min en el baño de ultrasonidos. A continuación, se añadió el aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH₂Cl₂ (12,16 mg, 14,71 μmol, 0,1 eq) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtAOc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo remanente se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (0-20 % EtOAc en heptanos) para dar el compuesto del título como líquido incoloro (376 mg, 79 %). MS (ESI): 254,0 $[M+H]^+$

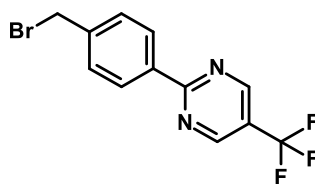
Etapla b) 2-[4-(bromometil)fenil]-4-(trifluorometoxi)piridina



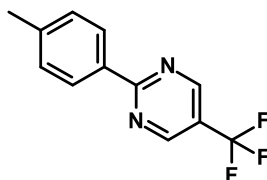
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(p-tolil)-4-(trifluorometoxi)piridina (355 mg, 1,37 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido ceroso blancuzco (345 mg, 61 %). MS (ESI): 333,9 $[M+H]^+$

Intermediario 40

2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)pirimidina

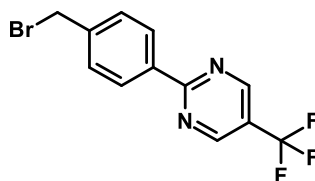


Etapla a) 2-(p-tolil)-5-(trifluorometil)pirimidina



Una solución de acetato de paladio(II) (12,3 mg, 54,8 μmol , 0,02 eq) THF (8,16 ml) se limpió con argón y se calentó a 45 °C en atmósfera inerte. A esa temperatura se añadió Xantphos (60,4 mg, 109,6 μmol , 0,04 eq) para dar una solución de color verde oscuro, que se agitó durante 20 min. Se añadieron 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (500 mg, 2,74 mmol, 1,0 eq), ácido p-tolilborónico (446,92 mg, 3,29 mmol, 1,2 eq), K_2CO_3 (757 mg, 5,48 mmol, 2,0 eq) y agua (1,63 ml) secuencialmente y la mezcla se agitó a 45 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-15 % EtOAc en heptano) para dar el producto del título como sólido de color blanco (521 mg, 80 %). MS (ESI): 239,1 $[M+H]^+$

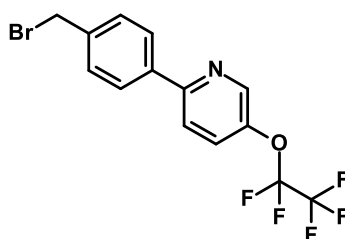
Etapa b) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)pirimidina



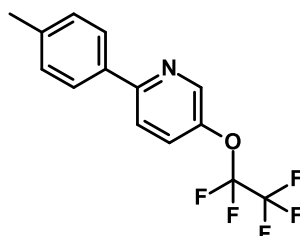
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(p-tolil)-5-(trifluorometil)pirimidina (521 mg, 2,19 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color blanco (576 mg, 68 %). MS (ESI): 317,0 [M+H]⁺

Intermediario 42

2-[4-(bromometil)fenil]-5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)piridina

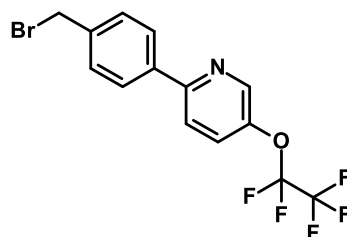


Etapa a) 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)-2-(p-tolil)piridina



Se disolvió 2-cloro-5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)piridina (70 mg, 282,8 µmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1,41 ml) y agua (1,41 ml). Se añadieron ácido p-tolilborónico (38,5 mg, 282,77 µmol, 1,0 eq), K₂CO₃ (97,7 mg, 706,9 µmol, 2,5 eq) y aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH₂Cl₂ (11,55 mg, 14,14 µmol, 0,05 eq) a la solución. La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 90 min. La reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % EtOAc en heptanos) para dar el compuesto del título como (53,4 mg, 62 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 304,0 [M+H]⁺

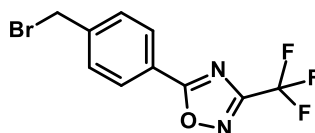
Etapa b) 2-[4-(bromometil)fenil]-5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)piridina



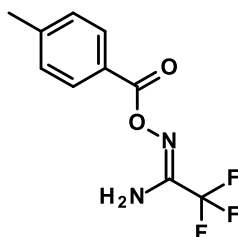
Se preparó el compuesto del título a partir de 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)-2-(p-tolil)piridina (53,4 mg, 176 μ mol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido blancuzco (50 mg, 62 % de rendimiento). MS (ESI): 381,9 [M+H]⁺

Intermediario 48

5-[4-(bromometil)fenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol

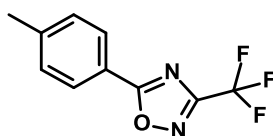


Etapla a) [(Z)-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etiliden)amino] 4-metilbenzoato



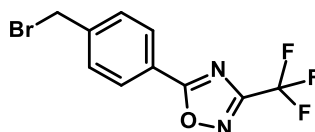
A una solución de 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxi-acetamida (150 mg, 1,17 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (379 mg, 2,93 mmol, 2,5 eq) en DCM (3 ml) se añadió por goteo una solución de cloruro de 4-metilbenzoilo (190,14 mg, 1,23 mmol, 1,05 eq) en DCM (2 ml) a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se agregaron EtOAc (20 ml) y agua (10 ml) al residuo remanente y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (350 mg, 1,42 mmol, 102 % de rendimiento) como sólido blancuzco. MS (ESI): 247,1 [M+H]⁺

Etapla b) 5-(p-tolil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



A una solución de [(Z)-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etiliden)amino] 4-metilbenzoato (350 mg, 1,42 mmol, 1,0 eq) en DMSO (4 ml) se añadió KOH (159,5 mg, 2,84 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo remanente se purificó mediante TLC preparativa (20 % EtOAc en éter de petróleo) para dar 5-(p-tolil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (190 mg, 0,83 mmol, 56 % de rendimiento) como sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 229,1 [M+H]⁺

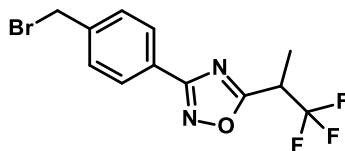
Etapa c) 5-[4-(bromometil)fenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



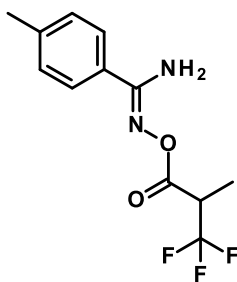
Se preparó el compuesto del título a partir de 5-(p-tolil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (500 mg, 2,5 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como aceite de color amarillo claro (300 mg, 0,98 mmol, 74 % de rendimiento). MS (ESI): 307,0 [M+H]⁺

Intermediario 49

3-[4-(bromometil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol



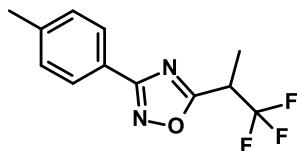
Etapa a) [(Z)-[amino(p-tolil)metileno]amino] 3,3,3-trifluoro-2-metil-propanoato



A una solución de N'-hidroxi-4-metil-benzamidina (100 mg, 625,9 µmol, 1,0 eq) en THF (3,13 ml) se añadió HATU (357 mg, 938,87 µmol, 1,5 eq), DIEA (273,3 µl, 1,56 mmol, 2,5 eq) y ácido 3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico (82,1 µl, 751,1 µmol, 1,2 eq). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se inactivó tras la adición de agua. La mezcla se extrajo usando EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

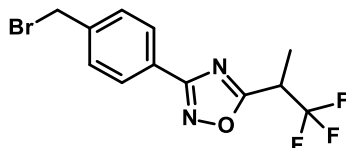
sílice (5 % MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (131 mg, 76 %) como sólido cristalino de color blanco. MS (ESI): 275,2 [M+H]⁺

Etapla b) 3-(*p*-tolil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol



[(Z)-[amino(*p*-tolil)metileno]amino] 3,3,3-trifluoro-2-metil-propanoato (130,5 mg, 475,86 μmol, 1,0 eq) se suspendió en tolueno (9,5 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 20 h. La solución de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5-50 % DCM en heptanos) para dar 3-(*p*-tolil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol (92 mg, 76 %) como aceite de color amarillo claro. MS (ESI): 257,2 [M+H]⁺

