

BENZOXAZOLES COMO MODULADORES DE LA IL-17A

INTRODUCCIÓN

La presente divulgación se refiere a compuestos terapéuticos. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a compuestos que son moduladores de la actividad de la IL-17A. La presente divulgación también se refiere a procesos para la preparación de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de la IL-17A.

ANTECEDENTES

La familia de citocinas de la interleucina-17 está formada por seis miembros (denominados IL-17A a IL-17F), de los cuales, IL-17A (también conocida como CTLA-8) es la principal citocina efectora del linaje de linfocitos T colaboradores-17 (Th17).

La IL-17A es una glicoproteína homodimérica de 34-38 kDa, con grados de glicosilación variables y con enlaces disulfuro, que comparte del orden de un 50 % de homología con su miembro más cercano de la familia, IL-17F, que puede secretarse como homodímero o como el heterodímero IL-17AF [K.F. Geoghegan et al., Protein Expression and Purification 2013, 87, 27-34; J.K. Kolls y A. Lindén/Immunity 2004, 21, 467-476].

La activación de los linfocitos T CD4⁺ sin activación previa en respuesta a citocinas tales como IL-6, factor de crecimiento transformante β (TGF- β), IL-23, STAT3 y ROR γ t provoca su diferenciación en células TH17 y la expresión de mediadores proinflamatorios, tales como IL-17A. Además, se han identificado diversos tipos de células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo como fuentes de IL-17A. Entre ellos se encuentran los mastocitos, los granulocitos neutrófilos, los linfocitos NK, los linfocitos NKT, los linfocitos T CD8⁺, los linfocitos T $\delta\gamma$, los macrófagos y las células linfoides de tipo 3-innato [D.J. Cua y C.M. Tato, Nat Rev Immunol 2010, 10, 479-489; W. Jin y C. Dong, Emerging Microbes & Infections 2013, 2, e60].

Las citocinas IL-17A, IL-17F e IL-17AF se unen a complejos receptores heteroméricos comunes IL-17RA e IL-17RC, aunque con afinidades diferentes, y aunque se ha informado de que varios tipos de células expresan la subunidad

IL-17RA, las mayores respuestas a IL-17A proceden de células epiteliales, células endoteliales, queratinocitos y fibroblastos [T.A. Moseley et al., Cytokine Growth Factor Reviews. 2003, 14, 155-174; S.L. Gaffen, Nature Rev Immunol 2009, 9, 556-567; R.M. Onishi y S.L. Gaffen, Immunology 2010, 129, 311-321].

5 La unión de IL-17A a su receptor activa varias vías de transducción de señales, como el factor nuclear (NF)- κ B, la fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K), la proteína activadora (AP1), la proteína de unión al potenciador CCAAT (C/EBP) y la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) que provoca la expresión de genes proinflamatorios y la secreción de varias citocinas proinflamatorias, tales
10 como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , G-CSF, PGE2 y IFN- γ , así como numerosas quimiocinas y otros efectores [S.L. Gaffen, Arthritis Research & Therapy 2004, 6, 240-247; S.L. Gaffen, Nature Rev Immunol 2009, 9, 556-567; R.M. Onishi y S.L. Gaffen, Immunology 2010, 129, 311-321]. La atracción y activación de las células del sistema inmunitario innato hacia el lugar de la inflamación completa
15 la inducción de un bucle inflamatorio que también puede estar mediado de forma cooperativa con otras citocinas como TNF α , IFN- γ e IL-1 β [S.L. Gaffen, Arthritis Research & Therapy 2004, 6, 240-247].

Estos procesos biológicos mediados por IL-17 se han implicado en la patología de muchas enfermedades humanas con un componente inmunitario o
20 patología autoinmunitaria, tales como psoriasis, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial, artritis psoriásica, eccema, artritis relacionada con entesitis, asma (incluyendo asma grave), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, fibrosis pulmonar, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatomiositis,
25 miocarditis, uveítis, exoftalmia, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Peyronie, enfermedad celíaca, enfermedad de la vesícula biliar, enfermedad pilonidal, peritonitis, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Castleman, enfermedad inflamatoria pélvica, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJ), artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, enfermedad de
30 injerto contra hospedador, lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, vasculitis, diabetes insulino dependiente de tipo I,

diabetes autoinmunitaria, necrobiosis lipoidica diabética, pioderma gangrenosa, hidradenitis supurativa, rosácea papulopustular, liquen plano (Solimani et al (2019) *Front Immunol.* 10:1808), y también en cáncer (Bartlett, HS; Million, RP (2015) *Nat. Rev. Drug Discovery* 14:11-12; Santibanez, JF; Bjelica, S (2018) *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 13 (2): 133-144). Además, debido al papel emergente de la neuroinflamación en la neurodegeneración, la IL-17 también se ha implicado en la progresión de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer (Cristiano et al (2019) *Br J Pharmacol.* 176(18):3544-3557) y la enfermedad de Parkinson (Storelli et al, (2019) *Front Neurol.* 24;10:13). También se ha observado una asociación entre los niveles séricos de IL-17 en el momento del ingreso en la unidad de cuidados intensivos y el desarrollo de septicemia, lo que sugiere que el aumento de la IL-17 puede aumentar la susceptibilidad a las complicaciones sépticas y al choque endotóxico asociado a la infección [Ahmed et al., *Eur J Trauma Emerg Surg* 2018, 44(4):621-626]. También se ha sugerido que su papel en la sepsis se extienda a pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) inducida por sepsis y lesión pulmonar aguda [Ding et al., *Oncotarget* 2017, 8(55):93704-93711]. Recientemente se ha sugerido también el uso de la inhibición de IL-17 para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) [Pacha, Sallman y Evans., *Nat Rev Immunol* 2020, 1:1-2].

Los estudios preclínicos han demostrado que la IL-17A (así como la IL-17F y la IL-17C) está elevada en la piel psoriásica [N. J. Wilson et al., *Nat Immunol* 2007, 8, 950-957; L.C. Zaba et al., *J Exp Med* 2007, 204, 3183-3194; C. Ortega et al., *J Leukocyte Biol* 2009, 86, 435-443; C. Johansen et al., *Br J Dermatol* 2009, 160, 319-324]. También se ha demostrado que las células Th17 en la circulación periférica y en la piel lesionada de los pacientes con psoriasis se correlacionan positivamente con la gravedad de la enfermedad, medida por la puntuación del Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis (PASI) [L. Zhang et al., *Clin Immunol* 2010, 135, 108-117]. Los niveles de IL-17A en suero también están significativamente correlacionados con la puntuación del PASI [H. Takahashi et al., *Clin Exp Dermatol* 2010, 35, 645-649; S.B. Yilmaz et al. *Arch*

Dermatol Res 2012, 304, 465-469; M. Caproni et al., J Clin Immunol 2009, 29, 210-214].

Los estudios en modelos animales apoyaron la hipótesis de que la focalización en la vía de IL-17A sería un tratamiento eficaz para la psoriasis [L. Van der Fits et al., J Immunol 2009, 182, 5836-5845; K. El Malki et al., J Invest Dermatol 2013, 133, 441-451; J. Skepner et al., J Immunol 2014, 192, 2564-2575] y los resultados clínicos con anticuerpos contra la IL-17A o la IL-17RA aportaron la validación definitiva al observarse una excelente eficacia [R.G. Langley et al., N Engl J Med 2014, 371, 326-338; K.B. Gordon et al., N Engl J Med 2016, 375, 345-356; A.S. Lonnberg et al., Clin Cosmet Invest Dermatol 2014, 7, 251-259; S. Coimbra et al., Core Evid 2014, 9, 89-97; M. Lebwohl et al., N Engl J Med 2015, 373, 1318-1328].

Se han notificado niveles elevados de IL-17A o IL-17F en otras enfermedades, como la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (AP), la espondilitis anquilosante (EA), el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la esclerosis múltiple (EM), la erosión ósea, los abscesos intraperitoneales, el rechazo de aloinjertos, la angiogénesis, la aterosclerosis y el asma [por ejemplo, S.L. Gaffen, Arthritis Research & Therapy 2004, 6, 240-247; L.A. Tesmer et al., Immunol Rev 2008, 223, 87-113; Publicación de los Estados Unidos n.º 20080269467].

Los anticuerpos terapéuticos anti-IL-17A secukinumab e ixekizumab han mostrado evidencias de efectos positivos en el tratamiento de la psoriasis palmoplantar y ungueal; [A. Gottlieb et al., J Am Acad Dermatol 2016, 76, 70-80; A. Menter et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2017, 31, 1686-1692; C. Paul et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2014, 28, 1670-1675]; PA [P. Mease et al., Ann Rheum Dis 2018, 77, 890-897; P. Nash et al., Lancet 2017, 389, 2317-2327] y EA [K. Pavelka et al., Arthritis Res Ther 2017, 19, 285; A. Deodhar et al., Arthritis Rheumatol 2018, doi:10.1002/art.40753]. Un estudio de prueba de concepto con secukinumab en la EM también ha mostrado signos alentadores de eficacia [E. Havdova et al., J Neurol 2016, 263, 1287-1295].

Se ha demostrado que la expresión de la IL-17A está aumentada en los pacientes con LES y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad [Y. Wang

et al., Clin Exp Immunol 2009, 159, 1-10; X.Q. Chen et al., J Clin Immunol 2010, 30, 221-225].

Además, la IL-17A se ha asociado a trastornos de la superficie ocular como tales el SOS [publicaciones PCT WO2009089036, WO2010062858 y WO2011163452; C.S. De Paiva et al., Mucosal Immunol 2009, 2, 243-253] y se ha demostrado que las células Th17 están elevadas en la uveítis y la escleritis activas [A. Amadi-Obi et al., Nat Med 2007, 13, 711-718]. Los niveles de IL-17A en las lágrimas se asociaron a la gravedad clínica del ojo seco en pacientes con una serie de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias sistémicas, tales como el síndrome de Sjögren, el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), el LES, la queratitis filamentosa, el SOS, la disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD) y la enfermedad de injerto contra hospedador (EICH) [M.H. Kang et al., J Korean Med Sci 2011, 26, 938-944].

Varios estudios han demostrado que la IL-17A se sobreexpresa en pacientes con una serie de cánceres, como el carcinoma gástrico, el meduloblastoma, el mieloma múltiple, el carcinoma colorrectal, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), el cáncer de mama, el carcinoma hepatocelular (CHC) y el cáncer de tiroides [X. Meng et al., Turk J Gastroenterol 2018, 29, 45-51; P. Zhou et al., J Int Med Res 2010, 38, 611-619; D. Lemancewicz et al., Med Sci Monit 2012, 18, BR 54-59; S. Le Gouvello et al., Gut 2008, 57, 772-779; B. Pan et al., Sci Rep 2015, 5, 16053; T. Welte y X. H-F. Zhang, Mediators Inflammation 2015, 804347; J-F. Tu et al., Medicine (Baltimore) 2016, 95, e3220; D.F.G. Carvalho et al., Oncol Lett 2017, 13, 1925-1931]. Se ha demostrado que el aumento de los niveles de IL-17A se correlaciona con un mal pronóstico en varios tipos de cáncer, como el tumor maligno de tiroides, el cáncer de mama, el carcinoma de páncreas, el cáncer gástrico, el CPNM, el cáncer colorrectal y el cáncer de cabeza y cuello [S. Punt et al., Oncoimmunol 2015, 4, e984547; D.F.G. Carvalho et al., Oncol Lett 2017, 13, 1925-1931; W-C. Chen et al., Histopathology 2013, 63, 225-233; C. Xu et al., Biomarkers 2014, 19, 287-290; Y. Yamada et al., J Surg Res 2012, 178, 685-691; S. He et al., Int J Mol Sci 2011, 12, 7424-7437; J-Y. Tseng et al., Clin Cancer Res 2014, 20, 2885-2897; M-H. Lee et al., Oncotarget 2018, 9, 9825-9837].

En conjunto, la modulación de la vía de la IL-17A, en particular, la modulación de la actividad de la IL-17A mediante la inhibición de su interacción con el receptor IL-17RA, puede considerarse una diana para el tratamiento de afecciones relacionadas con el sistema inmunitario y la inflamación, el cáncer y los trastornos neurodegenerativos.

Los documentos WO 2013/116682, WO 2014/066726 y WO 2018/229079 describen clases de compuestos químicos de los que se afirma que modulan la actividad de la IL-17 y que son útiles en el tratamiento de afecciones médicas, incluyendo enfermedades inflamatorias.

No obstante, sigue siendo necesario encontrar compuestos capaces de atenuar la actividad de la IL-17A.

SUMARIO

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de la divulgación como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a una composición farmacéutica como se define en el presente documento, para su uso en terapia.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de la divulgación como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a una composición farmacéutica como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de la IL-17A.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de la divulgación como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento

para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de la IL-17A.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la actividad de la IL-17A, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

Entre los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de la IL-17A se encuentran las enfermedades con un componente inmunitario o una patología autoinmunitaria (tal como la psoriasis, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y la artritis reumatoide), el cáncer y los trastornos neurodegenerativos.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento de enfermedades con un componente inmunitario o una patología autoinmunitaria (tal como psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis reumatoide), el cáncer y los trastornos neurodegenerativos.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades con un componente inmunitario o una patología autoinmunitaria (tal como psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis reumatoide), el cáncer y trastornos neurodegenerativos.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de enfermedades con un componente inmunitario o una patología autoinmunitaria (tal como la psoriasis, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y la artritis reumatoide), el cáncer y trastornos neurodegenerativos, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

La presente divulga proporciona además un método de síntesis de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, obtenible por, u obtenido por, o directamente obtenido mediante un método de síntesis como se define en el presente documento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona intermedios novedosos como los definidos en el presente documento que son adecuados para su uso en cualquiera de los métodos sintéticos expuestos en el presente documento.

Las características convenientes, adecuadas y opcionales de cualquier aspecto particular de la presente divulgación también son características convenientes, adecuadas y opcionales de cualquier otro aspecto.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

Salvo que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen el siguiente significado que se indica a continuación.

Se debe apreciar que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen la profilaxis, así como el alivio de los síntomas establecidos de una afección. Por lo tanto, "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un ser humano que puede estar afectado por o tener una predisposición a padecer el estado, trastorno o afección pero que aún no experimenta o muestra los síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de esta (en el caso de un tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de esta o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es decir, provocar la

regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

En esta memoria descriptiva, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado monovalente e incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas solamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "isopropilo" son específicas solamente para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" incluye alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₃, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Se aplica una convención similar a otros radicales, por ejemplo, "fenilalquilo C₁₋₆" incluye fenilalquilo C₁₋₄, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

El término "alquilenos" incluye grupos alquilo divalentes de cadena tanto lineal como ramificada. Por ejemplo, "alquilenos C₁₋₄" comprende metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), metil metileno (-CH(CH₃)-), propileno y butileno.

Un grupo "alcoxi" es un grupo monovalente que consiste en un grupo alquilo unido individualmente al oxígeno y en el que la valencia libre reside en el átomo de oxígeno. El término incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada unidos individualmente al oxígeno. Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₄" comprende metoxi, etoxi, isopropoxi y *t*-butoxi.

El término "C_{m-n}" utilizado como prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene de m a n átomos de carbono.

"Cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que comprende un anillo en el que todos los átomos de anillo son átomos de carbono. El grupo cicloalquilo puede contener de 3 a 8 átomos de carbono e incluye estructuras de anillo unidas por puente y espiro-unidas. Los ejemplos incluyen

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[1.1.1]pentano y biciclo[2.2.1]heptilo.

El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" o "haloalcoxi" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alquilo o alcoxi, respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno (por ejemplo, flúor). Los ejemplos de grupos haloalquilo y haloalcoxi incluyen fluoroalquilo y grupos fluoroalcoxi, tales como $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ o grupos perfluoroalquilo/alcoxi, tales como $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$.