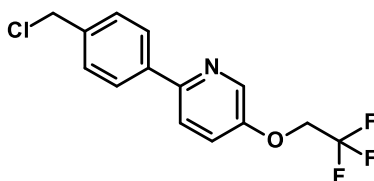
Etapla c) 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol



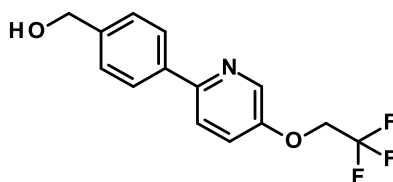
Se preparó el compuesto del título a partir de 3-(*p*-tolil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol (107,9 mg, 421 μmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color blanco (66,5 mg, 45 %). MS (ESI): 335,9 [M+H]⁺

Intermediario 50

2-[4-(clorometil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina



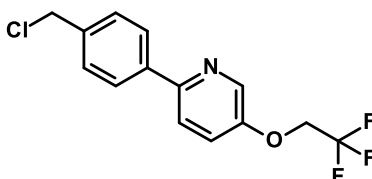
Etapla a) [4-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]fenil]metanol



A una solución de ácido *p*-hidroximetilfenilborónico (500 mg, 3,29 mmol, 1,0 eq), 2-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (1011 mg, 3,95 mmol, 1,2 eq), y K₂CO₃ (1364,25 mg, 9,87 mmol, 3,0 eq) en agua (2 ml) y 1,4-dioxano (16 ml) se añadió un aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH₂Cl₂ (268 mg, 0,33 mmol, 0,1 eq) en

condiciones inertes. Se agitó la mezcla a 90 °C durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml × 2), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-60 % EtOAc en éter de petróleo) para dar [4-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]fenil]metanol (520 mg, 1,84 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. MS (ESI): 284,1 [M+H]⁺

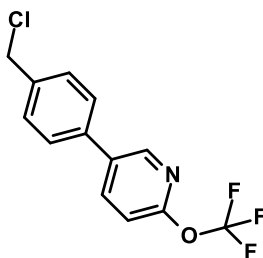
Etapla b) 2-[4-(clorometil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina



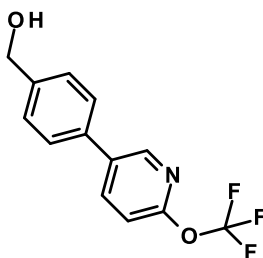
A una solución de [4-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]fenil]metanol (500 mg, 1,77 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,38 ml, 5,3 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se concentró bajo presión reducida para dar 2-[4-(clorometil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (510 mg, 1,69 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): 302,1 [M+H]⁺

Intermediario 52

5-[4-(clorometil)fenil]-2-(trifluorometoxi)piridina



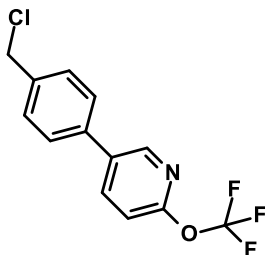
Etapla a) [4-[6-(trifluorometoxi)-3-piridil]fenil]metanol



La solución de [4-[6-(trifluorometoxi)-3-piridil]fenil]metanol (450 mg, 1,86 mmol, 1,0 eq), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (339 mg, 2,23 mmol, 1,2 eq), K₂CO₃ (514 mg, 3,72 mmol,

2,0 eq) y aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH_2Cl_2 (75,87 mg, 0,09 mmol, 0,05 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (3 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo remanente se directamente purificó aducto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25 % EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (560 mg, 2,08 mmol, 99 % de rendimiento) como sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 270,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

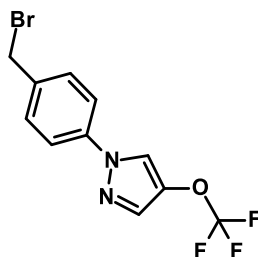
Etapas b) 5-[4-(clorometil)fenil]-2-(trifluorometoxi)piridina



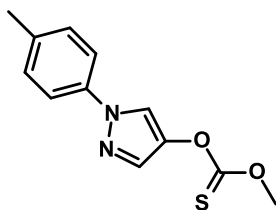
A una solución de [4-[6-(trifluorometoxi)-3-piridil]fenil]metanol (540 mg, 2,01 mmol, 1,0 eq) en DCM (6 ml) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo por goteo (0,15 ml, 2,11 mmol, 1,05 eq). Después de completar la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. A continuación la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró directamente bajo presión reducida para dar 5-[4-(clorometil)fenil]-2-(trifluorometoxi)piridina (345 mg, 1,2 mmol, 58 % de rendimiento) como sólido de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): 288,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermediario 53

1-[4-(bromometil)fenil]-4-(trifluorometoxi)pirazol

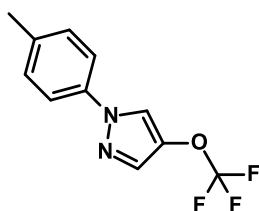


Etapas a) metoxi-[1-(p-tolil)pirazol-4-il]oxi-metanotona



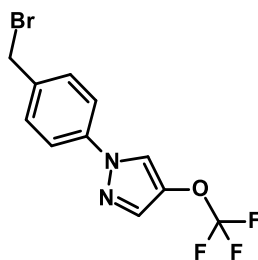
A una solución de 1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-ol (2300 mg, 13,2 mmol, 1,0 eq, CAS 77458-34-5) y 3-metilimidazol-3-io-1-carboditioato de metilo (3432 mg, 19,8 mmol, 1,5 eq) en MeCN (40 ml) se añadió trietilamina (3,68 ml, 26,41 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml×3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía en columna (0-10 % EtOAc en éter de petróleo) para dar metoxi-[1-(p-tolil)pirazol-4-il]oxi-metanotiona (2,7 g, 10,21 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. MS (ESI): 265,1 [M+H]⁺

Etapla b) 1-(p-tolil)-4-(trifluorometoxi)pirazol



Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidino-2,4-diona (8652 mg, 30,26 mmol, 4,0 eq) y fluorhidrato de piridina (65 %, 1165 mg, 7,57 mmol, 1,0 eq) en DCM (15 ml) se agitó a -70 °C durante 30 min. La solución se enfrió a continuación a -78 °C y una solución de metoxi-[1-(p-tolil)pirazol-4-il]oxi-metanotiona (2,0 g, 7,57 mmol, 1,0 eq) en DCM (15 ml) se añadió por goteo. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se inactivó al verter la mezcla en NaHCO₃ ac. sat. (80 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % EtOAc en éter de petróleo) para dar un sólido de color amarillo (2,15 g). Este sólido de color amarillo (que contiene 5-bromo y 3,5-dibromo pirazol) se disolvió en MeOH (10 ml) y Pd/C (500 mg, 18,69 mmol, 4,8 eq) se añadió en una porción en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se evacuó y se volvió a rellenar con H₂ tres veces usando un balón de hidrógeno. La reacción se agitó a continuación en atmósfera de H₂ durante 1 h. La suspensión resultante de color negro se filtró a través de celite y se concentró bajo presión reducida para dar 1-(p-tolil)-4-(trifluorometoxi)pirazol (1,56 g, 6,44 mmol, 85 %) como sólido de color amarillo. MS (ESI): 243,3 [M+H]⁺

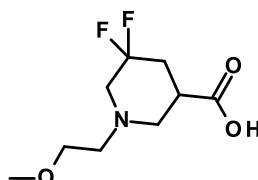
Etapla c) 1-[4-(bromometil)fenil]-4-(trifluorometoxi)pirazol



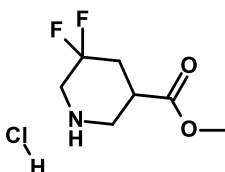
Se preparó el compuesto del título a partir de 1-(p-tolil)-4-(trifluorometoxi)pirazol (1,56 g, 6,44 mmol, 1,0 eq) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido de color amarillo (1,67 g, 5,2 mmol, 81 % de rendimiento). MS (ESI): 323,0 [M+H]⁺

Intermediario 55

ácido 5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-3-carboxílico

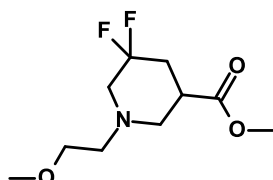


Etapla a) *5,5-difluoropiperidin-3-carboxilato de metilo clorhidrato*



A una solución de 5,5-difluoropiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-ter-butilo y 3-metilo (2000 mg, 7,16 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (5 ml) se añadió HCl en EtOAc (4 M, 25 ml, 100 mmol, 14 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró directamente bajo presión reducida para dar 5,5-difluoropiperidin-3-carboxilato de metilo (1500 mg, 6,96 mmol, 97 % de rendimiento) como sólido de color blanco, como sal de clorhidrato. MS (ESI): 180,2 [M+H]⁺

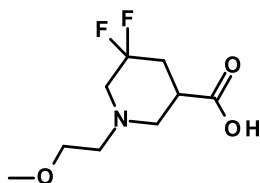
Etapla b) *5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-3-carboxilato de metilo*



A una solución de 5,5-difluoropiperidin-3-carboxilato de metilo clorhidrato (1000 mg, 4,64 mmol, 1,0 eq), 2-bromoetil metil éter (1,31 ml, 13,91 mmol, 3,0 eq), carbonato de potasio (1922,8 mg, 13,91 mmol, 3,0 eq) en MeCN (20 ml) se añadió yoduro de potasio (0,12 ml,

2,32 mmol, 0,5 eq) a temperatura ambiente a continuación la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La reacción se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-3-carboxilato de metilo (1050 mg, 4,43 mmol, 95 % de rendimiento) como aceite de color amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3,71 (s, 3H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,22 - 3,09 (m, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,82 - 2,65 (m, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 2H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 1H).

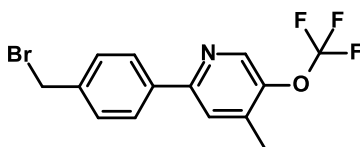
Etapas c) ácido 5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-3-carboxílico



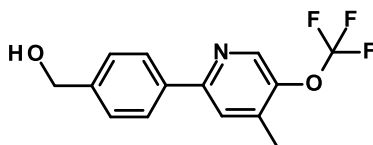
A una solución de 5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-3-carboxilato de metilo (600 mg, 2,53 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml) se añadió una solución de LiOH hidrato (202 mg, 5,06 mmol, 2,0 eq) en agua (2 ml) por goteo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El residuo se vertió en agua (10 ml) y el pH se ajustó a pH = 5 con HCl 1 M. La mezcla se liofilizó para dar ácido 5,5-difluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-3-carboxílico (550 mg, 2,46 mmol, 97 % de rendimiento) como sólido de color blanco. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 3,78 - 3,74 (m, 4H), 3,51 - 3,49 (m, 2H), 3,33 - 3,31 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,16 - 3,12 (m, 1H), 2,45 - 2,41 (m, 1H), 2,27 - 2,14 (m, 1H).

Intermediario 59

2-[4-(bromometil)fenil]-4-metil-5-(trifluorometoxi)piridina



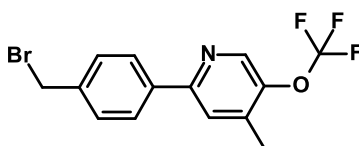
Etapas a) [4-[4-metil-5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metanol



2-cloro-4-metil-5-(trifluorometoxi)piridina (243 mg, 953 μmol, 1,0 eq) se disolvió en 1,4-dioxano (4,77 ml) y agua (4,77 ml). Se añadieron ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (173,8 mg, 1,14 mmol, 1,2 eq), K₂CO₃ (329,39 mg, 2,38 mmol, 2,5 eq) y aducto de 1,1-

bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II) y CH_2Cl_2 (38,93 mg, 47,67 μmol , 0,05 eq) a la solución. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título (247,3 mg, 78 %) como sólido de color blanco. MS (ESI): 284,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

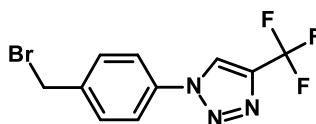
Etapla b) 2-[4-(bromometil)fenil]-4-metil-5-(trifluorometoxi)piridina



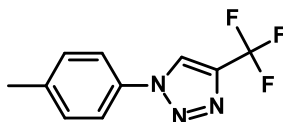
[4-[4-metil-5-(trifluorometoxi)-2-piridil]fenil]metanol (247,3 mg, 742,1 μmol , 1,0 eq) se disolvió en DCM (2,74 ml). Se añadieron tetrabromuro de carbono (295,3 mg, 890,5 μmol , 1,2 eq) y Ph_3P (233,6 mg, 890,5 μmol , 1,2 eq) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró completamente bajo presión reducida y el material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como sólido de color blanco (127,5 mg, 44 %). MS (ESI): 346,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermediario 60

1-[4-(bromometil)fenil]-4-(trifluorometil)triazol



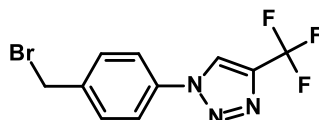
Etapla a) 1-(p-tolil)-4-(trifluorometil)triazol



Una suspensión de 4-bromotolueno (2,5 g, 14,59 mmol, 2,0 eq), 4-(trifluorometil)-1H-triazol (1 g, 7,3 mmol, 1,0 eq), carbonato de cesio (7,13 g, 21,9 mmol, 3,0 eq) y N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (1,29 g, 14,6 mmol, 2,0 eq) en DMF (50 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. A continuación se añadió yoduro de cobre (I) (2,78 g, 14,59 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente para dar una suspensión de color verde. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 3 h. Otro lote de 4-bromotolueno (1,25 g, 897,7 μl , 7,3 mmol, 1,0 eq) se añadió y la agitación continuó durante 3 h. La mezcla

de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se distribuyó entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-8 % EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como sólido de color blanco (130 mg, 8 %). MS (ESI): 228,2 [M+H]⁺

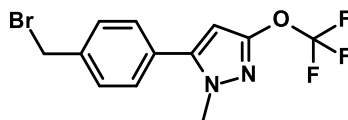
Etapas b) 1-[4-(bromometil)fenil]-4-(trifluorometil)triazol



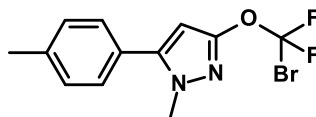
Se preparó el compuesto del título a partir de 1-(p-tolil)-4-(trifluorometil)triazol (150 mg, 627 μmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como sólido blanco (100 mg, 51 %). MS (ESI): 306,0 [M+H]⁺

Intermediario 63

5-[4-(bromometil)fenil]-1-metil-3-(trifluorometoxi)pirazol

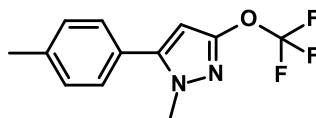


Etapas a) 3-[bromo(difluoro)metoxi]-1-metil-5-(p-tolil)pirazol



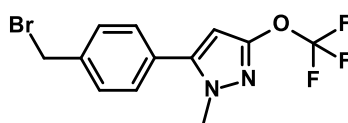
A una solución de 1-metil-5-(p-tolil)pirazol-3-ol (1000 mg, 5,31 mmol, 1,0 eq, CAS 199587-27-4) y bromuro de tetrabutilamonio (0,16 ml, 0,53 mmol, 0,1 eq) en DMF (10 ml) se añadió NaH (424,97 mg, 10,63 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se agitó y enfrió a -30 °C y se añadió dibromodifluorometano (5574 mg, 26,56 mmol, 5,0 eq) por goteo. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se calentó cuidadosamente y se agitó a 35 °C durante 2 h. La solución se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-50 % EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto del título (130 mg, 0,41 mmol, 5 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): 319,0 [M+H]⁺

Etapas b) 1-metil-5-(p-tolil)-3-(trifluorometoxi)pirazol



A una solución de 3-[bromo(difluoro)metoxi]-1-metil-5-(p-tolil)pirazol (130 mg, 0,41 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) se añadió AgBF_4 (160 mg, 0,82 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo remanente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto del título (70 mg, 0,27 mmol, 54 % de rendimiento) como aceite incoloro. MS (ESI): 257,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas c) 5-[4-(bromometil)fenil]-1-metil-3-(trifluorometoxi)pirazol



Se preparó el compuesto del título a partir de 1-metil-5-(p-tolil)-3-(trifluorometoxi)pirazol (63 mg, 0,25 mmol) de forma análoga al procedimiento general **12** y se obtuvo como aceite de color amarillo (40 mg, 0,12 mmol, 49 % de rendimiento). MS (ESI): 335,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) Ejemplos biológicos

2.1) Ensayos de inhibición in vitro de DGK

Las DGK α y ζ quinasas usan ATP para fosforilar el sustrato 1,2-dilauroil-sn-glicerol (DLG, incorporado en los liposomas). El ATP se convierte en ADP como resultado de esta reacción enzimática.