El término "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" significa uno o más sistemas de anillos heterocíclicos no aromáticos saturados o parcialmente insaturados, condensados, unidos por puente o espirobicíclicos. Los anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de 3 a 12 (adecuadamente de 3 a 7) átomos de anillo, con 1 a 5 (adecuadamente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos miembros, adecuadamente de 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillos condensados, de espiro o unidos por puente. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen éteres cíclicos, tales como oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofurano, dioxanilo y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo y similares. Los heterociclos típicos que contienen azufre incluyen tetrahidrotienilo, dihidro-1,3-ditíol, tetrahidro-2H-tiopirano y hexahidrotiepina. Otros heterociclos incluyen dihidro-oxatíolilo, tetrahidro-oxazolilo, tetrahidro-oxadiazolilo, tetrahidrodioxazolilo, hexahidrotriazinilo, tetrahidro-oxazinilo, morfolínilo, tiomorfolínilo, tetrahidropirimidinilo, dioxolinilo, octahidrobenzofuranoílo, octahidrobenzimidazolilo y octahidrobenzotiazolilo. Para los heterociclos que contienen azufre, también se incluyen heterociclos con azufre oxidados que contienen grupos SO o SO_2 . Los ejemplos incluyen las formas de sulfóxido y sulfona del tetrahidrotienilo y el tiomorfolínilo, tal como 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo y el 1,1-dióxido de tiomorfolínilo. Un valor adecuado para un

grupo heterocíclico que porta 1 o 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S) es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo. Son grupos heterocíclicos particulares los heterocíclicos monocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolínilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, tiomorfolínilo, 1,1-dióxido de tiomorfolínilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo. Los anillos heterocíclicos parcialmente insaturados contienen al menos un doble enlace, por ejemplo, 1 o 2 dobles enlaces. Los ejemplos de anillos de heterocíclico parcialmente insaturados incluyen 1,6-dihidropiridinilo, 1,6-dihidropiridazinilo y 2,3-dihidropirrolilo. Como el experto apreciará, cualquier heterociclo puede estar unido a otro grupo a través de cualquier átomo adecuado, como, por ejemplo, a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Adecuadamente, el término "heterocíclico", "heterocíclico" o "heterociclo" se referirá a anillos monocíclicos de 4, 5, 6 o 7 miembros como se han definido anteriormente.

La expresión "sistemas de anillos unidos por puente" significa sistemas de anillo en los que dos anillos comparten más de dos átomos, véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4.^a edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Los ejemplos de sistemas de anillos de heterocíclico unidos por puente incluyen, por ejemplo, azabíciclo[3.1.0]hexano, aza-bíciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptano, aza-bíciclo[2.2.2]octano, aza-bíciclo[3.2.1]octano y quinuclidina.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" significa un anillo aromático mono, bi o policíclico que incorpora uno o más (por ejemplo, 1-4, en particular 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Normalmente, el anillo de heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, más por lo general hasta 2, por ejemplo, un único heteroátomo. En una realización, el anillo de heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno de los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el

caso de un imidazol o una piridina o esencialmente no básicos, como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será inferior a cinco. Los grupos heteroarilo que contienen

5 átomos de nitrógeno pueden estar presentes en forma de los correspondientes N-óxidos. Los ejemplos particulares de dichos grupos heteroarilo son N-óxidos de piridina. Adecuadamente, el término "heteroarilo" o "heteroaromático" se referirá a anillos de heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 miembros como se han definido anteriormente.

10 Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen grupos oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo y pirimidinilo.

Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo de 5 miembros incluyen, pero sin limitación, grupos imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo,

15 tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo y tetrazolilo.

Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo de 6 miembros incluyen, pero sin limitación, grupos piridilo y pirimidinilo.

Un enlace que termina en una línea ondulada "" indica un punto de unión.

20 El término "sustituido" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno (-H) en un grupo parental con un átomo o grupo alternativo (el sustituyente). Uno o más átomos de hidrógeno del grupo parental pueden reemplazarse con uno o más sustituyentes de acuerdo con las reglas normales de valencia química. Por ejemplo, cuando se reemplazan dos átomos de hidrógeno, pueden estar unidos

25 al mismo átomo del grupo parental (para introducir un sustituyente que tiene un único punto de unión divalente) o pueden estar unidos a átomos diferentes del grupo parental (para introducir dos sustituyentes que tienen cada uno un único punto de unión monovalente, o para introducir un único sustituyente que tiene dos puntos de unión monovalentes). Un grupo parental puede tener uno, dos o

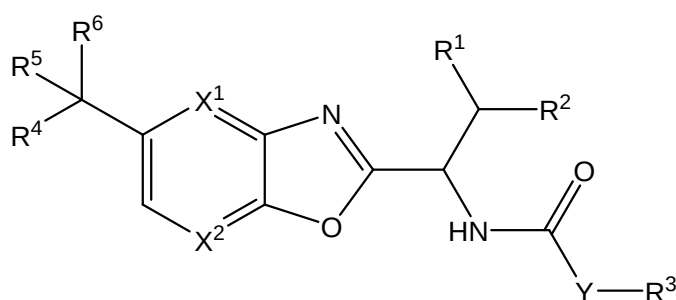
30 tres sustituyentes. Es decir, el grupo parental puede estar mono, di o trisustituido. Se entiende que, cuando hay múltiples sustituyentes, los sustituyentes elegidos pueden ser iguales o diferentes.

Cuando se indican intervalos numéricos, se entiende que los intervalos incluyen los extremos.

La expresión "compuesto de la divulgación" significa aquellos compuestos que se divulgan en el presente documento, tanto genérica como específicamente.

Compuestos de la divulgación

En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde:

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente entre CR^7 y N;

Y está ausente, es O o CR^8R^9 ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-7} y OR^{10} , en donde dichos grupos alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-7} están sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} , a condición de que R^1 y R^2 no puedan ser ambos hidrógeno; O

R^1 y R^2 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} ;

R^3 se selecciona entre fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y cicloalquilo C_{3-6} , en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

hidroxi, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde dichos grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆ están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, hidroxi, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃;

R⁴ se selecciona entre (i) heterociclilo de 4 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado, y se sustituye con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y oxo; y (ii) NHC(O)R¹¹;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃, heterociclilo de 3 a 6 miembros y cicloalquilo C₃₋₆; en donde dichos grupos alquilo C₁₋₃, heterociclilo de 3 a 6 miembros y cicloalquilo C₃₋₆ están sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxi, halo, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄; O

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 6 miembros, que está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes halo;

R⁷ se selecciona entre hidrógeno y halo;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y flúor; o R⁸ y R⁹, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 5 miembros;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆; y

R¹¹ es alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃.

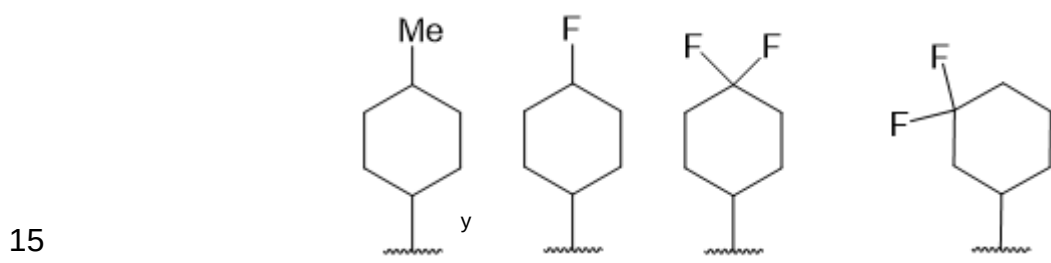
Los compuestos particulares de la divulgación incluyen, por ejemplo, compuestos de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, a menos que se indique lo contrario, cada uno de X¹, X², Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente en el presente documento, o en cualquiera de los párrafos (1) a (76) a continuación en el presente documento. Para evitar dudas, la presente divulgación abarca combinaciones de dos o más definiciones de sustituyentes como se describen en los párrafos (1) a (76):

- (1) X^1 y X^2 son ambos CR^7 ;
- (2) X^1 y X^2 son ambos CH ;
- (3) X^1 es N y X^2 es CH ;
- (4) X^1 es CF y X^2 es CH ;
- 5 (5) X^1 es CH y X^2 es CF ;
- (6) Y está ausente;
- (7) Y es O ;
- (8) Y es CR^8R^9 ;
- (9) Y es CH_2 , CMe_2 , $CHMe$ o CF_2 ;
- 10 (10) Y es CH_2 o CF_2 ;
- (11) Y es CR^8R^9 , y R^8 y R^9 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo;
- (12) R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo y OR^{10} , en donde dichos grupos metilo, etilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, metilo y metoxi, a condición de que R^1 y R^2 no puedan ser ambos hidrógeno;
- 15 (13) R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo y ciclopropilo, en donde dichos grupos metilo, etilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, metilo y metoxi, a condición de que R^1 y R^2 no puedan ser ambos hidrógeno;
- 20 (14) R^1 y R^2 son ambos ciclopropilo;
- (15) R^1 y R^2 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el anillo de cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} ;
- 25 (16) R^1 y R^2 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclohexilo, en donde el anillo de ciclohexilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} ;
- 30

(17) R^1 y R^2 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclohexilo, en donde el anillo de ciclohexilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, metilo y fluoroalquilo C_{1-3} ;

5 (18) R^1 y R^2 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclohexilo, en donde el anillo de ciclohexilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, metilo y fluoroalquilo C_{1-3} ;

10 (19) R^1 y R^2 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo seleccionado entre:



en donde $\sim$ es el punto de unión al resto del compuesto de Fórmula I;

20 (20) R^3 se selecciona entre fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y cicloalquilo C_{3-4} , en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-4} , en donde dichos grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-4} están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, hidroxilo, halo y alquilo C_{1-3} ;

25 (21) R^3 se selecciona entre fenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, piridilo, ciclopropilo y ciclobutilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-4} , en donde dichos grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-4} están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, hidroxilo, halo y alquilo C_{1-3} ;

30

- 5 (22) R^3 se selecciona entre fenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, piridilo, ciclopropilo y ciclobutilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-4} , en donde dicho grupo alquilo C_{1-4} está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, hidroxilo y halo;
- 10 (23) R^3 se selecciona entre fenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, piridilo, ciclopropilo y ciclobutilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, ciano, alquilo C_{1-4} , metoxi, ciclopropilo y ciclobutilo, en donde dicho grupo alquilo C_{1-4} está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, hidroxilo y flúor;
- 15 (24) R^3 se selecciona entre fenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, piridilo, ciclopropilo y ciclobutilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, ciano, alquilo C_{1-4} , metoxi, ciclopropilo y ciclobutilo;
- 20 (25) R^3 se selecciona entre fenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, piridilo, ciclopropilo y ciclobutilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, ciano, alquilo C_{1-4} , metoxi, ciclopropilo y ciclobutilo;
- 25 (26) R^3 se selecciona entre pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, piridilo, ciclopropilo y ciclobutilo, en donde cada grupo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, ciano, alquilo C_{1-4} , metoxi, ciclopropilo y ciclobutilo;
- 30 (27) R^3 se selecciona entre pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo y piridilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno o dos

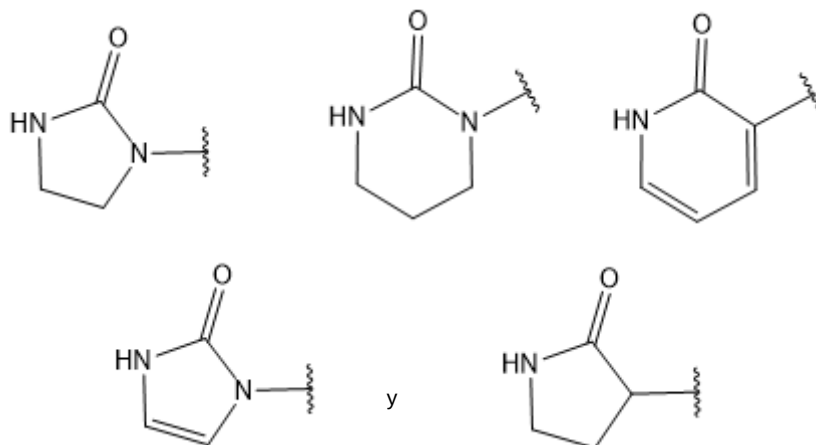
sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, ciano, alquilo C₁₋₄, metoxi y ciclopropilo;

- 5 (28) R³ se selecciona entre pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo y piridilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C₁₋₃, metoxi y ciclopropilo;
- 10 (29) R³ se selecciona entre pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo y piridilo, en donde cada grupo se sustituye con un sustituyente seleccionado entre ciano, alquilo C₁₋₃, metoxi y ciclopropilo;
- (30) R³ se selecciona entre pirazolilo y 1,2,5-oxadiazolilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, metilo, etilo, isopropilo, metoxi y ciclopropilo;
- 15 (31) R³ se selecciona entre pirazolilo y 1,2,5-oxadiazolilo, en donde cada grupo se sustituye con un sustituyente seleccionado entre ciano, metilo, etilo, isopropilo, metoxi y ciclopropilo;
- 20 (32) Y está ausente y R³ se selecciona entre pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, piridilo, ciclopropilo y ciclobutilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₄, en donde dicho grupo alquilo C₁₋₄ está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, hidroxilo y halo;
- 25 (33) Y está ausente y R³ se selecciona entre pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo y ciclopropilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, ciano, alquilo C₁₋₄, metoxi y cicloalquilo C₃₋₄, en donde dicho grupo alquilo C₁₋₄ está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, hidroxilo y flúor;
- 30 (34) Y está ausente y R³ se selecciona entre pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo y piridilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con

uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C_{1-3} , metoxi y ciclopropilo;

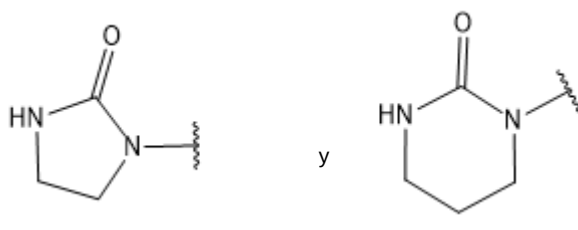
- 5 (35) Y está ausente y R^3 se selecciona entre pirazolilo y 1,2,5-oxadiazolilo, en donde cada grupo se sustituye con un sustituyente seleccionado entre ciano, metilo, etilo, isopropilo, metoxi y ciclopropilo;
- (36) Y es CR^8R^9 y R^3 se selecciona entre fenilo, piridilo, pirazolilo y oxadiazolilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, ciano, alquilo C_{1-4} , metoxi y cicloalquilo C_{3-4} ;
- 10 (37) Y es CR^8R^9 y R^3 se selecciona entre fenilo, piridilo y pirazolilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, ciano, alquilo C_{1-4} , metoxi y cicloalquilo C_{3-4} ;
- 15 (38) Y es CR^8R^9 y R^3 se selecciona entre fenilo, piridilo y pirazolilo, en donde cada grupo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, metilo y metoxi;
- (39) Y es CH_2 , CMe_2 , $CHMe$ o CF_2 y R^3 se selecciona entre fenilo y piridilo, estando ambos grupos sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, metilo y metoxi;
- 20 (40) Y es O y R^3 es ciclopropilo o ciclobutilo, estando ambos grupos sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes de fluoro;
- (41) R^4 es heterociclilo de 4 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado, y está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y oxo;
- 25 (42) R^4 es heterociclilo de 5 o 6 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado, y está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y oxo;
- 30

- (43) R^4 es heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y oxo;
- (44) R^4 es heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo C_{1-3} y oxo;
- (45) R^4 es heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, metilo, metoxi, fluoroalquilo C_{1-3} y oxo;
- (46) R^4 es heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, trifluorometilo y oxo;
- (47) R^4 es $NHC(O)R^{11}$;
- (48) R^4 es $NHC(O)R^{11}$, en donde R^{11} es haloalquilo C_{1-3} ;
- (49) R^4 es $NHC(O)CH_2CH_2CF_3$;
- (50) R^4 se selecciona entre:



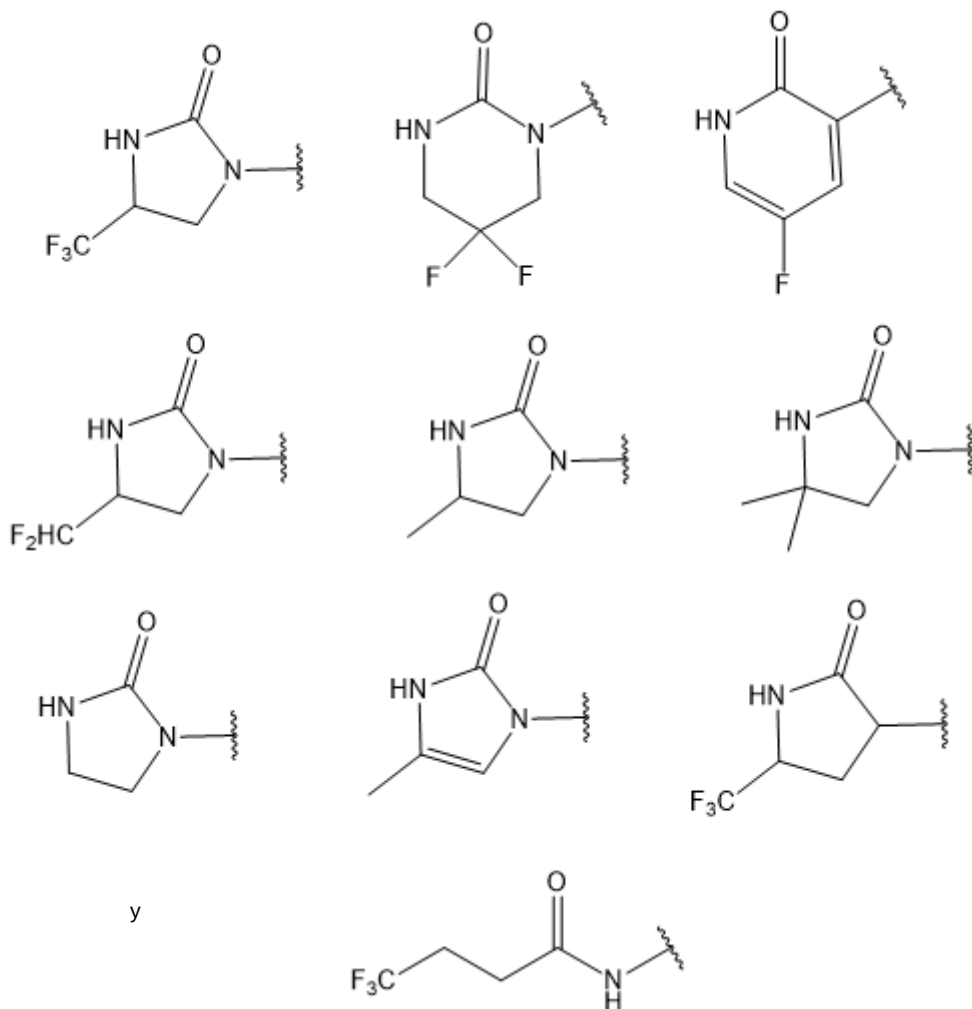
en donde $\sim$ es el punto de unión al resto del compuesto de Fórmula I, y en donde R^4 está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, metilo, metoxi y fluoroalquilo C_{1-3} ;

- (51) R^4 se selecciona entre:



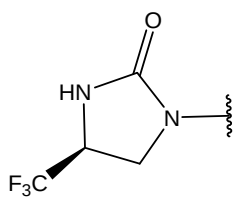
en donde ~~~ es el punto de unión al resto del compuesto de Fórmula I, y en donde R⁴ está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y trifluorometilo;

(52) R⁴ se selecciona entre:



en donde ~~~ es el punto de unión al resto del compuesto de Fórmula I;

(53) R⁴ es:



en donde ~~~ es el punto de unión al resto del compuesto de Fórmula I;

(54) R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, heterociclilo de 3 a 6 miembros y cicloalquilo C₃₋₆; en donde dichos grupos alquilo C₁₋₃,

heterociclilo de 3 a 6 miembros y cicloalquilo C_{3-6} están sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} ;

- 5 (55) R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde dichos grupos alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6} están sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo y alcoxi C_{1-3} ;
- 10 (56) R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-3} , oxetanilo y ciclopropilo; en donde dicho grupo alquilo C_{1-3} está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, flúor, cloro y metoxi;
- (57) R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-2} y ciclopropilo; en donde dicho grupo alquilo C_{1-2} está sin sustituir o sustituido con metoxi;
- (58) R^5 es hidrógeno o CH_2OMe ;
- 15 (59) R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
- (60) R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo;
- (61) R^6 es hidrógeno;
- (62) R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-2} y ciclopropilo; en donde dicho grupo alquilo C_{1-2} está sin sustituir o sustituido con metoxi; y R^6 es
- 20 hidrógeno;
- (63) R^5 es hidrógeno y R^6 es hidrógeno;
- (64) R^5 es CH_2OMe y R^6 es hidrógeno;
- (65) R^5 es ciclopropilo y R^6 es hidrógeno;
- (66) R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo
- 25 de cicloalquilo o heterociclilo de 3 o 4 miembros, que está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes fluoro;
- (67) R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3 o 4 miembros;
- (68) R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo
- 30 de heterociclilo de 3 a 6 miembros, tal como un anillo de heterociclilo de 3 o 4 miembros;

(69) R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo;

(70) R^7 se selecciona entre hidrógeno y flúor;

(71) R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y flúor;

5 (72) R^8 y R^9 son ambos hidrógeno, ambos metilo o ambos fluoro;

(73) R^8 y R^9 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo;

(74) R^{10} es fluoroalquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-4} ;

(75) R^{10} es fluoroalquilo C_{1-3} o ciclopropilo;

10 (76) R^{11} es fluoroalquilo C_{1-3} .

En una realización, X^1 y X^2 son como se han definido en uno cualquiera de los párrafos (1) a (5) anteriores. En una realización adicional, X^1 y X^2 son como se han definido en el párrafo (2) anterior. En una realización adicional, X^1 y X^2 son como se han definido en los párrafos (4) o (5) anteriores.

15 En una realización, Y es como se ha definido en uno cualquiera de los párrafos (6) a (11) anteriores. En una realización adicional, Y es como se ha definido en el párrafo (6) anterior. En una realización adicional, Y es como se ha definido en el párrafo (9) anterior.

20 En una realización, R^1 y R^2 son como se han definido en uno cualquiera de los párrafos (12) a (19) anteriores. En una realización adicional, R^1 y R^2 son como se han definido en el párrafo (19) anterior.

25 En una realización, R^3 es como se ha definido en uno cualquiera de los párrafos (20) a (31) anteriores. En una realización adicional, R^3 es como se ha definido en el párrafo (25) anterior. En una realización adicional, R^3 es como se ha definido en el párrafo (31) anterior.

En una realización, Y y R^3 son como se han definido en uno cualquiera de los párrafos (32) a (40) anteriores. En una realización adicional, Y y R^3 son como se han definido en el párrafo (35) anterior. En una realización adicional, Y y R^3 son como se han definido en el párrafo (39) anterior.

30 En una realización, R^4 es como se ha definido en uno cualquiera de los párrafos (41) a (53) anteriores. En una realización adicional, R^4 es como se ha definido en el párrafo (52) o (53) anterior.

En una realización, R⁵ es como se ha definido en uno cualquiera de los párrafos (54) a (58) anteriores. En una realización adicional, R⁵ es como se ha definido en el párrafo (58) anterior.

En una realización, R⁶ es como se ha definido en uno cualquiera de los párrafos (59) a (61) anteriores. En una realización adicional, R⁶ es como se ha definido en el párrafo (61) anterior.

En una realización, R⁵ y R⁶ son como se han definido en uno cualquiera de los párrafos (62) a (69) anteriores. En una realización adicional, R⁵ y R⁶ son como se han definido en el párrafo (63) o (64) anterior.

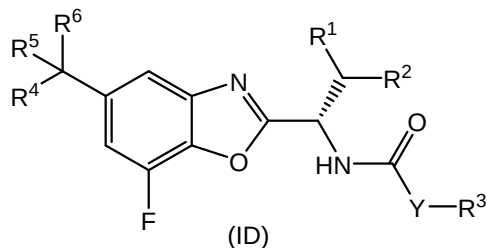
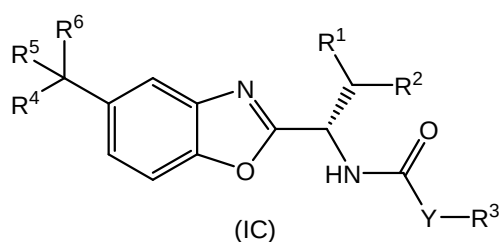
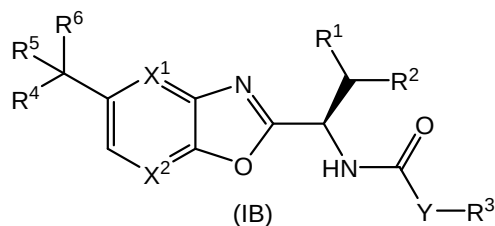
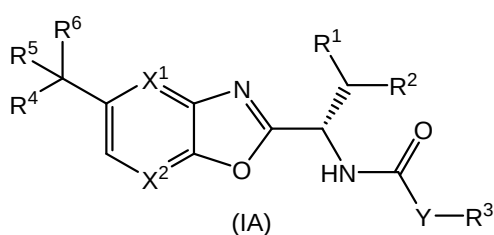
En una realización, R⁷ es como se ha definido en el párrafo (70) anterior.

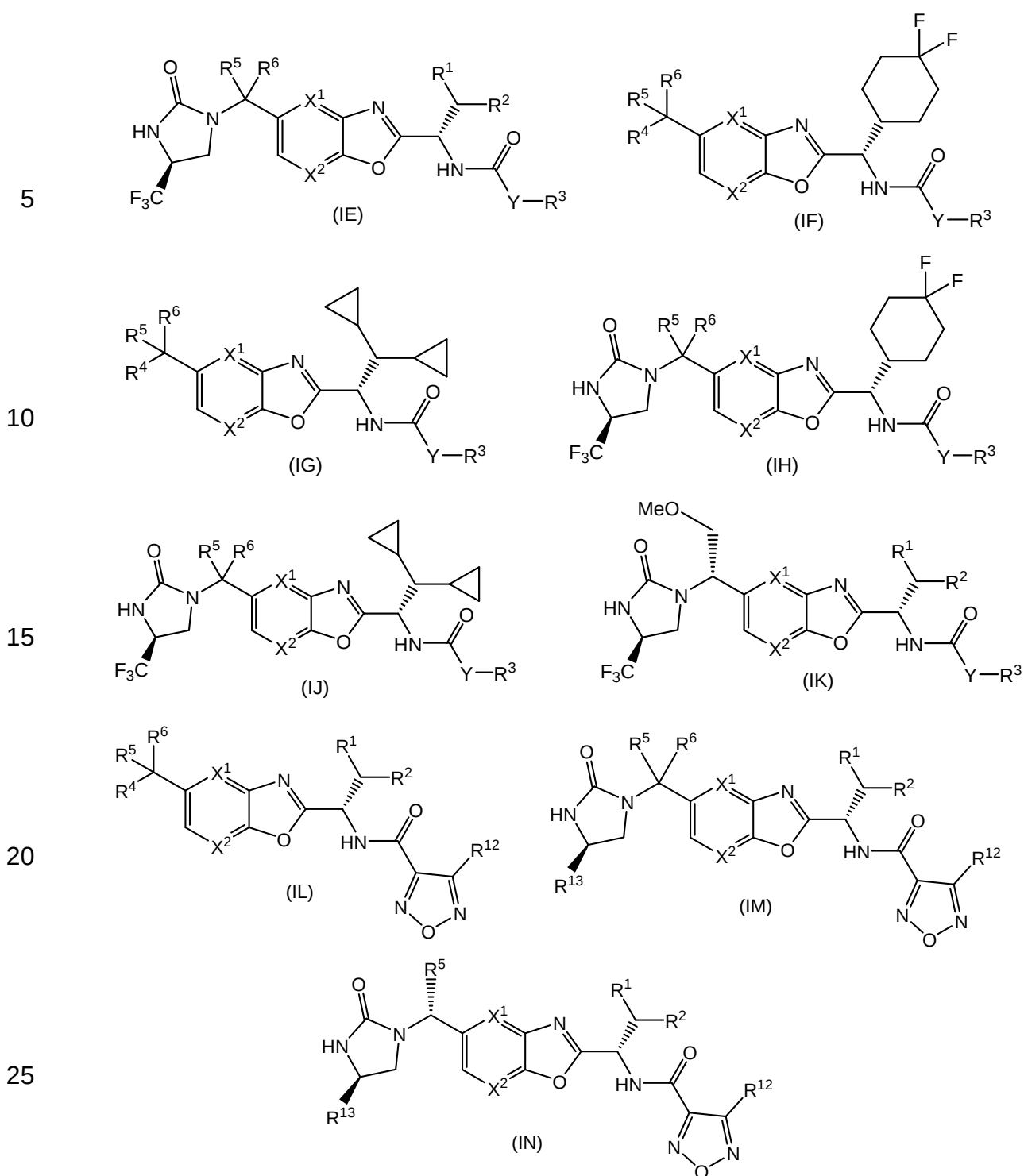
En una realización, R⁸ y R⁹ son como se han definido en uno cualquiera de los párrafos (71) a (73) anteriores. En una realización adicional, R⁸ y R⁹ son como se han definido en el párrafo (72) anterior.

En una realización, R¹⁰ es como se ha definido en uno cualquiera de los párrafos (74) a (75) anteriores. En una realización adicional, R¹⁰ es como se ha definido en el párrafo (75) anterior.

En una realización, R¹¹ es como se ha definido en el párrafo (76) anterior.

En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas IA a IN (subfórmulas de fórmula I), o una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo:





en donde X¹, X², Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido en cualquiera de las realizaciones expuestas anteriormente y se aplican las mismas preferencias; y en donde R¹² es metilo o ciclopropilo, y R¹³ es metilo, difluorometilo o trifluorometilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas IA a IN, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^1 y X^2 son como se han definido en los párrafos (2), (4) o (5) anteriores; Y es como se ha definido en el párrafo (6) o (9) anterior; R^1 y R^2 son como se han definido en el párrafo (19) anterior; R^3 es como se ha definido en el párrafo (25) o (31) anterior; R^4 es como se ha definido en el párrafo (52) o (53) anterior; R^5 es como se ha definido en el párrafo (58) anterior; R^6 es como se ha definido en el párrafo (61) anterior; R^{12} es metilo o ciclopropilo; y/o R^{13} es metilo, difluorometilo o trifluorometilo.

Los compuestos particulares de la presente divulgación incluyen uno cualquiera de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-tetrazol-5-carboxamida;
 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida;
 3-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-4-carboxamida;
 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoro-2-(p-tolil)acetamida;
 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida;

- 2-(3-cianofenil)-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoro-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetamida;
- 5 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 10 2-(3-cianofenil)-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)acetamida;
- 2-(3-cianofenil)-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)propenamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetamida;
- 15 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-isopropillisoxazol-3-carboxamida;
- 1-((2-(1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(1-(etil-d5)-1H-pirazol-5-il)-3-oxopropil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluoro-metil)imidazolidin-2-ona;
- 20 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-(etil-d5)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-ciclobutil-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-3-carboxamida;
- ((4,4-Difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de 3,3-difluorociclobutilo;
- 25 4-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 30 1-((2-(1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-oxopropil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona;

- N-((4,4-difluorociclohexil) (4-fluoro-5-((2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 4-ciclobutil-N-((4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-isoxazol-3-carboxamida;
- 5 4-ciclopropil-N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-fluorociclo-propano-1-carboxamida;
- 15 N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-((S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-((R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-((S)-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25 N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-((R)-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 30 N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-5-metiltiazol-4-carboxamida;

- 5-ciano-N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)tiazol-4-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-3-metilpicolinamida;
- 5 N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-metiloxazol-5-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)oxazol-5-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)acetamida;
- 15 N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-isopropil-1H-imidazol-2-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)etil)isoxazol-3-carboxamida;
- 20 N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-metil-isoxazol-3-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluoro-metil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida;
- 25 3-ciclopropil-N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)isoxazol-4-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2,2-difluoro-2-(p-tolil)acetamida;
- 30 N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2-metil-2-fenilpropanamida;

- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2-fenilpropanamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2-fenilpropanamida;
- 5 N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-fenil-ciclopropano-1-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo
- 10 [d]oxazol-2-il)etil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo [d]oxazol-2-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-5-(trifluoro-metil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 15 4-ciclopropil-N-(2,2-diciclopropil-1-(5-((2-oxo-5-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 3,3-Difluoro-N-((4-metilciclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)ciclobutano-1-carboxamida;
- N-((3,3-difluorociclobutil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-
- 20 il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((3,3-difluorociclobutil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil) benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etilisoxazol-5-carboxamida;
- N-((3,3-difluorociclobutil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil) benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etil-isoxazol -3-carboxamida;
- 25 4-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 30 2-(3-cianofenil)-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;

- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoro-2-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida;
 ((4,4-Difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de 3,3-difluorociclobutilo;
- 5 N-((4,4-Difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
 2-(3-cianofenil)-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)acetamida;
 2-(3-cianofenil)-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-
- 10 (trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)propanamida;
 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetamida;
 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-isopropil-isoxazol-3-carboxamida;
- 15 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etilisoxazol-3-carboxamida;
 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-isoxazol-3-carboxamida;
 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-
- 20 il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-(etil-d5)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 4-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-3-carboxamida;
- 25 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-isopropil-isoxazol-4-carboxamida;
 3-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-4-carboxamida;
- 30 4-ciclobutil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-3-carboxamida;

- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etiliso-tiazol-5-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-isopropil-isoxazol-4-carboxamida;
- 5 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-etil-isoxazol-4-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etiloxazol-5-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-etiloxazol-4-carboxamida;
- 10 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((4,4-Difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 N-((4,4-Difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 20 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-(2,2-difluoroetoxi)isoxazol-3-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metilisoxazol-3-carboxamida;
- 25 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-(etil-d5)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 30 4-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

- N-((5-(ciclopropil(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 N-((5-(ciclopropil(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((5-(ciclopropil(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- 10 4-ciclopropil-N-(2,2-diciclopropil-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 2-(4-cianofenil)-N-(2,2-diciclopropil-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2,2-
- 15 difluoroacetamida;
- 2-(5-cianopiridin-3-il)-N-(2,2-diciclopropil-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 N-(2,2-diciclopropil-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25 N-(2,2-diciclopropil-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-(2,2-diciclopropil-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-(((5-(ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamida)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 30 N-(((5-(ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamida)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

- N-(((5-(ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamida)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-(((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(4,4,4-trifluorobutanamida)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 N-(((3,3-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-(((3,3-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida;
- 10 N-(((3,3-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etilisoxazol-3-carboxamida;
- N-(2-ciclopropoxi-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-(2-ciclopropoxi-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 N-(2-ciclopropoxi-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-(2-ciclopropoxi-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida;
- 20 N-(2-ciclopropoxi-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)-4-etilisoxazol-3-carboxamida;
- N-(2-ciclopropoxi-1-(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)-5-etilisoxazol-4-carboxamida;
- 25 4-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 30 N-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

- N-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 N-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 N-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-fluoro-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 N-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 20 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida;
- 25 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etilisoxazol-3-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 30

4-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(oxetan-3-il(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(oxetan-3-il(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(oxetan-3-il(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(oxetan-3-il(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((5-(2-cloro-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((5-(2-cloro-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((4,4-Difluorociclohexil)(5-(2-hidroxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((4,4-Difluorociclohexil)(5-(2-hidroxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

4-ciclopropil-N-(((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(1-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

4-ciclopropil-N-((4-fluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((4-fluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((4-fluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

- 1-etil-N-((4-fluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 1-etil-N-((4-fluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
- 5 4-fluoro-N-((4-fluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 1-etil-4-fluoro-N-((4-fluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1H-pirazol-5-
- 10 carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((4-fluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((4-fluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 15 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
- 20 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-fluoro-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 30 1-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;

- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;
4-ciclopropil-N-((7-fluoro-5-(1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 5 N-((7-fluoro-5-(1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 10 N-((7-fluoro-5-(1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 1-etil-N-((7-fluoro-5-(1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 N-((7-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((7-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 20 N-((7-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 1-etil-N-((7-fluoro-5-(2-metoxi-1-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25 4-ciclopropil-N-((5-(1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((5-(1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 30

- N-((5-(1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 N-((5-(1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((5-(1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 10 N-((5-(1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((5-(1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 1-etil-N-((5-(1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4-fluorociclohexil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 20 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(1-(4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(1-(4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(1-(4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(1-(4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((5-(1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-
- 30 carboxamida;

N-((5-(1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

5 N-((5-(1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(1-(4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
4-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-((2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
10 4-ciclopropil-N-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

15 N-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

20 N-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

4-ciclopropil-N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(4-(2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

25 N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(4-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(4-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida; y

30

N-((4,4-difluorociclohexil)(5-(4-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida.

Los compuestos particulares de la presente divulgación incluyen uno cualquiera de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-tetrazol-5-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida;

3-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-4-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoro-2-(p-tolil)acetamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida;

2-(3-cianofenil)-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoro-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetamida;

- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
- 5 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
2-(3-cianofenil)-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)acetamida;
2-(3-cianofenil)-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)propenamida;
- 10 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetamida;
N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-isopropilisoxazol-3-carboxamida;
(S)-1-((2-((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(1-(etil-d5)-1H-pirazol-5-il)-3-oxopropil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluoro-metil)imidazolidin-2-ona;
- 15 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-(etil-d5)-1H-pirazol-3-carboxamida;
4-ciclobutil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-3-carboxamida;
- 20 ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de 3,3-difluorociclobutilo;
4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 25 (S)-1-((2-((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-oxopropil)-4-fluorobenzo-[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona;
- 30

- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 4-ciclobutil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-isoxazol-3-carboxamida;
- 5 4-ciclopropil-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 15 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-fluorociclo-propano-1-carboxamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-((S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-((R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 25 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-((S)-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-((R)-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 30 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-5-metiltiazol-4-carboxamida;

- 5-ciano-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)tiazol-4-carboxamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-3-metilpicolinamida;
- 5 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-metiloxazol-5-carboxamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)oxazol-5-carboxamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)acetamida;
- 15 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-isopropil-1H-imidazol-2-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)isoxazol-3-carboxamida;
- 20 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-metil-isoxazol-3-carboxamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida;
- 25 3-ciclopropil-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)isoxazol-4-carboxamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida;
- N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2,2-difluoro-2-(p-tolil)acetamida;
- 30 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2-metil-2-fenilpropanamida;

- (R)-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2-fenilpropanamida;
- (S)-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2-fenilpropanamida;
- 5 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-fenil-ciclopropano-1-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((R)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 10 N-((R)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((R)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((R)-2-oxo-5-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 15 4-ciclopropil-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-5-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 20 3,3-Difluoro-N-((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)ciclobutano-1-carboxamida;
- N-((S)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25 N-((S)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etilisoxazol-5-carboxamida;
- N-((S)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etil-isoxazol-3-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 30

- 4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 5 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 2-(3-cianofenil)-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 10 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoro-2-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida;
- ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de 3,3-difluorociclobutilo;
- 15 N-((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 2-(3-cianofenil)-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)acetamida;
- 20 2-(3-cianofenil)-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)propanamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetamida;
- 25 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-isopropilisoxazol-3-carboxamida;
- N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etilisoxazol-3-carboxamida;
- 30

- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-isoxazol-3-carboxamida;
- 5 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-(etil-d5)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-3-carboxamida;
- 10 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-isopropil-isoxazol-4-carboxamida;
- 3-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-4-
- 15 carboxamida;
- 4-ciclobutil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-3-carboxamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etiliso-tiazol-5-
- 20 carboxamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-isopropil-isoxazol-4-carboxamida;
- 25 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-etil-isoxazol-4-carboxamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etiloxazol-5-
- 30 carboxamida;

- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-etiloxazol-4-carboxamida;
- 5 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 N-((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 15 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-(2,2-difluoroetoxi)isoxazol-3-carboxamida;
- 20 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metilisoxazol-3-carboxamida;
- 25 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-(etil-d5)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 30

4-ciclopropil-N-((R)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

5 4-ciclopropil-N-((R)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

10 4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

15 N-((S)-(5-((R)-ciclopropil((R)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((S)-(5-((R)-ciclopropil((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

20 N-((S)-(5-((S)-ciclopropil((R)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((S)-(5-((S)-ciclopropil((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

25 N-((S)-(5-((R)-ciclopropil((R)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

30 N-((S)-(5-((R)-ciclopropil((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(5-((S)-ciclopropil((R)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

5 N-((S)-(5-((S)-ciclopropil((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(5-((R)-ciclopropil((R)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

10 N-((S)-(5-((R)-ciclopropil((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

15 N-((S)-(5-((S)-ciclopropil((R)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-((S)-(5-((S)-ciclopropil((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

20 4-ciclopropil-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

4-ciclopropil-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

25 4-ciclopropil-N-((R)-2,2-diciclopropil-1-(5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

30 4-ciclopropil-N-((R)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

2-(4-cianofenil)-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2,2-difluoroacetamida;

5 2-(5-cianopiridin-3-il)-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2,2-difluoroacetamida;

N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

10 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

15 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

20 N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

4-(S)-ciclopropil-N-((1S)-(5-(ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamida)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

25 N-((1S)-(5-(ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamida)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((1S)-(5-((S)-ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamida)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

30 4-(R)-ciclopropil-N-((1S)-(5-(ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamida)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

- N-((1S)-(5-((R)-ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamida)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(2-(S)-metoxi-1-(4,4,4-trifluorobutanamido)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(2-(R)-metoxi-1-(4,4,4-trifluorobutanamido)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida;
- N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etilisoxazol-3-carboxamida;
- 20 N-((1S,2R)-2-ciclopropoxi-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((1S,2R)-2-ciclopropoxi-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25 N-((1S,2R)-2-ciclopropoxi-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 30 N-((1S,2R)-2-ciclopropoxi-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida;

- N-((1S,2R)-2-ciclopropoxi-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)-4-etilisoxazol-3-carboxamida;
- 5 N-((1S,2R)-2-ciclopropoxi-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)-5-etilisoxazol-4-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 10 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 20 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 25 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 30

- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-fluoro-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
- 10 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- 15 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etilisoxazol-3-carboxamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-oxetan-3-il((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 25 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-oxetan-3-il((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-oxetan-3-il((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 30

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-oxetan-3-il((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

5 N-((S)-(5-((S)-2-Cloro-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(5-((S)-2-cloro-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

10 N-((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((R)-2-hidroxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

15 N-((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((R)-2-hidroxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((S)-2-hidroxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

20 4-ciclopropil-N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((R)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

25 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-1-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

30 4-ciclopropil-N-((S)-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-

5 (trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

1-etil-N-((S)-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

10 1-etil-N-((S)-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;

4-fluoro-N-((S)-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-15 5-carboxamida;

1-etil-4-fluoro-N-((S)-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

4-ciclopropil-N-((S)-((1s,4R)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-((1s,4R)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

25 N-((S)-((4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-((S)-((4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-30 5-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;

5 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-fluoro-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

10 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;

15 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxamida;

1-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;

20 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;

4-ciclopropil-N-((S)-(7-fluoro-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

25 N-((S)-(7-fluoro-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

30 N-((S)-(7-fluoro-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

1-etil-N-((S)-(7-fluoro-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((S)-(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

4-ciclopropil-N-((S)-(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

1-etil-N-((S)-(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

4-ciclopropil-N-((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

4-ciclopropil-N-((S)-(5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-

5 metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

1-etil-N-((S)-(5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-

metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

10 4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

15 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

20 4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-1-((R)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

4-ciclopropil-N-((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

25 N-((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-

metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

30 N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

(S)-4-ciclopropil-N-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

(S)-N-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

(S)-N-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

(S)-N-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(4-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(4-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(4-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida; y

N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(4-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida.

Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que componen los compuestos de la presente divulgación se seleccionan normalmente de manera que el peso molecular del compuesto no sea superior a 1000. Más habitualmente, el peso molecular del compuesto será inferior a 750, por ejemplo, inferior a 700, o inferior a 650, o inferior a 600.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la divulgación es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la divulgación que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la divulgación que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuencia Cahn and Prelog (Cahn, Ingold & Prelog, *Angewandte Chemie Intl. Edtn* (1966) 5(4), 385-415), o por la forma en que la molécula gira el plano de la luz polarizada y se designa como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

Los compuestos de la presente divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos. Aparte de la estereoquímica como se especifica en la Fórmula I, la descripción o el nombramiento de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros

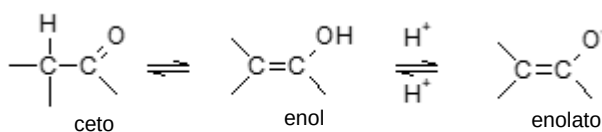
como mezclas individuales, racémicas o de otro tipo, en cualquier otro centro asimétrico que pueda estar presente. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase el análisis en el capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4.^a edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 2001), por ejemplo, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Algunos de los compuestos de la divulgación pueden tener centros geométricos isoméricos (isómeros E y Z). Debe entenderse que la presente divulgación abarca todos los isómeros ópticos, geométricos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

La presente divulgación también abarca compuestos de la divulgación como se definen en el presente documento que comprenden una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; y O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

También debe entenderse que ciertos compuestos de la divulgación pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la divulgación abarca todas dichas formas solvatadas.

También debe entenderse que ciertos compuestos de la divulgación pueden presentar polimorfismo y que la divulgación abarca todas dichas formas.

Los compuestos de la divulgación pueden existir en varias formas tautoméricas diferentes y las referencias a los compuestos de la divulgación incluyen todas dichas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto pueda existir en una de varias formas tautoméricas, y sólo se describe o muestra específicamente una, se incluyen también todas las demás en los compuestos de la divulgación. Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen las formas ceto, enol y enolato, como, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol y nitro/aci-nitro.



Los compuestos de la divulgación que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en el presente documento a un compuesto de Fórmula I que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, pueden oxidarse uno o más átomos de nitrógeno para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4.^a edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden producirse mediante el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514), en el que se hace reaccionar el compuesto de amina con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte, tal como diclorometano.

Los compuestos de la divulgación pueden administrarse en forma de profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la divulgación. Un profármaco puede usarse para alterar las propiedades físicas o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la divulgación. Se puede formar un profármaco cuando el compuesto de la divulgación contiene un grupo o sustituyente adecuado al que se puede unir un grupo modificador de las propiedades. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de ésteres escindibles *in vivo* que pueden formarse en un grupo carboxi o en un grupo hidroxilo en un compuesto de la divulgación y derivados de amidas escindibles *in vivo* que pueden formarse en un grupo carboxi o en un grupo amino en un compuesto de la divulgación.

Por consiguiente, la presente divulgación incluye aquellos compuestos de Fórmula I como se definen en el presente documento cuando se hacen disponibles mediante síntesis orgánica y cuando se hacen disponibles dentro del

cuerpo humano o animal mediante la escisión de un profármaco del mismo. Por consiguiente, la presente divulgación incluye aquellos compuestos de Fórmula I que se producen por medios sintéticos orgánicos y también aquellos compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal por medio del metabolismo de un compuesto precursor; es decir, un compuesto de Fórmula I puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

Síntesis

En la descripción de los métodos sintéticos que se describen a continuación y en los métodos sintéticos referenciados que se usan para preparar los materiales de partida, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, pueden seleccionarse por un experto en la materia.