Después de la reacción de la quinasa, se añade un reactivo de disminución de ATP para terminar la reacción de la quinasa y disminuir el ATP restante, dejando solo ADP. En segundo lugar, se añade un reactivo de detección para convertir simultáneamente ADP en ATP y permitir que el ATP recién sintetizado se convierta en luz mediante una reacción acoplada de luciferasa/luciferina.

Reactivos y materiales

Ingredientes del tampón (soluciones y sales)

Productos químicos	Proveedor	Núm. de catálogo:
DTT	AppliChem	Cat# A3668
BSA	Sigma - Aldrich	Cat# A2153-10G
MOPS	Sigma - Aldrich	Cat# M1254
Cloruro de sodio (NaCl)	Sigma - Aldrich	Cat# S7663-1KG
Cloruro de magnesio (MgCl_2)	MERCK	Cat# 1.05833.0250
Cloruro de calcio (CaCl_2)	Sigma - Aldrich	Cat# C4901-500G

Proteína / Sustratos / Marcador

Proteínas / Sustratos / Marcador	Proveedor	Lote#; Sonda#
DGKA	Producción interna	hDGKalfa(1-735)-N-His
DGKZ	Producción interna	hDGKzeta(1-928)-N-His
18:1 PS (DOPS)	Sigma - Aldrich	Cat# 840035C
16:0-18:1 PC	Sigma - Aldrich	Cat# 850457C
1,2-dilauroil-sn-glicerol (DLG)	Sigma - Aldrich	Cat# 800812C
ATP Ultra Puro	Promega	Cat# V9101 Part No. V915A
Reactivo ADP-Glo	Promega	Cat# V9101 Part No. V912A
Sustrato de detección de quinasas	Promega	Cat# V9101 Part No. V914A
Tampón de detección de quinasas	Promega	Cat# V9101 Part No. V913A

Se expresaron DGK α y ζ de longitud completa en células de insecto Sf21 mediante la infección de las células con la solución madre de baculovirus a una MOI de 2. La purificación de ambas enzimas se realizó como se describe previamente por Takahashi *et al.*, PeerJ, 2018 (Takahashi, D.; Sakane, F. Expression and purification of human diacylglycerol kinase alpha from baculovirus-infected insect cells for structural studies. PeerJ 2018, 6, No. e5449).

Accesorios

Material	Proveedor	Núm. de catálogo / Intervalo de volumen
384 placa multipocillo, blanca	Greiner	Cat# 781904
384 placa multipocillo, blanca	Corning	Cat# CLS3574
Pipeta multicanal	Thermo Fisher SCIENTIFIC	2 -125 μ l
Multidrop Combi	Thermo Fisher SCIENTIFIC	0,5 – 50 μ l/pocillo
lector de placas Envision	Perkin Elmer	

Tampón de ensayo (30 ml)

Productos químicos	concentración inicial (solución madre)		Solución de trabajo (1-tiempo)			Concentración final en el ensayo	
	conc.	[mM, %]	conc.	[mM, %]	Volumen [μl]	conc.	[mM, %]
MOPS (pH 7,5)	1000	mM	50	mM	1500	50	mM
NaCl	5000	mM	100	mM	600	100	mM
MgCl ₂	1000	mM	10	mM	300	10	mM
CaCl ₂	1	mM	0,001	mM	30	0,001	mM
DTT	1000	mM	1	mM	30	1	mM
BSA	10	%	0,01	%	30	0,01	%
lleno de:			Aguadd:		27 510		

Procedimiento de ensayo

Se preparó una solución concentrada de liposomas en tampón de ensayo sin DTT ni BSA: 2 mM de DLG en 21 mM de liposoma total (2 mM de DLG/8 mM de PS/11 mM de PC). Las mezclas de reacción contienen el tampón de ensayo con una concentración final de DLG de 125 μM, concentraciones de ATP de 25 μM (para el ensayo DGKA) o 50 μM (para el ensayo DGKZ). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de quinasas DGK α y ζ a concentraciones finales de 4 nM y 2 nM, respectivamente. Después de 1 hora de reacción, la cantidad de ADP formada se detectó con el ensayo de quinasa ADP-Glo (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los compuestos se añadieron en respuesta a la dosis de 11 puntos, que comenzaban con diluciones 1:3 de 10 mM, con una concentración final de DMSO del 2 %. El Multidrop Combi se usó como un controlador de líquidos y el lector Envision (PE) leyó la luminiscencia con 0,5 s.

Resultados

Ejemplo	DGKalfa Ensayo de ADP Glo IC ₅₀ (μM)	DGKzeta Ensayo de ADP Glo IC ₅₀ (μM)
21	16,799	2,31
20	4,956	1,239
23	1,53	0,523
1	2,356	0,488
2	0,613	0,128
6	1,866	0,696
35	10,064	3,056

34	12,167	1,672
5	0,635	0,068
4	3,414	0,127
36	2,604	0,956
37	2,001	8,828
3	10,269	1,281
24	9,863	1,438
9	3,288	0,468
10	5,161	0,282
8	7,029	0,137
18	3,87	0,151
56	1,985	0,228
50	3,382	0,851
51	6,263	1,802
57	3,343	2,344
11	>6,25200	0,69
32	39,35	1,743
14	36,868	0,144
19	18,185	0,783
22	1,864	1,089
13	>62,49997	0,769
12	3,037	0,169
17	3,205	0,464
16	1,736	0,281
58	26,366	2,141
54	12,575	1,382
64	1,958	2,789
45	2,086	0,467
45	27,72	3,209
38	9,774	1,145
80	11,813	1,261
39	19,008	1,78
43	17,056	1,093
42	30,4	8,125
68	2,645	0,625

62	>19,8	1,502
41	30,647	3,235
74	3,664	0,77
75	45,743	2,682
73	>62,5	13,638
77	48,173	1,532
78	43,304	2,533
79	39,726	0,88
46	16,226	1,265
47	7,284	0,842
65	2,49	6,444
15	40,318	0,466
7	>62,5	1,396
49	17,764	3,097
83	29,977	1,113
66	14,939	6,612
72	>62,49997	20,896
85	>62,49997	2,097
86	>62,5	0,642
87	>62,5	2,314
59	3,039	1,14
60	3,633	3,078
53	43,351	2,421
52	25,16	2,317
76	26,088	1,084
25	3,544	1,273
81	38,851	2,45
63	33,722	1,715
84	>62,5	3,066
27	2,948	0,758
28	37,311	4,264
55	>62,5	20,31
48	>62,5	1,588
71	24,718	0,895
33	23,755	2,639

164	>62,49997	2,03
163	>62,49997	10,637
98	23,825	1,034
161	>62,49997	1,915
89	8,266	0,613
182	>62,49997	2,001
183	>62,49997	0,97
97	4,685	2,082
181	>62,49997	0,2
150	>19,77000	9,913
91	4,241	3,014
159	1,949	1,352
149	>62,49997	4,253
157	41,395	2,277
166	*3,0295298	1,719
121	>6,25200	0,767
169	>19,77000	1,768
167	>62,49997	0,924
124	2,397	0,801
162	>62,49997	1,095
92	17,478	1,711
170	>62,49997	2
158	>59,99997	1,126
109	2,107	0,864
100	>62,49997	1,464
116	>62,49997	0,918
113	>62,49997	1,13
111	>62,49997	1,125
168	>62,49997	1,597
125	3,519	0,93
171	>59,99997	0,722
127	>59,99997	2,446
96	*24,616715	3,381
90	23,908	2,138
152	>59,99997	12,202