Un experto en la materia de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las condiciones de reacción utilizadas.

Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante los procedimientos habituales de la química orgánica. La preparación de dichos materiales de partida se describe en conjunto con las siguientes variantes representativas del proceso y dentro de los ejemplos adjuntos. Como alternativa, los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de las capacidades habituales de un químico orgánico.

Se apreciará que, durante la síntesis de los compuestos de la divulgación en los procesos que se definen a continuación, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede ser deseable proteger ciertos grupos sustituyentes para evitar su reacción no deseada. El químico experto sabrá apreciar cuándo se requiere dicha protección, y cómo pueden colocarse dichos grupos protectores y retirarse posteriormente.

Para consultar ejemplos de grupos protectores, véase uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, "Protecting groups in Organic Synthesis (3.^a Ed), John Wiley & Sons, NY (1999)", T. Greene y P. Wuts. Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la bibliografía o conocido por el químico experto como adecuado para la eliminación del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos a fin de efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima perturbación de los grupos en otras partes de la molécula.

Por lo tanto, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en el presente documento.

A modo de ejemplo, un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanóilo, tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo, benzoilocarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo, benzoílo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores mencionados varían necesariamente con la elección del grupo protector. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanóilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, puede eliminarse un grupo acilo, tal como un grupo terc-butoxicarbonilo, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y puede eliminarse un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbono o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloílo que puede eliminarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

El experto en la materia reconocerá que los compuestos de la divulgación pueden prepararse, de forma conocida, de diversas maneras. Los compuestos

de Fórmula I pueden prepararse mediante los métodos indicados a continuación, mediante los métodos indicados en la parte experimental, o mediante métodos análogos. Las vías descritas son meramente ilustrativas de algunos de los métodos que pueden emplearse para la síntesis de compuestos de Fórmula I, y el experto en la materia apreciará que el orden de las etapas de reacción no se limita a los descritos. También se apreciará que la asignación de nucleófilo y electrófilo no se limita a lo descrito en el presente documento y, en algunos casos, puede ser apropiado revertir la asignación. Se describen diferentes enfoques de la estrategia de química sintética en "Organic Synthesis: The Disconnection Approach", 2.^a edición, S. Warren y P. Wyatt (2008).

Un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^1 , X^2 , Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente y R^4 es igual a (S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-ilo, puede prepararse usando métodos de activación de ácido convencional como cloruro de ácido, HOBt, HATU, HBTU, TOTU, EDCI, PyBOP, 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, DPPCI o anhídrido de ácido 1-propanofosfónico en condiciones básicas, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, N-metilmorfolina, o similares, o condiciones neutras, en disolventes apróticos como DMF, DMSO, DCM, acetonitrilo o similares, acoplando un ácido activado (II) a la amina (III), como se muestra en el Esquema A.

Los compuestos de fórmula general (III) derivados de compuestos de fórmula general (IV) pueden obtenerse escindiendo el grupo protector P, que podría ser un grupo amino protector que se escinde en condiciones específicas como BOC con HCl en dioxano u otros disolventes adecuados, con TFA sin disolvente o en DCM u otros disolventes adecuados, con TMSI en DCM, CBZ con hidrogenación catalítica en metanol, etanol o propan-2-ol o FMOC con aminas secundarias como morfolina en disolventes adecuados como DMF, dioxano, metanol o etanol.

Los compuestos de fórmula general (IV) pueden obtenerse mediante ciclación de compuestos de fórmula general (VI) en presencia de reactivos donantes de carbonilo (V) como CDI, fosgeno, trifosgeno y similares, en un disolvente aprótico como THF, dioxano o DMF, preferentemente en presencia de

una base como TEA o DIPEA, y a temperaturas que varían entre TA y 80 °C, preferentemente entre 60-70 °C.

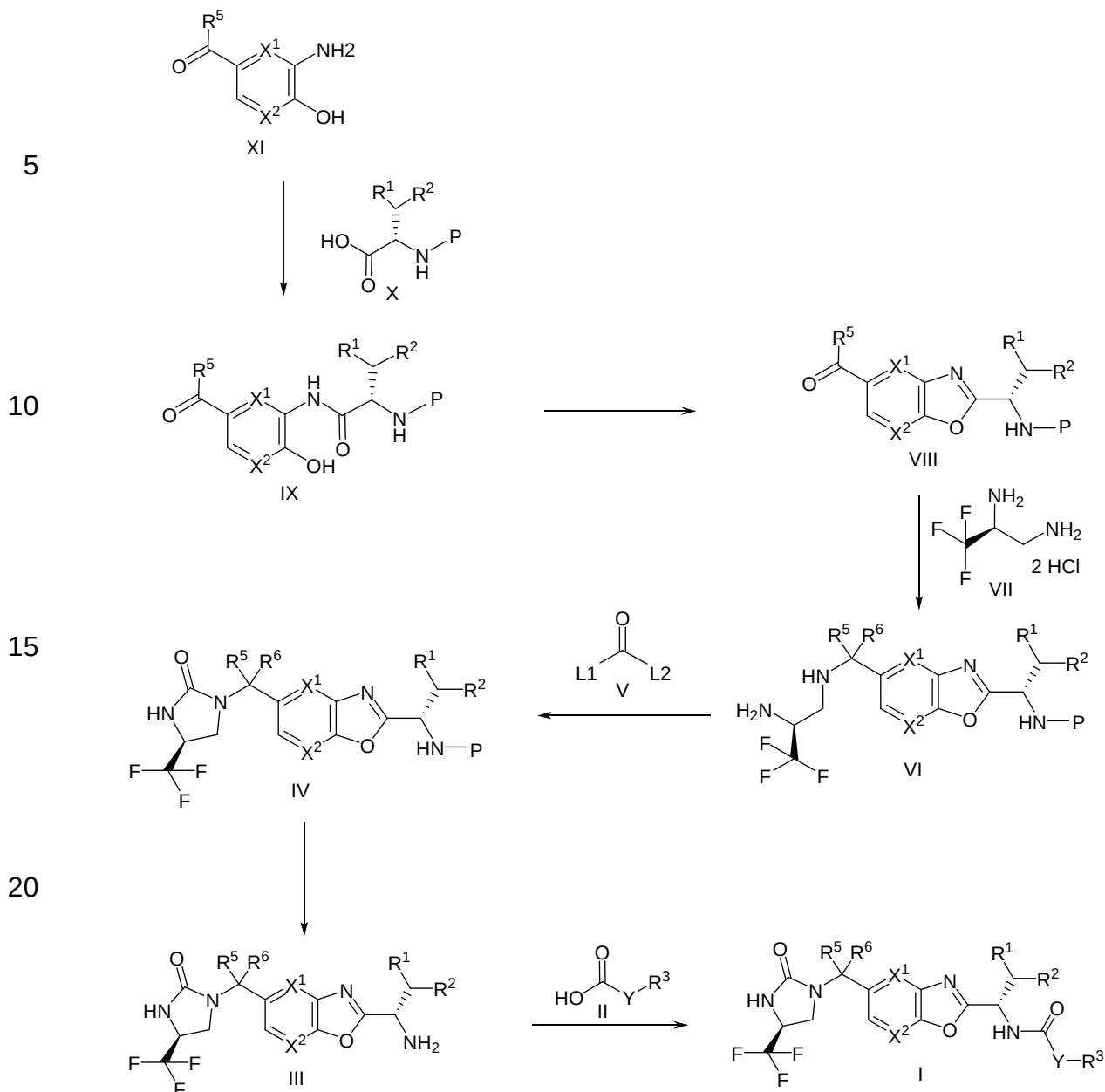
Los compuestos de fórmula general (VI) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (VIII) y diclorhidrato de (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (VII) mediante aminación reductora en un procedimiento de dos etapas en un solo recipiente. En la primera etapa, la imina se forma en disolventes próticos o apróticos como isopropanol o DCM a temperaturas que varían de TA a 40 °C (DCM) u 80 °C (isopropanol) en presencia de una base como TEA o DIPEA, especialmente si la amina se usa como una sal como su sal clorhidrato. Después de la formación de la imina, el disolvente se elimina y el residuo se disuelve en disolventes próticos como metanol o etanol, y se añade un ácido similar al ácido acético para ajustar el pH a aproximadamente 5. Como agentes reductores pueden usarse borohidruros, preferentemente cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

Los compuestos de fórmula general (VIII) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (IX) en condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, DEAD y PPh₃ en un disolvente tal como THF o dioxano, a temperaturas que varían de TA a 100 °C, preferentemente de 60 a 75 °C). Como alternativa, están disponibles por una vía sintética descrita en el esquema E.

Los compuestos de fórmula general (IX) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XI) mediante condiciones de acoplamiento convencionales para aminoácidos protegidos (X) como se describe para los compuestos de fórmula (I). Preferentemente, el agente de acoplamiento comprende EDCI en presencia de DMAP en DCM, o HOBt y DIPEA en DMF.

Los compuestos de fórmula general (XI) están disponibles comercialmente o son accesibles mediante métodos convencionales.

Esquema A

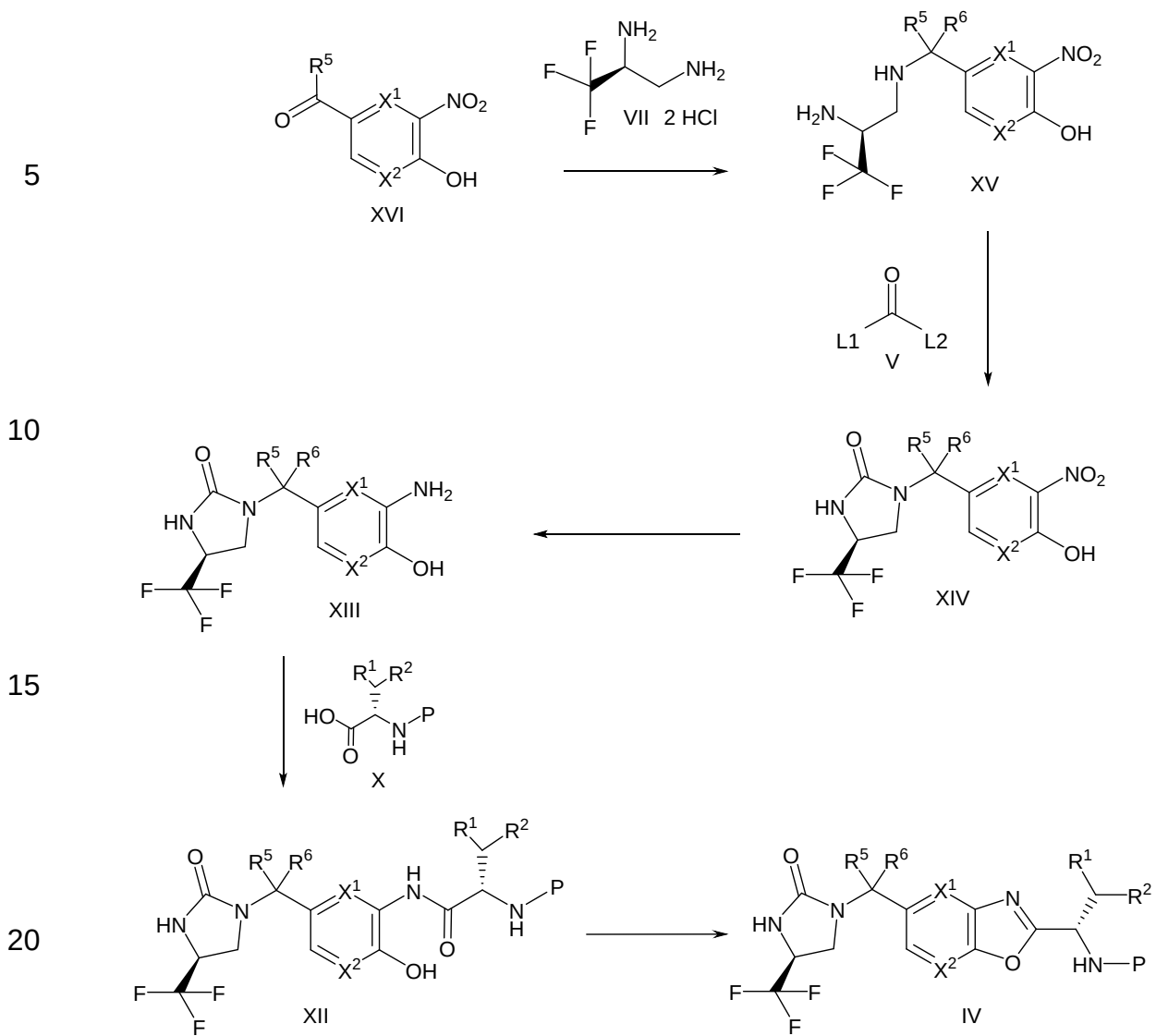


Como se muestra en el Esquema B, los compuestos de fórmula general (IV) también pueden obtenerse mediante ciclación de compuestos de fórmula general (XII) en condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, DEAD y PPh_3 en un disolvente tal como THF o dioxano, a temperaturas que varían de TA a 100 °C, preferentemente de 60 a 75 °C).

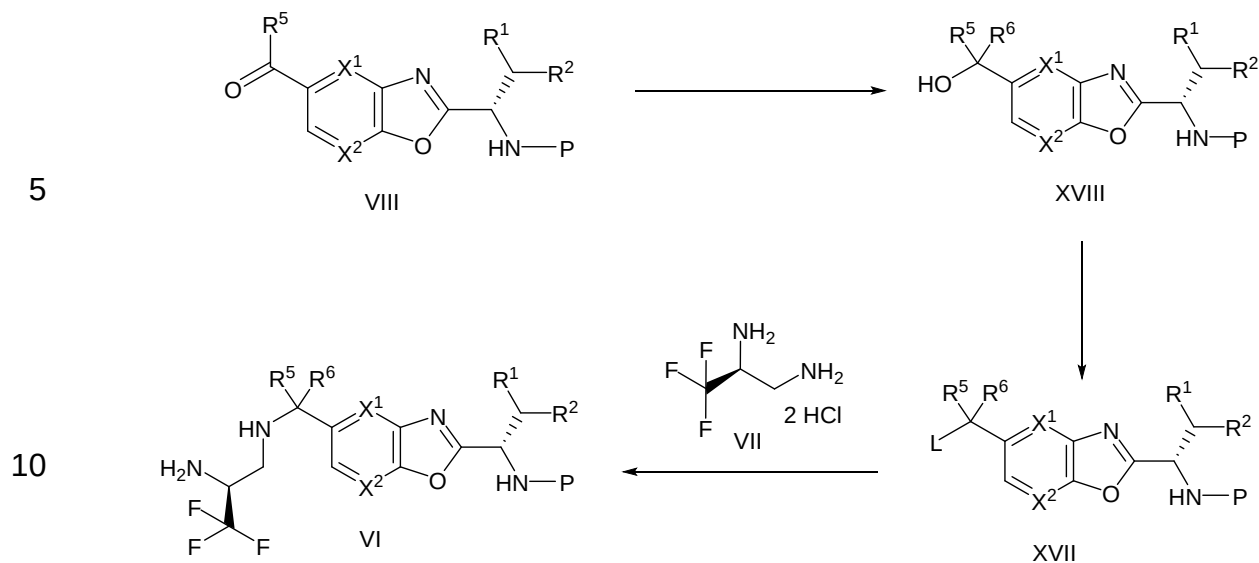
Los compuestos de fórmula general (XII) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XIII) mediante condiciones de acoplamiento convencionales para aminoácidos protegidos (X) como se describe para los

compuestos de fórmula (I) en el esquema A. Preferentemente se usan EDCI en presencia de DMAP en DCM, o HOBt y DIPEA en DMF. Los compuestos de fórmula general (XIII) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XIV) mediante la reducción del grupo nitro (por ejemplo, usando hidrógeno en presencia de catalizadores como Pd/C en THF a TA o temperaturas ligeramente más altas, o usando hidrogenación por transferencia catalítica tal como Zn/formiato de amonio en metanol a reflujo, o polvo de hierro en presencia de ácido acético, EtOH y HCl concentrado a temperaturas que varían de 0 °C a reflujo).

Los compuestos de fórmula general (XIV) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XV) como se describe para los compuestos de fórmula general (IV) en el esquema A anterior. Los compuestos de fórmula general (XV) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XVI) como se describe para los compuestos de fórmula general (VI) en el esquema A anterior. Los compuestos de fórmula general (XVI) están disponibles comercialmente o son accesibles mediante métodos convencionales.

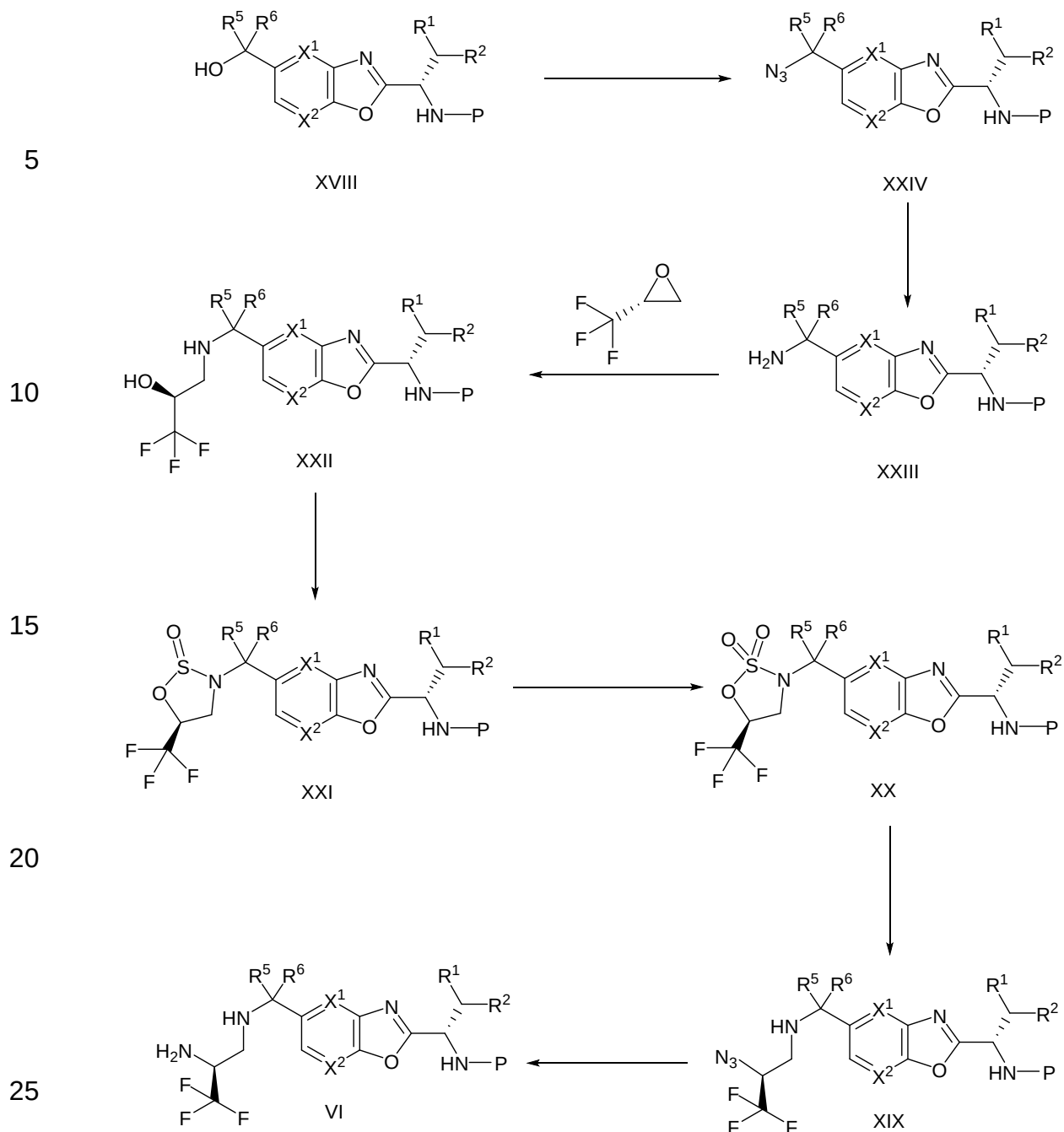
Esquema B

Esquema C



Los compuestos de fórmula general (VI) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XVII) (véase el Esquema C) usando (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (VII) en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a temperaturas adecuadas, preferentemente aproximadamente 80 °C. Los compuestos de fórmula general (XVII) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XVIII) transformando el grupo OH en un grupo saliente apropiado (L). L puede ser bromo, en cuyo caso la conversión a partir del alcohol (XVIII) puede tener lugar con un agente de bromación adecuado, tal como PBr_3 o CBr_4 en presencia de PPh_3 y una base tal como trietilamina. L puede ser cloro, en cuyo caso la conversión a partir del alcohol (XVIII) puede tener lugar con un agente de cloración adecuado, tal como PCl_3 . L puede ser un derivado de ácido sulfónico como mesilato, tosilato o nosilato, que puede formarse a partir del alcohol (XVIII) mediante tratamiento con un reactivo adecuado tal como anhídrido de mesilo o cloruro de mesilo, cloruro de tosilo o cloruro de nosilo, en disolventes apropiados como DCM y en presencia de una base como DIPEA.

Los compuestos de fórmula general (XVIII) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (VIII) mediante la reducción del carbonilo con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro de sodio en THF o metanol (cuando R^6 es hidrógeno), o mediante reacción de la cetona con un nucleófilo R^6M , donde M es un metal adecuado tal como litio (cuando R^6 es alquilo C_{1-4}).

Esquema D

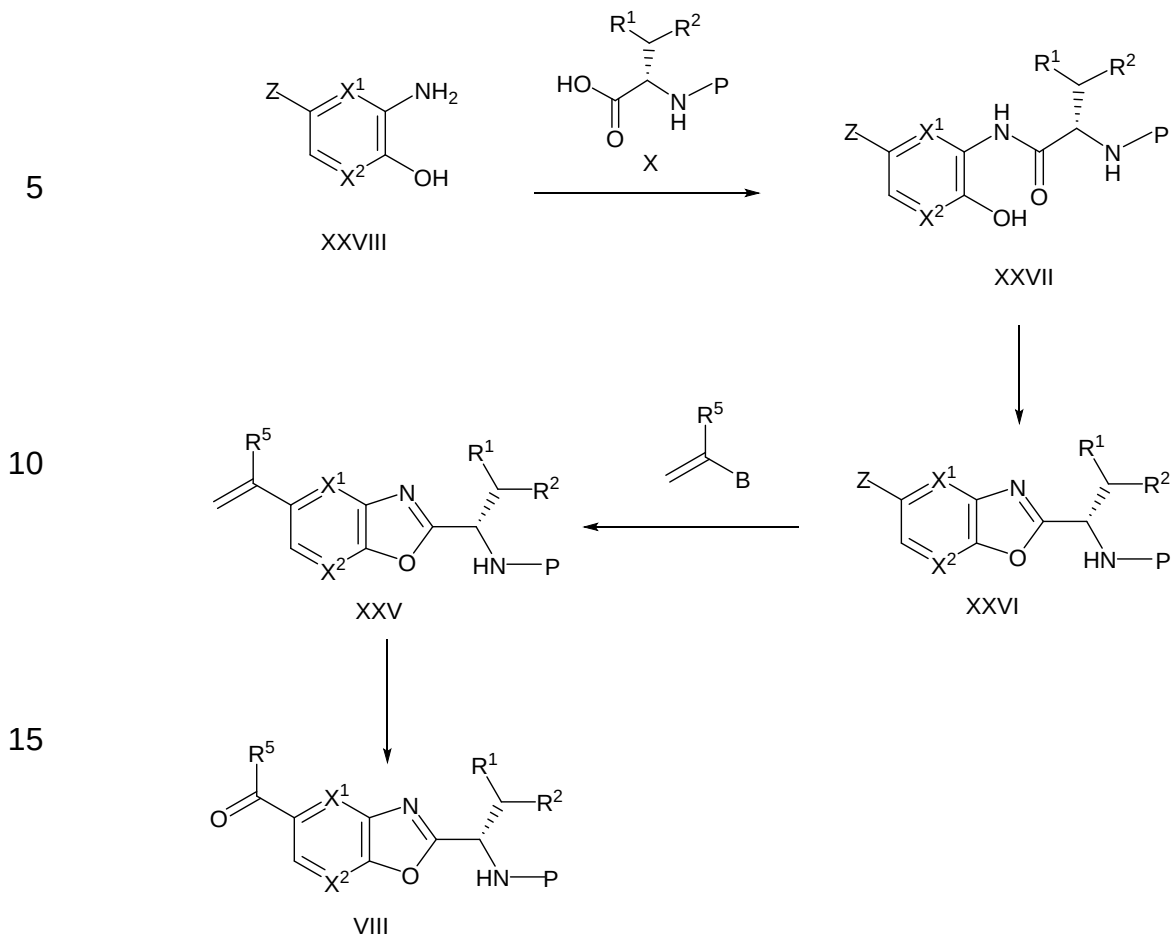
Como se muestra en el Esquema D, los compuestos de fórmula general (VI) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XIX) mediante la reducción del grupo azida (por ejemplo, con PPh_3 en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de THF y agua, a temperaturas adecuadas, tales como temperaturas elevadas como $60\text{ }^\circ\text{C}$; o mediante reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como Pd/C, en un disolvente adecuado, tal como metanol).

Los compuestos de fórmula general (XIX) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XX) mediante reacción con un reactivo adecuado, por ejemplo, azida de sodio en un disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura adecuada, tal como temperaturas elevadas como 80 °C; o mediante reacción con TMSN_3 en presencia de un catalizador adecuado, tal como triflato de cobre (II), en un disolvente adecuado, tal como DCM. Los compuestos de fórmula general (XX) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XXI) mediante oxidación con un agente oxidante adecuado, tal como peryodato de sodio, en presencia de RuCl_3 en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de acetonitrilo (ACN) y agua. Los compuestos de fórmula general (XXI) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XXII) mediante tratamiento con cloruro de tionilo en un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperatura baja como -78 °C a 0 °C. Los compuestos de fórmula general (XXII) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XXIII) mediante tratamiento con (R)-2-(trifluorometil)oxirano en presencia de un agente activador adecuado, tal como triflato de litio, en un disolvente adecuado, tal como ACN, a una temperatura adecuada como 60 °C. Los compuestos de fórmula general (XXIII) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XXIV) como se describe para los compuestos de fórmula (VI) en este esquema. Los compuestos de fórmula general (XXIV) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XVIII) como se describe para los compuestos de fórmula (XIX) en este esquema. Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden prepararse como se describe en el Esquema C anterior.

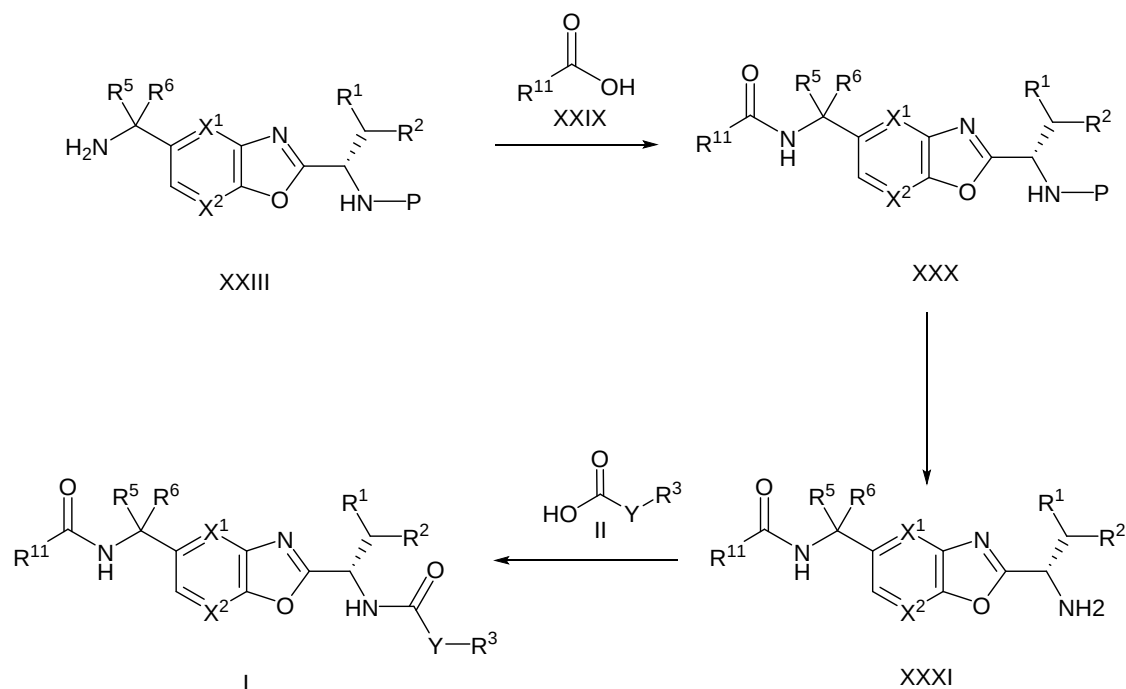
Como se muestra en el Esquema E, los compuestos de fórmula general (VIII) pueden sintetizarse como alternativa a partir de compuestos de fórmula general (XXV) mediante escisión oxidativa del doble enlace con un reactivo adecuado, por ejemplo, peryodato de sodio, en presencia de K_2OsO_4 en un disolvente adecuado, tal como agua y dioxano; o con ozono y PPh_3 en un disolvente adecuado, tal como DCM.

Los compuestos de fórmula general (XXV) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XXVI), en donde Z significa Cl, Br o I, y B representa un sustituyente borónico como trifluoroborato o 4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolano, mediante acoplamiento de un elemento constituyente de vinilo en presencia de un catalizador adecuado y una base en un disolvente apropiado a temperatura más alta en una atmósfera inerte. Preferentemente, el elemento constituyente de vinilo es 2-(3-metoxiprop-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 2-(1-ciclopropil-vinilo)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano o viniltrifluorato de potasio, el catalizador adecuado es Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ o RuPhos(Pd G3), la base adecuada es Cs₂CO₃ o K₃PO₄, el disolvente adecuado es una mezcla de agua/dioxano, y la temperatura superior es de aproximadamente 100 °C. Los compuestos de fórmula general (XXVI) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XXVII) como se describe en el esquema B para compuestos de la fórmula (IV). Los compuestos de fórmula general (XXVII) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (XXVIII) como se describe en el esquema B para los compuestos de fórmula (XII). Los compuestos de fórmula general (XXVIII) están disponibles comercialmente o son accesibles mediante métodos convencionales.

Esquema E

Como se muestra en el Esquema F, un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X¹, X², Y, R¹, R², R³, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente y R⁴ es igual a NHC(O)R¹¹, puede prepararse acoplando un ácido de fórmula II con un compuesto de fórmula general XXXI, en condiciones convencionales de activación de ácido como se describe en el Esquema A. Un compuesto de fórmula general XXXI puede prepararse mediante desprotección de un compuesto de fórmula general XXX en condiciones típicas de desprotección de aminas como se describe en el Esquema A. Un compuesto de fórmula general XXX puede prepararse acoplando un compuesto de amina de fórmula general XXIII con un ácido de fórmula XXIX, en condiciones convencionales de activación de ácido como se describe en el Esquema A. La síntesis de un compuesto de fórmula general XXIII puede conseguirse como se describe en el Esquema D anterior.