94	>59,99997	9,188
88	0,762	0,183
154	23,64	3,101
172	2,52	0,732
95	18,982	2,419
93	0,884	0,485
153	2,048	2,251
126	4,382	0,541
110	>59,99997	0,507
165	1,145	2,223
102	1,124	0,747
108	1,388	0,939
120	13,472	2,017
114	>59,99997	3,724
107	1,3	0,843
160	5,185	0,922
156	17,815	2,956
106	14,399	2,367
119	3,452	1,629
123	1,863	0,893
105	0,694	0,787
117	1,137	1,009
112	1,746	0,473
101	25,598	0,192
115	0,585	0,803
118	16,405	0,814
175	0,961	0,734
129	1,676	0,948
135	1,734	0,786
173	2,056	0,416
174	9,297	1,142
137	11,181	0,66
138	0,657	0,465
176	1,528	1,549
178	7,098	1,686

144	15,46	0,86
145	18,021	0,955
148	0,737	1,051

Ensayos in vitro de inhibición de DGK (ADP Glo)

Las quinasas DGK α y ζ usan ATP para fosforilar el sustrato 1,2-dilauroil-sn-glicerol (DLG). El ATP se convierte en ADP como resultado de esta reacción enzimática.

Después de la reacción de la quinasa, se añade un reactivo de disminución de ATP para terminar la reacción de la quinasa y disminuir el ATP restante, dejando solo ADP. En segundo lugar, se añade un reactivo de detección para convertir simultáneamente ADP en ATP y permitir que el ATP recién sintetizado se convierta en luz mediante una reacción acoplada de luciferasa/luciferina.

Procedimiento experimental, reactivos y material

Los ensayos de ADP Glo para DGK α y ζ quinasas se realizaron por Reaction Biology Corp., 1 Great Valley Parkway, Suite 2, Malvern, 19355, PA, Estados Unidos. La información proporcionada por el proveedor del servicio es la siguiente: Las DGK α y ζ quinasas se usaron a una concentración final de 2 nM. Las reacciones se llevaron a cabo a 50 μ M de ATP. Se usaron 500 μ M del sustrato DLG (Dilauroil-sn-glicerol). Los compuestos se recibieron a 10 mM de solución madre de DMSO y se sometieron a prueba por duplicado en 10 dosis de IC₅₀ con dilución seriada en 3 veces que inició en 1 μ M. Un compuesto de control, calfofina C, se sometió a prueba en 10 dosis de IC₅₀ con dilución seriada en 3 veces que inició en 100 μ M.

Resultados

Ejemplo	DGKalfa IC ₅₀ (nM)	DGKzeta IC ₅₀ (nM)
20	1414	438,9
36	58,5	50,7
24	282,3	509,5
32	173,5	128,3
39	94,6	56,4
78	105,4	25,4
47	238,2	71,3
49	227,4	364,5
53	160,1	92,8
52	63,6	101,2

81	225,7	53,5
124	23,3	56,7
96	44,7	107,2
88	11,1	4,1

2.2) Mediciones de la liberación de IL2

Como lecturas para la activación de linfocitos T, se midió la secreción de IL2 después de 24 horas y la proliferación después de 5 días. Los incrementos en la proliferación y secreción de IL2 tras el tratamiento con el compuesto se evaluaron como el % del máximo del compuesto de referencia **A1**. El documento WO 2016/139181 divulga el compuesto de referencia **A1** como Ejemplo 70. Como contrapantalla y para asegurarse de que no se desencadenara ninguna activación independiente de TCR no deseada, se ejecutaron las condiciones de PBS para todos los compuestos.

Reactivos y materiales

Reactivos	Información	Conc. de solución madre	Conc. final
Tampón de dilución del compuesto (CDB) DMSO	Sigma, #D2650	>99 %	0,2 % de DMSO
RPMI + GlutaMAX	Gibco, #61870-010		
Suero humano (HS)	Sigma, #H3667-100ML	100 %	5 %
Piruvato de sodio (100 mM)	Gibco, #11360-039	100x	1x
2-Mercaptoetanol	Gibco, #31350-010	50 mM	50 μ M

Penicilina- Estreptomicina (10 000 U/ml)	Life Technologies, #15140122	100X	1X
Células de linfocitos T primarios enriquecidas a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) aisladas	Capas leucocitarias para PBMC pedidas a Blutspendezentrum Basel- Stadt, RNCB ID: CL008438		312'500 células/cm ² en 96- pocillos (100 k/pocillo)
Activador Control Ref cpd	compuesto de referencia A1, solución concentrada en DMSO, DMSO final al 0,2 %	10 mM	20 µM
Control neutro DMSO	Sigma, #D2650	100 %	0,2 % de DMSO
Compuestos	Solución concentrada en DMSO	10mM	DR a partir de 20 µM; Dil. Factor 3,333; 5 etapas
Sin estimulación Control PBS++	PBS++, Gibco #14040-091	100 %	100 %
Estimulación Control CD3	Anticuerpo monoclonal contra CD3 (OKT3), Thermo Fisher #16-0037-81	1 mg/ ml	Depende del donante (0,1 – 1,0 ug/ ml)
Placas de cultivo celular de 96 pocillos,	Corning, #354640		

recubiertas con poli-D lisina			
Tampón de recubrimiento para estimulación control CD3	PBS++, Gibco #14040-091		
Tampón de lavado para placas recubiertas y ELISA	PBS--, Gibco # 14190-094		
IL-2 Human ProQuantum Immunoassay Kit	Invitrogen, #A35603		
MicroAmp™ EnduraPlate™ Optical 384-Well para inmunoanálisis	Applied Biosystems, #4483273		
Lámina de sellado LightCycler® 480 para inmunoanálisis	Roche, #04729757001		
IL-2 Human Uncoated ELISA Kit	Thermo Fisher Scientific, #88-7025-88		
Tween al 10 % para ELISA	Bio-Rad, #161-0781	10 %	0,05 %
Placas Nunc MaxiSorp para ELISA	Thermo Fisher Scientific, #439454		

Placas con fondo en V para diluciones de ELISA	Greiner Bio-One, #651201		
Filtro MACS (filtro celular)	Miltenyi Biotech, #130-041-407		
TopSeal-A Plus (sellado para la recogida de sn)	Perkin Elmer, #6050185		
Placas con fondo en U para colecta de IL-2/sobrenadante	Costar, #3799		
Placa multipocillo 96 LightCycler® 480 blanca, placa de trabajo ProQuantum	Roche, #04729692001		

Cultivo celular

Los linfocitos T humanos primarios expandidos se descongelaron y se cultivaron en medio RPMI 1640 (Gibco, #61870-010) + suero humano al 5 % (HS, Sigma, #H3667) + Piruvato de sodio 1 mM (Gibco, #11360-039) + 2-mercaptoetanol 50 μ M (Gibco, #31350-010) y Pen-Estrep 1x (Life Technologies, #15140122) a una densidad de 2 Mio/ ml por 3 horas en 5 % de CO₂, 37 °C y 95 % de humedad. Para el recubrimiento de las placas, se añadieron 100 μ l/pocillo de PBS++ con PBS-- o PBS++ con anticuerpo contra CD3 (la concentración depende del donante y se determinó mediante titulaciones de CD3) a placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D lisina. Las placas se sellaron y se incubaron a temperatura ambiente durante 3 horas en una plataforma oscilante de mesa. Después de la incubación, las placas se lavaron una vez con PBS-- y se llenaron solo con 40 μ l/pocillo de medio de cultivo. A continuación, se añadieron los compuestos (ver la siguiente sección) a las placas con medio únicamente. Después de 3 horas de cultivo de los linfocitos T, las células se filtraron a través de un filtro de células (Miltenyi Biotech, #130-041-407), se contaron nuevamente y la concentración se ajustó a 1,25 Mio/ ml.