Esquema FComposiciones farmacéuticas

Los compuestos de la divulgación se formularán normalmente, aunque no necesariamente, en composiciones farmacéuticas antes de su administración a un paciente. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación como se define en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden prepararse y envasarse a granel, en donde puede extraerse una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la divulgación y después administrarse al paciente, tal como con polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden prepararse y envasarse en forma de dosis unitaria, en donde cada unidad individual contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la divulgación. Cuando se preparan en forma farmacéutica unitaria, las composiciones farmacéuticas de la divulgación normalmente contienen de 1 mg a 1000 mg.

Las composiciones de la divulgación pueden estar en una forma adecuada para su uso oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, pastillas, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y obleas), para su uso tópico (por ejemplo, en forma de cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, aerosoles, espumas y geles), para la administración transdérmica (por ejemplo, mediante parches transdérmicos), para la administración por inhalación (por ejemplo, en forma de polvos secos, aerosoles, suspensiones y soluciones), para la administración por insuflación (por ejemplo, en forma de polvo finamente dividido) o para la administración parenteral (por ejemplo, en forma de una solución acuosa u oleosa estéril para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como supositorio para la administración rectal).

Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente ha de ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan, de forma que se eviten las interacciones que podrían reducir la eficacia del compuesto de la divulgación cuando se administra a un paciente y las interacciones que darían lugar a composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, obviamente, cada excipiente debe tener una pureza suficientemente elevada para hacer que sea farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la materia. Se describen algunos de los métodos habitualmente usados en la técnica en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente divulgación para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa es una cantidad suficiente para el alivio sintomático en un animal de sangre caliente, en particular en un ser humano, de los síntomas de la enfermedad proliferativa, para ralentizar la

progresión de la enfermedad proliferativa o para reducir en los pacientes con síntomas de la enfermedad proliferativa el riesgo de empeoramiento.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica única variará necesariamente según el
5 hospedador tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación prevista para administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 0.5 g de principio activo (más en particular, de 0.5 a 100 mg, por ejemplo, de 1 a 30 mg) mezclada con una
10 cantidad adecuada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente de un 5 a aproximadamente un 98 por ciento en peso de la composición.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de Fórmula I variará como es evidente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o el paciente y la
15 vía de administración, de acuerdo con los principios bien conocidos de la medicina.

Al usar un compuesto de la divulgación con fines terapéuticos o profilácticos, se administrará generalmente de manera que se recibe una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal,
20 administrada en caso necesario en dosis divididas. En general, se administrarán dosis menores cuando se emplee una vía parenteral. Por lo tanto, por ejemplo, para una administración intravenosa o intraperitoneal, se usará generalmente una dosis comprendida en el intervalo, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De manera similar, para la administración por inhalación, se usará
25 una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0.05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. La administración oral también puede ser adecuada, en particular en forma de comprimido. Normalmente, las formas farmacéuticas unitarias contendrán aproximadamente de 0.5 mg a 0.5 g de un compuesto de la presente divulgación.

Vías de administración

Los compuestos de la divulgación o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo pueden administrarse a un sujeto por cualquier

vía de administración conveniente, ya sea por vía sistémica, por vía periférica o por vía tópica (es decir, en el sitio de la acción deseada).

Las vías de administración incluyen, pero sin limitación, oral (por ejemplo, mediante ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluida, por ejemplo, mediante un parche, emplasto, etc.); transmucosa (incluida, por ejemplo, mediante una goma, película, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante un aerosol nasal); ocular (por ejemplo, mediante colirios); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, mediante un supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante un óvulo vaginal); parenteral (por ejemplo, mediante inyección, incluida la subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal); mediante implante de un depósito o reservorio (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular).

Usos terapéuticos y aplicaciones

Se ha demostrado que los compuestos de la presente divulgación inhiben la unión de la IL-17A humana a su receptor, IL-17RA (en un ensayo competitivo AlphaLISA como se describe en el presente documento), con afinidades de unión que normalmente son inferiores a 30 μ M. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I, que son potentes moduladores de la actividad de la IL-17A humana, son potencialmente beneficiosos como compuestos terapéuticos en el tratamiento o la prevención de dolencias humanas que se producen como resultado de la actividad de la IL-17A.

Los compuestos de la presente divulgación, al ser moléculas de unión con alta afinidad por la IL-17A humana y potentes moduladores de la actividad de la IL-17A humana, pueden ser beneficiosos como patrones farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por lo tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos farmacológicamente activos.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de la divulgación como se define en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica como se define en el presente documento, para su uso en terapia.

5 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de la divulgación como se define en el presente documento o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o a una composición farmacéutica como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por la actividad de la IL-17A.

10 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de la divulgación como se define en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por la actividad de la IL-17A.

15 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad de la IL-17A, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación como se define en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

25 Los ejemplos de enfermedades o trastornos particulares que los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para tratar incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los siguientes: lesión pulmonar aguda, enfermedad de Alzheimer, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial y otras espondiloartropatías, artritis, asma (incluyendo asma grave), dermatitis atópica, diabetes autoinmunitaria, otros trastornos autoinmunitarios, tiroiditis autoinmunitaria, resorción ósea, cáncer (tanto tumores sólidos (tales como melanomas, sarcomas, carcinomas de células escamosas, cánceres de células de transición y cánceres de ovario) como neoplasias malignas hemáticas; en particular, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, cáncer gástrico y cáncer de colon), enfermedad de Castleman,

dermatitis de contacto, enfermedad de Crohn, leucemia mielógena crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad celíaca, fibrosis quística, dermatomiositis, lupus eritematoso discoide, eccema, artritis relacionada con entesitis, choque endotóxico asociado a infección, exoftalmos,

5 trastornos fibrosantes incluyendo fibrosis pulmonar, enfermedad de la vesícula biliar, arteritis de células gigantes, enfermedad de injerto contra hospedador, hepatoblastomas, hipoclorhidria, trastornos inflamatorios mediados por inmunidad del sistema nervioso central y periférico tales como esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barré, hidradenitis supurativa, enfermedad inflamatoria

10 intestinal, diabetes insulín dependiente de tipo I, coagulación intravascular, síndrome del intestino irritable, líquen plano, fibrosis hepática, nefritis lúpica, artritis de Lyme, meningoencefalitis, miocarditis, meningoencefalitis, necrobiosis lipoidica diabética, osteoporosis, pancreatitis, rosácea papulopustular, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria pélvica, periodontitis,

15 peritonitis, enfermedad de Peyronie, enfermedad pilonidal, psoriasis, artritis psoriásica (APs), pioderma gangrenoso, fibrosis renal, artritis reumatoide, esclerodermia o esclerosis sistémica, ictus, adherencias quirúrgicas, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio sistémico, traumatismo (cirugía), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, colitis ulcerosa,

20 uveítis y vasculitis.

Los moduladores de la actividad de la IL-17 pueden administrarse para inhibir o reducir la gravedad de los trastornos inflamatorios oculares (documento WO 2009/089036), por ejemplo, los trastornos inflamatorios de la superficie ocular, incluido el síndrome del ojo seco (SOS). Por consiguiente, los

25 compuestos de acuerdo con la presente divulgación son útiles en el tratamiento o la prevención de un trastorno inflamatorio ocular mediado por IL-17, por ejemplo, un trastorno inflamatorio de la superficie ocular mediado por IL-17, incluyendo el síndrome del ojo seco. Los trastornos inflamatorios de la superficie ocular incluyen síndrome del ojo seco, queratoplastia penetrante, trasplante de

30 córnea, trasplante lamelar o de espesor parcial, trasplante endotelial selectivo, neovascularización corneal, cirugía de queratoprótesis, trastornos inflamatorios de la superficie ocular de la córnea, trastornos de cicatrización conjuntival,

trastornos autoinmunitarios oculares, síndrome penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson, alergia ocular, enfermedad ocular alérgica grave (atópica), conjuntivitis y queratitis microbiana. Las categorías particulares del síndrome del ojo seco incluyen la queratoconjuntivitis seca (QCS), el síndrome de Sjögren, la queratoconjuntivitis seca asociada al síndrome de Sjögren, la queratoconjuntivitis seca no asociada al síndrome de Sjögren, la queratitis seca, el síndrome seco, xeroftalmia, trastorno de la película lagrimal, disminución de la producción de lágrimas, deficiencia de lágrima acuosa (DLA), disfunción de las glándulas de Meibomio y pérdida evaporativa.

Terapias combinadas

Los compuestos de la divulgación pueden administrarse solos como monoterapia, o pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La selección de los uno o más agentes terapéuticos adicionales variará, por supuesto, en función de la enfermedad o afección a tratar y de su gravedad.

Es habitual usar terapias combinadas para tratar ciertas afecciones médicas.

De acuerdo con un aspecto particular de la divulgación, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la IL-17, que comprende un compuesto de la divulgación como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico.

En un aspecto adicional de la divulgación se proporciona un compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

De acuerdo con un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Los uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden comprender un compuesto adicional de la presente divulgación. Por lo tanto, en una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende dos compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden comprender un modulador (tal como un inhibidor) del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Los ejemplos de inhibidores de TNF- α incluyen adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab y certolizumab.

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

Dicho tratamiento combinado puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. En una realización, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica separada.

Dichas terapias combinadas emplean los compuestos de la presente divulgación dentro del intervalo de dosis descrito en el presente documento y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de los intervalos de dosis aprobados o la dosis tal como se describe en la referencia de publicación relevante.

EJEMPLOS

Procedimientos generales:

Los métodos para preparar los compuestos de la presente divulgación se ilustran en los siguientes Ejemplos. Los materiales de partida se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustran en el presente documento o se encuentran disponibles comercialmente. Se usaron reactivos comerciales sin purificación adicional. Cuando no se incluye una temperatura de reacción, esta se realizó a temperatura ambiente, que es normalmente de 17 - 27 °C.

Un experto en la materia apreciará que las temperaturas de reacción, los tiempos de reacción y las cantidades de reacción pueden variar respecto de las expuestas en el presente documento.

Cuando los compuestos descritos en la divulgación se caracterizan mediante espectroscopía de ^1H RMN, se registraron espectros en instrumentos Bruker AVANCE II 400 (400 MHz), Bruker AVANCE III HD (400 MHz) Bruker AVANCE NEO (400 MHz) o Bruker AVANCE III (600 MHz). Los instrumentos estaban equipados con cabezales de sonda de temperatura ambiente BBI de 5 mm. Cuando no se incluye una temperatura, los espectros se registraron a temperatura ambiental. Los valores de cambio químico se expresan en partes por millón (ppm). Las siguientes abreviaturas se usan para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, quin = quintete, hept = heptete, m = multiplete, b = ancho.

Cuando los compuestos descritos en la divulgación se caracterizan mediante datos de LCMS, el tiempo de retención y el peso molecular se determinan usando las condiciones que se enumeran a continuación.

Método A: Para la detección del tiempo de retención y la masa, se usó un sistema de LC/MS de Waters (UPLC/SQD; ionización: electronebulización en modo positivo y/o negativo [ES+/-]). Las masas detectadas se proporcionan en masa por carga [m/z]. C18 Waters ACQUITY UPLC BEH, 1.7 μm ; 2.1 mm x 50 mm; H_2O + FA al 0.05 %: ACN + FA al 0.035 %; 98:2 (0 min) a 98:2 (0.2 min) a 2:98 (3.8 min) a 2:98 (4.3 min) a 98:2 (4.5 min), 1 ml/min 55 °C; se proporcionan el TR en min a 220 nm y la masa m/z observada para el pico UV respectivo.

Método B: Para la detección del tiempo de retención y la masa, se usó un sistema de LC/MS de Agilent (LC/MS con LC de la serie 1200/ MS de cuadrupolo 6120, LC/MS con LC 1260 infinity/MS de cuadrupolo 6120 o LC 1260 Infinity II/MSD Infinity Lab). Ionización: electronebulización en modo positivo (ES⁺). Las masas detectadas se proporcionan en masa por carga [m/z]. Luna C18, 3 μm ; 2.0 mm x 10 mm; H_2O + 0.05 % de TFA: ACN; 93:7 (0 min) a 5:95 (1.0 min) a

5:95 (1.45 min), 1.1 ml/min; 30 °C; se proporcionan la TA en min a 220 nm y la masa m/z observada para el pico UV respectivo.

Método C: Para la detección del tiempo de retención y la masa, se usó un sistema de LC/MS de Shimadzu (LCMS-2020; Software: LabSolution Versión 5.97SP1). Ionización: electronebulización en modo positivo (ES⁺). Las masas detectadas se proporcionan en masa por carga [m/z]. Kinetex® EVO C18, 5 µm; 2.1 mm x 30 mm; del 5 % de ACN (TFA al 0.01875 %) en agua (TFA al 0.0375 %) al 95 % de ACN en agua en 0.60 min, después retener al 95 % de ACN durante 0.18 min; 2.0 ml/min; T 50 °C; se proporcionan el TR en min a 220 nm y la masa m/z observada para el pico UV respectivo.

Método D: Para la detección del tiempo de retención y la masa, se usó un sistema de LC/MS de Shimadzu (LCMS-2020; Software: LabSolution Versión 5.97SP1). Ionización: electronebulización en modo positivo (ES⁺). Las masas detectadas se proporcionan en masa por carga [m/z]. Kinetex® EVO C18, 5 µm; 2.1 mm x 30 mm; del 5 % de ACN en agua (NH₄HCO₃- 10 mmol/l) al 95 % de ACN en agua en 0.8 min a 1.5 ml/min; después retener al 95 % de ACN durante 0.15 min a 2.0 ml/min; T 40 °C; se proporcionan la TA en min a 220 nm y la masa m/z observada para el pico UV respectivo.

Método E: Para la detección del tiempo de retención y la masa se usó un sistema de LC/MS de Shimadzu (LCMS-2020; Software: LabSolution Versión 5.97SP1). Ionización: electronebulización en modo positivo (ES⁺). Las masas detectadas se proporcionan en masa por carga [m/z]. Shim-pack Scepter C18-120; 2.1 x 33 mm; 5 µm; A: NH₄CO₃ 10 mM en agua, B: ACN; del 5 % de B al 95 % de B en 0.8 min a 1.5 ml/min; al 95 % de B durante 0.15 min a 2 ml/min; T 40 °C; se proporcionan el TR en min a 220 nm y la masa m/z observada para el pico UV respectivo.

Método F: Para la detección del tiempo de retención y la masa se usó un sistema de LC/MS de Shimadzu (LCMS-2020; Software: LabSolution Versión 5.97SP1). Ionización: electronebulización en modo positivo (ES⁺). Las masas detectadas se proporcionan en masa por carga [m/z]. Kinetex® EVO C18, 5 µm; 2.1 mm x 30 mm; A: agua con TFA al 0.0375 %, B: ACN con TFA al 0.01875 %; del 5 % de B al 95 % de B en 0.8 min a 1.5 ml/min;

después retener al 95 % de ACN durante 0.4 min; 1.5 ml/min; T 50 °C; se proporcionan el TR en min a 220 nm y la masa m/z observada para el pico UV respectivo.

Método G: Para la detección del tiempo de retención y la masa se usó un sistema de LC/MS de Shimadzu (LCMS-2020; Software: LabSolution Versión 5.97SP1). Ionización: electronebulización en modo positivo (ES⁺). Las masas detectadas se proporcionan en masa por carga [m/z]. Kinetex® EVO C18, 5 µm; 2.1 mm x 30 mm; A: agua con TFA al 0.0375 %, B: ACN con TFA al 0.01875 %; del 5 % de B al 95 % de B en 0.8 min a 2 ml/min; después retener al 95 % de ACN durante 0.15 min; 2.0 ml/min; T 50 °C; se proporcionan el TR en min a 220 nm y la masa m/z observada para el pico UV respectivo.