A continuación, las células se sembraron de 80 µl/pocillo a 40 µl/pocillo, que incluyen los compuestos distribuidos de acuerdo con el diseño de la placa. Al añadir las células, los compuestos se diluyeron adicionalmente 1:3 y dieron como resultado 100k células/120 µl/pocillo. Después de 24 horas, se recogieron cuidadosamente 40 µl de sobrenadante de la parte superior sin perturbar las células y se transfirieron a una placa de 96 pocillos de fondo redondo. El sobrenadante recolectado y congelado se usó para la detección de IL2 usando el IL-2 Human ProQuantum Immunoassay Kit (Invitrogen) o usando el Human IL-2 ELISA Kit (Thermo Fisher).

Tratamiento con el compuesto

Los compuestos se añadieron en dosis respuesta de 5 o 6 puntos con el dispensador digital Tecan D300e, todas las condiciones 3 veces más concentradas que la concentración final, ya que las células se añaden después (80 µl de células a 40 µl de medio preparado con tratamiento). El DR comenzaba con una concentración máxima final de 20 µM o 10 µM y un factor de dilución de 3,333. El control positivo fue el compuesto de referencia **A1** que también se añadió en respuesta a la dosis, además de 3 pocillos de solo 20 µM que representan el control estimulador positivo. Todos los pocillos se normalizaron con DMSO hasta una concentración final del 0,6 % (concentración final del 0,2 %).

IL2 ProQuantum Immunoassay

El inmunoanálisis se realiza siguiendo el manual del fabricante (Invitrogen, #A35603). Información adicional: Para el inmunoanálisis, se usan placas de 384 pocillos MicroAmp™ EnduraPlate™ Optical. El sobrenadante congelado se descongela y se centrifuga durante 5 minutos a 1000xg, ambas etapas a 4 °C. Después de la centrifugación, la cantidad de muestra requerida se toma de la parte superior y se diluye en una placa con fondo en V LightCycler separada (placa de trabajo) con tampón de dilución de ensayo, el factor de dilución depende de la condición de PBS o CD3 pero al menos 1:3. El estándar de IL-2 y los blancos se preparan en la misma placa con fondo en V, estándar con un intervalo de 0,0128-5000 pg/ml (versión extendida). Después de la preparación, se transfieren 5 µl de diluciones de muestra o estándar/blancos a la placa óptica de 384 pocillos (placa de ensayo) y se sigue el protocolo de reacción de 10 µl. Para la medición se usa el sistema QuantStudio 12K Flex. Los datos sin procesar se extraen y las concentraciones de IL-2 se calculan con la aplicación en línea de Thermo Fisher (apps.thermofisher.com/apps/proquantum).

Elisa para IL2

El ELISA se realiza siguiendo el manual del fabricante (Thermo Fisher Scientific, #88-7025-88).

Información adicional: Para el ELISA se usan placas Nunc MaxiSorp de 96 pocillos. El sobrenadante congelado se descongela y se centrifuga durante 5 minutos a 1000xg, ambas etapas a 4 °C. Después de eso, la cantidad de muestra requerida se toma de la parte superior y en una placa con fondo en V separada se diluye con diluyente de ELISA, el factor de dilución depende de la condición de PBS o CD3. El estándar de IL-2 y los blancos se preparan en la misma placa con fondo en V. Después de la preparación, se transfieren 50 µl de diluciones de muestra y 100 µl de estándar o blancos a las placas Nunc.

Informe de cálculos y datos

Las placas con CD3 y PBS se analizaron por separado en Genedata Screener usando Roche Normalization PCT_POS_CTRL con DMSO establecido como control neutro y 20 µM del compuesto de referencia **A1** establecido como control estimulador/100 %.

Para las condiciones de CD3, se informaron EC₅₀ y E_{máx} de la curva sigmoideal ajustada. Si no se podía ajustar ninguna curva, la EC₅₀ se informaba como un campo en blanco y la E_{máx} se basaba en puntos de datos individuales. La E_{máx} no siempre correspondió con la concentración más alta analizada. Se marcaron los compuestos que activan células no estimuladas o los compuestos que afectan negativamente a la viabilidad (ver ensayo de proliferación).

Resultados

Ejemplo	IL2 CD3 de linfocitos T EC ₅₀ (nM)	E _{máx} IL2 (% activación)
21	8012,7	53
20	7629,9	82
23	769,4	120
1	1310,1	91
2	891,4	168
6	1174,1	212
35	2151,0	193
34	4900,9	69
5	322,7	537
4	207,0	220

36	616,0	223
37	338,4	198
3	213,4	594
24	1056,6	131
9	1104,7	558
10	9430,0	123
8	5603,1	96
18	848,8	529
56	940,1	109
50	3599,3	119
51	2485,4	135
57	651,8	100
11	7696,6	64
32	1923,7	321
14	3987,1	93
19	>10 000,0	40
22	4579,0	75
13	>10 000,0	26
12	3052,8	167
17	1535,6	221
16	367,8	315
58	4713,2	505
54	3342,5	126
64	889,0	543
45	840,1	179
45	>10 000,0	25
38	3114,6	311
80	3541,4	360
39	621,9	143
43	771,1	89
42	1394,9	128
68	1159,7	351
62	2114,2	110
41	3337,7	66
74	1460,7	206

75	2550,5	140
73	2533,4	116
77	3454,8	170
78	2341,6	216
79	2452,6	236
46	330,6	263
47	669,7	163
65	1418,4	92
15	>10 000,0	39
7	>10 000,0	38
72	3275,9	238
85	>10 000,0	4
86	4159,8	101
87	>10 000,0	16
59	595,6	175
60	424,3	163
53	2066,8	187
52	645,1	164
76	2636,0	297
25	608,7	137
81	522,7	66
63	2409,5	78
69	448,3	83
84	>10 000,0	33
40	3790,1	105
26	1602,4	155
61	605,6	241
70	>10 000,0	43
27	476,3	160
28	5012,0	81
55	3113,2	74
48	984,0	114
71	3260,9	111
33	>10 000,0	24
29	955,7	156

30	3511,3	117
82	>10 000,0	25
44	1042,9	112
31	906,3	133
67	739,2	168
164	3300,5	156
163	2385,3	152
98	1371,4	97
161	3209,9	150
89	376,6	182
182	3263,2	149
183	6439,5	69
97	6348,3	115
181	6887,5	66
150	>10 000,0	35
91	3600,4	113
159	912,2	188
149	566,7	268
157	1780,1	106
166	157,5	385
121	732,1	207
169	3166,4	128
167	635,4	279
124	278,0	154
162	1412,9	185
92	1998,4	157
170	8551,4	79
158	1340,4	345
109	3400,2	360
100	3222,0	100
116	1030,0	87
113	1316,2	85
111	1860,1	151
168	4869,6	67
125	4275,9	97

171	3777,3	122
127	4561,7	112
96	1364,2	232
90	1006,1	159
152	>10 000,0	19
94	2664,8	76
88	263,7	121
154	990,8	127
172	1086,6	120
95	807,5	172
93	*202,42734	279
153	245,3	193
126	2113,9	254
110	4110,2	85
165	*1329,0968	123
102	635,0	143
108	1559,7	245
120	1328,1	135
151	*903,3585	65
114	1051,3	48
107	1385,6	241
160	6434,0	55
156	2111,1	554
106	3841,5	121
119	1277,7	102
123	1251,7	144
105	999,1	146
117	587,3	114
112	832,1	139
101	3653,0	429
115	506,8	112
118	4069,5	172
175	>10 000,0	52
129	552,5	187

2.3) Ensayo de proliferación*Reactivos y materiales*

Reactivos	Información	Conc. de solución madre	Conc. final
Tampón de dilución del compuesto (CDB) DMSO	Sigma, #D2650	>99 %	0,2 % de DMSO
RPMI + GlutaMAX	Gibco, #61870-010		
Suero humano (HS) inactivado con calor	Sigma, #H3667-100ML		5 %
Piruvato de sodio (100 mM)	Gibco, #11360-039	100x	1x
2-Mercaptoetanol	Gibco, #31350-010	50 mM	50 μ M
Penicilina-Estreptomicina (10 000 U/ml)	Life Technologies, #15140122	100X	1X
Células de linfocitos T primarios enriquecidas a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) aisladas	Capas leucocitarias para PBMC pedidas a Blutspendezentrum Basel-Stadt, RNCB ID: CL008438		312'500 células/cm ² en 96-pocillos (100 k/pocillo)
Activador Control Ref cpd	compuesto de referencia A1, solución concentrada en DMSO, DMSO final al 0,2 %	10 mM	20 μ M

Control neutro DMSO	Sigma, #D2650		0,2 % de DMSO
Compuestos	Solución concentrada en DMSO	10 mM	DR a partir de 20 μ M; Dil. Factor 3,333; 5 etapas
Sin estimulación Control PBS++	PBS++, Gibco #14040-091	100 %	100 %
Estimulación Control CD3	Anticuerpo monoclonal contra CD3 (OKT3), Thermo Fisher #16-0037-81	1 mg/ ml	Depende del donante (0,1 – 1,0 ug/ ml)
Placas de cultivo celular de 96 pocillos, recubiertas con poli-D lisina	Corning, #354640		
Tampón de recubrimiento para estimulación control CD3	PBS++, Gibco #14040-091		
Tampón de lavado para placas recubiertas	PBS--, Gibco # 14190-094		
CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay	Promega, #G7572	2x	1x

Filtro MACS (filtro celular)	Miltenyi Biotech, #130-041-407		
TopSeal-A Plus (sellado para recubrimiento)	Perkin Elmer, #6050185		
Cinta de horneado (para las mediciones)	Perkin Elmer, #6005199		

Los linfocitos T humanos primarios expandidos se descongelaron y cultivaron en medio RPMI 1640 (Gibco, #61870-010) + suero humano al 5 % (HS, Sigma, #H3667) + piruvato de sodio 1 mM (Gibco, #11360-039) + 2-mercaptoetanol 50 μ M (Gibco, #31350-010) y Pen-Estrep 1x (Life Technologies, #15140122) a una densidad de 2 Mio/ml por 3 horas en 5 % de CO₂, 37 °C y 95 % de humedad. Para el recubrimiento de las placas, se añaden 100 μ l/pocillo de PBS++ solo o PBS++ con anticuerpo contra CD3 (la concentración depende del donante y se determina mediante titulaciones de CD3) a las placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D lisina. Las placas se sellan y se incuban a temperatura ambiente durante 3 horas en una plataforma oscilante de mesa. Después de la incubación, las placas se lavan una vez con PBS-- y se llenan solo con 40 μ l/pocillo de medio de cultivo. A continuación se añaden los compuestos (ver la siguiente sección) a las placas con medio solamente. Después de 3 horas de cultivo de linfocitos T, las células se filtran a través de un filtro de células (Miltenyi Biotech, #130-041-407), se cuentan de nuevo y la concentración se ajusta a 1,25 Mio/ml.

A continuación, las células se siembran de 80 μ l/pocillo a 40 μ l/pocillo, que incluyen los compuestos distribuidos de acuerdo con el diseño de la placa. Al añadir células, los compuestos se diluyen aún más 1:3 y lo que da como resultado 100k células/120 μ l/pocillo. Después de 48 horas, se recogen cuidadosamente 40 μ l de sobrenadante de la parte superior sin perturbar las células. Se evalúa la proliferación de células 5 días después mediante la medición del consumo de ATP usando CellTiterGlo (Promega).

Tratamiento con el compuesto

Los compuestos se añadieron en dosis respuesta de 5 o 6 puntos con el dispensador digital Tecan D300e, todas las condiciones 3 veces más concentradas que la concentración final, ya que las células se añaden después (80 µl de células a 40 µl de medio preparado con tratamiento). El DR comenzaba con una concentración máxima final de 20 µM o 10 µM y un factor de dilución de 3,333. El control positivo fue el compuesto de referencia **A1** que también se añadió en respuesta a la dosis, además de 3 pocillos de solo 20 µM que representan el control estimulador positivo. Todos los pocillos se normalizaron con DMSO hasta una concentración final del 0,6 % (concentración final del 0,2 %).

Mediciones con Cell Titer Glo

Después de 5 días, para la detección de ATP, que es directamente proporcional al número de células presentes por pocillo, se usa el reactivo CellTiter-Glo® 2.0. Después del control visual de la toxicidad o las precipitaciones de los compuestos ensayados, las placas se equilibran hasta temperatura ambiente durante 45 minutos. El reactivo CellTiter-Glo® 2.0 también se equilibra a temperatura ambiente. Después del equilibrio, se añade una cantidad igual de reactivo CellTiter-Glo a las células (80 µl/pocillo) con una pipeta multicanal electrónica. Las placas se colocan en una plataforma oscilante durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, el fondo de las placas se sella con cinta adhesiva. La luminiscencia se mide con PHERAstar FSX (intervalo de tiempo de 0,5 s, ganancia de 3000, altura focal de 15 mm) y se exporta como archivo CSV para su análisis en Genedata screener.

Informe de cálculos y datos

Las placas con CD3 y PBS se analizaron por separado en Genedata Screener usando Roche Normalization PCT_POS_CTRL con DMSO establecido como control neutro y 20 µM del compuesto de referencia **A1** establecido como control estimulador/100 %.

Para las condiciones de CD3, se informaron EC50 y Emáx de la curva sigmoideal ajustada. Si no se podía ajustar ninguna curva, la EC50 se informaba como un campo en blanco y la Emáx se basaba en puntos de datos individuales. La Emáx no siempre correspondió con la concentración más alta analizada. Se marcaron los compuestos que activan las células no estimuladas (véanse las mediciones de IL2) o los compuestos que afectan negativamente a la viabilidad.

Resultados

Ejemplo	CD3 Proliferación de linfocitos T EC ₅₀ (nM)	E _{máx} proliferación (% activación)
21	7056,9	63
20	2383	82
23	316,2	136
1	843,2	73
2	296	143
6	765,4	109
35	2493,9	99
34	1175,2	67
5	120,5	200
4	83,1	207
36	91,7	108
37	304	173
3	795,4	165
24	775,3	142
9	506,1	163
10	1924,5	133
8	3113	143
18	444,6	275
56	2208,1	425
50	1035	219
51	882,5	112
57	567,3	181
11	1870,6	136
32	468,1	153
14	3854,2	96
19	3608,1	100
22	3931,1	69
13	1082,7	84
12	3875,2	125
17	50,1	167
16	115,3	228

58	531,3	114
54	891,9	94
64	20,8	132
45	62,1	104
45	226,4	34
38	640,5	97
80	402,4	130
39	180,9	91
43	284,2	64
42	123,2	66
68	26,1	104
62	1565,8	101
41	902,4	85
74	526,7	148
75	1202,8	115
73	828,1	95
77	3925	58
78	1092,7	150
79	988,9	167
46	115,8	94
47	459,3	159
65	681	102
15	3195,5	64
7	3523,3	97
49	121,6	86
83	1007,8	99
66	1289,8	112
72	1646,5	252
85	8169,1	62
86	1660,5	99
87	3623,2	106
59	29	103
60	41,7	110
53	2221,9	120
52	195,8	126

76	1363,5	263
25	2932,1	131
81	728,5	138
63	1059,1	103
69	408,9	125
84	1747,5	151
40	2475,5	118
26	301,7	184
61	216,2	228
70	2755,3	76
27	251,8	212
28	3512	108
55	1090,7	59
48	320,6	139
71	2871,5	129
33	3194,6	105
29	844,4	208
30	4355,2	139
82	6123	78
44	741	124
31	349,4	83
67	261,8	119
164	390,1	86
163	6439,2	106
98	1822,6	97
161	327,4	178
89	202,8	153
182	1265,4	175
183	1679	156
97	375,3	96
181	717,5	105
150	656,3	79
91	404,4	127
159	152,1	146
149	1205,3	118

157	600,4	130
166	75,9	164
121	1087,4	160
169	832,6	106
167	629,3	186
124	114	153
162	562,6	186
92	835	170
170	1012,4	89
158	304,1	150
109	445,3	129
100	1898,1	96
116	439,2	97
113	1057,9	79
111	926,5	117
168	2624,9	62
125	2313,9	127
171	1516,2	109
127	1984,5	130
96	174,5	103
90	343,6	152
152	1437	90
94	>10 000,0	42
88	45,1	106
154	984	151
172	303,2	101
95	1638,7	104
93	119,7	104
153	130,3	178
126	2489,9	212
110	5780,8	85
165	153,2	139
102	363,3	127
108	819,7	204
120	1520,5	205

151	1851,5	105
114	7419,1	78
107	2163,6	165
160	1303,8	150
156	1707	141
106	3790,8	79
119	808,7	119
123	859,8	103
105	391	138
117	174	136
112	291,7	116
101	552,3	175
115	277,5	140
118	1571,2	144
175	121,1	105
129	22,8	119
135	256,8	149
173	235	101
174	543,3	124
137	406	124
138	83,2	158
176	85,7	140
139	1017	93
177	805,9	101
178	133,4	96
179	935,9	106
180	650,7	102
144	291	87
145	4262,8	86
148	182,4	186

2.4) Ensayos de destrucción Linfocito T - TCB - MV3

Reactivos y materiales

Reactivos	Información	Conc. de solución madre	Conc. final
Tampón de dilución del compuesto (CDB) DMSO	Sigma, #D2650	>99 %	0,2 % de DMSO
Medio MV-3 RFP			
DMEM + GlutaMAX	Gibco, #31966-021		
Suero fetal bovino (FBS)	VWR, #97068-085		
Penicilina-Estreptomicina (PenStrep) (10 000 U/ml)	Life Technologies, #15140122	100X	1X
Diclorhidrato de puromicina	Sigma, #P9620-10M		
Medio para linfocitos T			
RPMI + GlutaMAX	Gibco, #61870-010		
Suero humano (HS) inactivado con calor	Sigma, #H3667-100ML		5 %
Piruvato de sodio (100 mM)	Gibco, #11360-039	100x	1x

2-Mercaptoetanol	Gibco, #31350-010	50 mM	50 μ M
Penicilina- Estreptomicina (PenStrep) (10 000 U/ml)	Life Technologies, #15140122	100X	1X
Células de linfocitos T primarios enriquecidas a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) aisladas	Las PBMC se obtuvieron de tecnologías Stemcell, #70025		312'500 células/cm ² en 96- pocillos (100k/pocillo)
MV-3 RFP (expresión nuclear), clon 22	RNCB Muestra ID:		31'250 células/cm ² en 96-pocillos (10 k/pocillo)
Activador Control Ref cpd	compuesto de referencia A1, solución concentrada en DMSO, DMSO final al 0,2 %	10 mM	20 μ M
Tripsina 0,05 %	Gibco, #25300-054		
Matraz T	Falcon, #353133		
Control neutro DMSO	Sigma, #D2650		0,2 % de DMSO

Compuestos	Solución concentrada en DMSO	10 mM	DR a partir de 20 μ M; Dil. Factor 3,333; 8 etapas
Sin estimulación Control PBS--	PBS--, Gibco # 14190-094	100 %	Depende de la concentración TCB
Estimulación Control MCSP-TCB	TCB generado de manera interna, Concept ID P1AD8773-001, WO 2014/131711 A1	Dependiente del lote	1,5 pM – 5 pM (depende de la sensibilidad del donante)
Placas de cultivo celular de 96 pocillos, baja evaporación	TTP, #92696		
Placa con fondo redondo	Costar, #3799		
Placa de cultivo celular de 6 pocillos	Corning, #3506		
Filtro MACS (filtro celular)	Miltenyi Biotech, #130-041-407		

Cultivo celular

Todas las etapas de cultivo se ejecutan al 5 % de CO₂, 37 °C y 95 % de humedad.

Las células MV-3 RFP se cultivan en medio MV-3 (DMEM + FBS al 10 %, 1x PenStrep y 0,5 μ g/ml de puromicina) durante al menos 3 semanas. Las células MV-3 cultivadas con una confluencia del 80 % se lavan una vez con PBS-- y se tratan con tripsina hasta que se separan. A continuación, las células se cuentan y se resuspenden hasta 1*10⁵ células/ml en medio para linfocitos T (RPMI 1640 + suero humano al 5 % + piruvato de sodio 1 mM +

2-mercaptoetanol 50 μ M y Pen-Estrep 1x). Las células se siembran con 100 μ l/pocillo en una placa de 96 pocillos (TTP, #92696) y se colocan durante 40 minutos sin moverse a temperatura ambiente para conseguir una unión de las células distribuida uniformemente. A continuación, las placas se incuban hasta su uso posterior.

Al día siguiente, los linfocitos T humanos primarios expandidos se descongelan y se resuspenden en medio de linfocitos T a 4×10^6 células/ml. Durante 3 horas se cultivan en una placa de 6 pocillos con 6 ml por pocillo como máximo. Después de cultivar los linfocitos T, se filtran a través de un filtro de células (Miltenyi Biotech, #130-041-407), se vuelven a contar y la concentración de células se ajusta hasta 2×10^6 células/ml.

Tratamiento con el compuesto

MCSP-TCB o PBS se diluyen previamente en medio de linfocitos T (la concentración depende del donante de linfocitos T), 4 veces más concentrado que la concentración final. A continuación, se distribuyen 60 μ l/pocillo de prediluciones en una placa con fondo redondo (Costar, #3799) de acuerdo con el diseño de la placa. Los compuestos se añaden en una respuesta de dosis de 9 puntos con el dosificador digital Tecan D300e, y también 4 veces más concentrados que la concentración final. La concentración de DMSO de todos los pocillos se ajusta al 0,8 %, lo que da como resultado una concentración final del 0,2 %. Se añaden 60 μ l por pocillo de suspensión de linfocitos T a la placa con fondo redondo preparada y se resuspenden con un multicanal manual. A continuación, se transfieren cuidadosamente 100 μ l/pocillo de la suspensión de linfocitos T resuspendida, que incluyen los tratamientos, a las células MV-3 cultivadas durante la noche de acuerdo con el diseño de la placa. Se añaden 100 μ l de medio de linfocitos T únicamente a los pocillos MV-3 exteriores únicamente. El compuesto final DR comienza a 20 μ M con un factor de dilución de 3,333. La concentración final de TCB está entre 1,5 pM y 5 pM y se determinó para cada donante de linfocitos T individualmente mediante valoraciones de TCB. Para cada donante, se eligió una concentración de TCB que corresponde al 10-20 % de la destrucción celular de la línea de base MV3 en ausencia de tratamiento con el compuesto. El control positivo es el compuesto de referencia **A1** que se añade en un DR, así como pocillos adicionales con solo 20 μ M. 20 μ M del compuesto de referencia **A1** representan el control estimulador positivo, TCB solo (pocillos de DMSO) el control neutro.

Cálculos

Después de la transferencia de los linfocitos T con diluciones previas al tratamiento, se diagnostican por imagen las células MV-3 mediante microscopía de lapso de tiempo usando IncucyteZOOM™ (Essen BioScience, MI, EE. UU.). La formación de imágenes se

realiza cada 3 horas durante un total de 120 horas (objetivo 10X, canales de imagen de fase y rojo, tiempo de adquisición de 400 ms, módulo óptico verde/rojo 4614). El recuento de objetivos RFP por pocillo se analiza en el programa informático IncucyteZOOM™ (versión 2019B Rev2) con una máscara que se generó y optimizó previamente para las células MV-3. Los datos sin procesar se exportan como recuento de objetivo/pocillo y los valores se normalizan como % de TCL en comparación con los pocillos con MV-3 únicamente, lo que representa un crecimiento del 100 % y, por lo tanto, un 0 % de TCL.

Mediciones de RFP

Los valores de % de TCL calculados se analizan en Genedata Screener usando Roche Normalization PCT_POS_CTRL con MCSP-TCB solo configurado como control neutro y 20 μ M del compuesto de referencia **A1** configurado como control estimulador/100 %.

Los valores EC₅₀ y E_{máx} se proporcionan en la siguiente a continuación.

Se marcaron los TCL inducidos por los compuestos sin tratamiento con TCB o toxicidad (observados en la condición PBS).

Resultados

Ejemplo	MSCP TCB que destruye células MV-3 5d EC ₅₀ (μ M)	MSCP TCB que destruye células MV-3 5d E _{máx} (%)
35	0,373	91
37	0,058	133
24	0,273	108
18	0,029	67
32	0,12	100
54	0,246	86
80	0,257	86
39	0,19	72
78	0,093	112
47	0,28	103
53	0,137	98
52	0,052	95
81	0,343	98
91	0,237	96
159	0,166	102
157	0,119	100

166	0,01	102
121	0,109	98
124	0,023	100
162	0,168	100
92	0,12	99