Método H: Para la detección del tiempo de retención y la masa se usó un sistema de LC/MS de Shimadzu (LCMS-2020; Software: LabSolution Versión 5.97SP1). Ionización: electronebulización en modo positivo (ES⁺). Las masas detectadas se proporcionan en masa por carga [m/z]. Shim-pack Scepter C18-120, 2.1 mm x 33 mm, 5 µm; A: agua con NH₄·HCO₃ 10 nM, B: ACN; del 0 % de B al 60 % de B en 0.8 min a 1.5 ml/min; después retener al 60 % de B durante 0.15 min; 2.0 ml/min; T 40 °C; se proporcionan el TR en min a 220 nm y la masa m/z observada para el pico UV respectivo.

Para la SFC analítica se usó el equipo sf de LC-30AD SHIMADZU.

La cromatografía en gel de sílice se realizó usando equipos CombiFlash® RF (Teledyne ISCO), Büchi Reveleris® X2 o Biotage Dalton 2000 con cartuchos preempaquetados.

La cromatografía de líquidos preparativa de fase inversa se realizó con un equipo Biotage usando columnas C18 y un gradiente de agua (FA al 0.1 %)/ACN.

Para la HPLC de fase inversa preparativa, se usó una máquina de HPLC preparativa Agilent 1200, un equipo Gilson (manipulador de líquidos GX-271, bomba 331/332, UV/VIS-155) o un sistema de LC Prep de autopurificación de Waters.

Para la SFC preparativa, se usaron equipos Waters SFC150mgm y Waters SFC350.

En los compuestos descritos como sal de HCl, TFA o como otra sal, normalmente la cantidad exacta de la sal respectiva no se determina a menos que se indique otra cosa. Por lo tanto, la cantidad de la sal puede variar de tan bajo como 0.01 eq. hasta 5.0 eq. dependiendo de la estructura química (por ejemplo, el número de centros básicos).

Los nombres de los compuestos se generaron usando ChemDraw® de Perkin Elmer, versión 20.1.0.110.

Abreviaturas:

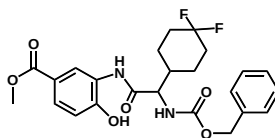
ACN	acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
BOC	terc-butiloxycarbonilo
BPD	Bis(pinacolato)diboron
CBZ	carboxibencilo
CDI	carbonildiimidazol
conc.	concentrado
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DME	Dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMP	peryodinano de Dess-Martin
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DMSO-d ₆	sulfóxido de dimetilo deuterado
DS	diastereómero
EA	acetato de etilo
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

5	EtOH	Etanol
	FA	Ácido fórmico
	FC	cromatografía ultrarrápida
	Fmoc	fluorenilmetoxycarbonilo
	h	Hora
10	HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexafluorofosfato
	HBTU	2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol hydrate
	LC/MS	cromatografía de líquidos/espectrometría de masas
15	LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
	IPA/ <i>i</i> -PrOH	2-propanol
	m/z	relación masa-carga
	MeOH	Metanol
	min	Minuto
20	MTB	metil terc-butil éter
	nBuLi	n-Butil-litio
	nHep	n-heptano
	Pd/C	paladio sobre carbono
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
25	PE	éter de petróleo
	PPh ₃	trifenilfosfina
	PyBOP	benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate
	RP	fase inversa
	TA	temperatura ambiente

	tr	tiempo de retención
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	T	temperatura
5	T3P	1-propanephosphonic acid anhydride (50 % solution in ethyl acetate)
	TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
	TEA	triethylamina
	TEMPO	2.2.6.6-tetramethylpiperidinyloxy
10	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMSI	yoduro de trimetilsililo
	TMSN ₃	trimetilsilil azida
15	TOTU	tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TsOH	hidrato de ácido <i>p</i> -toluenosulfónico

Intermedio 1: (S)-1-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

Etapas 1: 3-(2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acetamido)-4-hidroxibenzoato de metilo

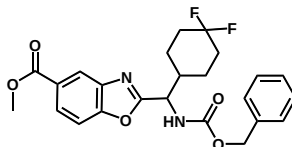


A una mezcla de ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (CAS 1544167-82-9; 15 g) y 3-amino-4-hidroxibenzoato de metilo (7.66 g) en DMF (150 ml) se le añadieron HOBt (7.43 g), EDCI (10.54 g) y DIPEA (19.96 ml) en una porción a 20 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Después, se añadieron EA (300 ml, 2x) y salmuera (450 ml, 2x), la fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo,

que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 0/1 a 1/1) para producir 18 g del compuesto del título.

Etapa 2: 2-((((Benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-carboxilato de metilo

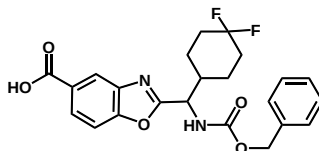
5



A una mezcla de 3-(2-((((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acetamido)-4-hidroxibenzoato de metilo (18 g) en THF (180 ml) se le añadió PPh_3 (21.80 g), la solución se enfrió a 0°C y se añadió DIAD (16.16 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 20°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = de 0/1 a 1/1) para producir 17 g del compuesto del título.

15

Etapa 3: Ácido 2-((((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-carboxílico



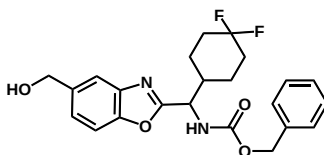
20

A una solución de 2-((((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)-metil)benzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (17 g) en THF (128 ml) y H_2O (43 ml) se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (6.22 g) en una porción a 20°C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 20°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, la mezcla se ajustó con HCl 1 M a $\text{pH} = 3\sim 5$, después, el precipitado resultante se filtró para producir 15 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 445.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.46 min (LC/MS-método C).

25

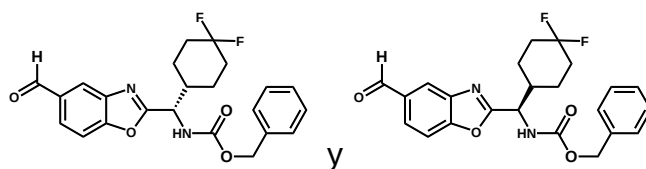
Etapa 4: ((4,4-Difluorociclohexil)(5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-carbamato de bencilo

30



Una mezcla de ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)-benzo[d]oxazol-5-carboxílico (6.1 g) en THF (122 ml) y enfriada a 0 °C en atmósfera de N₂. Se añadió BH₃.THF (1 M, 41.18 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. Después, se añadió MeOH (42 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 5.9 g del compuesto del título.

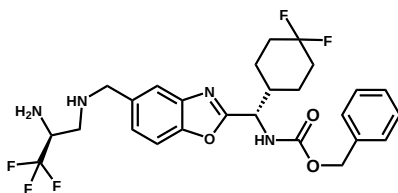
Etapas 5: P1 y P2 - (S)-((4,4-Difluorociclohexil)(5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo y (R)-((4,4-difluorociclohexil)(5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



A una mezcla de ((4,4-difluorociclohexil)(5-(hidroximetil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (5.9 g) en DCM (60 ml) se le añadió DMP (8.72 g) en una porción a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h. Después, se añadió DMP adicional (2.91 ml) en una porción a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 0/1 a 1/1) para producir 2.95 g del compuesto del título en forma de una mezcla de enantiómeros. LC/MS: m/z = 429.1 [M+H]⁺; tr: 0.51 min (LC/MS-método C).

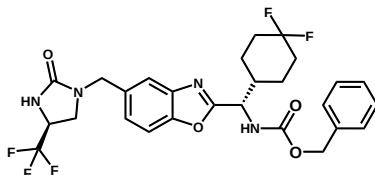
Se separó ((4,4-difluorociclohexil)(5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (5.2 g) mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 50 mm, 10 µm); fase móvil: [CO₂/IPA]; % de B: 35 %) para producir 1.2 g de P1 y 2.2 g de P2. Análisis quiral analítico (columna: Chiralpak AD-3, 4.6 mm x 50 mm, 3 µm; eluyentes: CO₂/IPA (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A desde el 5-40 %; flujo: 3 ml/min; temperatura: 35 °C; contrapresión: 100 bar). Tr de P1: 1.48 min (>99 %); tr de P2: 1.58 min (98.4 %).

Etapa 6: ((S)-(5-(((S)-2-Amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo



Se disolvieron (S)-((4,4-difluorociclohexil)(5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)-carbamato de bencilo (Etapa 5-P1, 1 g) y (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina; clorhidrato (563 mg) en DCM seco (45 ml). Después de la adición de TEA (1.4 ml), la mezcla se agitó durante 10 min a TA antes de calentarla a 40 °C durante 1.2 h. Después de enfriar se añadieron NaBH₃CN (513 mg), MeOH seco (0.2 ml) y AcOH (0.7 ml) y se continuó agitando durante 3 h. Después de reposar durante la noche, la mezcla se concentró al vacío. Se añadieron DCM y solución saturada de NaHCO₃, y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Waters sunfire Prep C18 OBD, 50 mm x 100 mm, 5 µm; 120 ml/min, 95 % de H₂O (TFA al 0.1 %)/5 % de ACN durante 2 min, a 75 % de H₂O (TFA al 0.1 %) en 0.5 min, a 20 % de H₂O (TFA al 0.1 %) en 8 min, a 1 % de H₂O (TFA al 0.1 %) en 0.5 min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, el ACN se eliminó, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (pH~ 7) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 816 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 543.1 [M+H]⁺; tr: 1.69 min (LC/MS-método A).

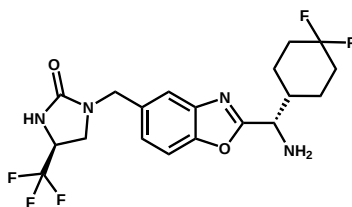
Etapa 7: ((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



En atmósfera de Ar, se disolvió ((S)-(5-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (800 mg) en THF seco (40 ml).

Después de agitar durante 5 min a 65 °C, se añadió CDI (719 mg). Después de 3 h, la mezcla se concentró al vacío. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de gel de sílice; DCM/EtOH: 100:0 durante 5 min, 100:0 a 10:90 en 35 min). Las fracciones que contenían el compuesto puro se combinaron y se concentraron al vacío para producir 789 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 567.2 [M+H]⁺; tr: 2.37 min (LC/MS-método A)

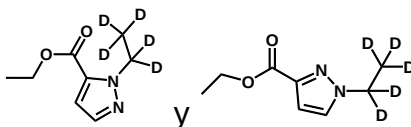
Intermedio 1: (S)-1-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



Se disolvió ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (738 mg) en MeOH seco (45 ml). Con agitación, se añadió PD/C (10 %, 745 mg) y el matraz se conectó a un globo lleno con H₂. Después de agitar durante 15 min, el globo se retiró y la mezcla se lavó abundantemente con Ar. El catalizador se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 496 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 433.3 [M+H]⁺; tr: 1.26 min (LC/MS-método A).

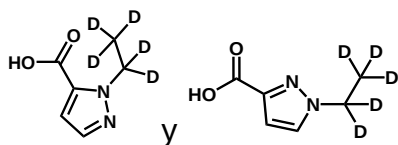
Intermedio 2 - P1 y P2: Ácido 1-(etil-d5)-1H-pirazol-5-carboxílico y ácido 1-(etil-d5)-1H-pirazol-3-carboxílico

Etapas 1 - P1 y P2: 1-(Etil-d5)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y 1-(etil-d5)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

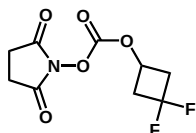


Se añadió DMF (3.1 ml) a 1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (510 mg) y carbonato de potasio (754 mg). Con agitación se añadió 1-bromoetano-1,1,2,2,2-

d5 (415 mg) y la agitación continuó durante la noche. Después, la mezcla se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con EA (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (nHep/EA: de 90:10 a 40:60 en 30 min). Las fracciones puras que contenían el compuesto respectivo se combinaron y se concentraron al vacío para producir 193 mg de P1 y 267 mg de P2. P1: LC/MS: m/z = 174.0 [M+H]⁺; tr: 1.65 min (LC/MS-método A). P2: LC/MS: m/z = 174.0 [M+H]⁺; tr: 1.29 min (LC/MS-método A). Intermedio 2 - P1 y P2: Ácido 1-(etil-d5)-1H-pirazol-5-carboxílico y ácido 1-(etil-d5)-1H-pirazol-3-carboxílico



Se disolvió 1-(etil-d5)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Etapa 1-P1, 186 mg) en THF/agua (4 ml/1 ml) y se añadió LiOH (51 mg) con agitación. Después de 5.5 h, la mezcla se vertió sobre salmuera y el pH se ajustó a 2-3 con HCl. Se añadió EA y la fase acuosa se extrajo con EA (3 x). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en agua/ACN y se liofilizó durante la noche para producir 118 mg del compuesto del título. P1: LC/MS: m/z = 146.0 [M+H]⁺; tr: 0.83 min (LC/MS-método A). Se trató 1-(etil-d5)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 1-P2, 259 mg) de manera análoga para producir 191 mg del compuesto del título P2. P2: LC/MS: m/z = 146.0 [M+H]⁺; tr: 0.74 min (LC/MS-método A). **Intermedio 3: (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de 3,3-difluorociclobutilo**

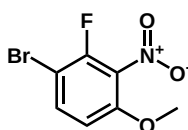


Se disolvió 3,3-difluorociclobutano-1-ol (200 mg) en ACN seco (4 ml). Se añadieron piridina (180 µl) y carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) (558 mg) con agitación. Después de agitar durante la noche, se añadieron solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase acuosa se extrajo con EA (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄,

se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (nHep/EA: SiO₂ 12 g, de 100:0 a 0:100 en 30 min). Las fracciones que contenían el compuesto puro se combinaron y se concentraron al vacío para producir 266 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 249.9 [M+H]⁺; tr: 1.31 min (LC/MS-método A).

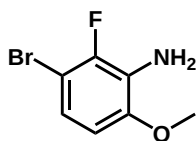
Intermedio 4: (S)-1-((2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

Etapas 1: 1-Bromo-2-fluoro-4-metoxi-3-nitrobenceno

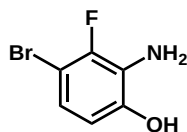


Con agitación, se añadió Br₂ (30.1 ml) gota a gota a una solución de 1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno (25 g) en AcOH (150 ml) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el AcOH. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (500 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con EA (300 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml, 2x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 33 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.95 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H).

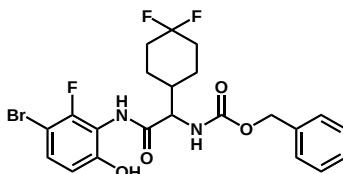
Etapas 2: 3-Bromo-2-fluoro-6-metoxianilina



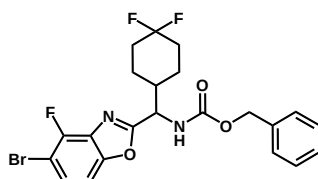
A una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-metoxi-3-nitrobenceno (33 g) en MeOH (330 ml) y H₂O (330 ml) se le añadieron NH₄Cl (28.2 g) y Fe (22.1 g) a 25 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH (100 ml). El filtrado se concentró al vacío para producir 47 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6.70 - 6.78 (m, 1 H), 6.63 (a d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.94 (a s, 2 H), 3.76 (s, 3 H).

Etapa 3: 2-Amino-4-bromo-3-fluorofenol

A una solución de 3-bromo-2-fluoro-6-metoxianilina (46 g) en DCM (920 ml) se le añadió BBr_3 (125.7 g, 48.3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 l). La fase acuosa se extrajo con EA (600 ml, 3 x) y se lavó con salmuera (600 ml, 2 x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para producir 18.9 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.74 (a s, 1 H), 6.62 (a t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.49 (a d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 4.71 (a s, 2 H).

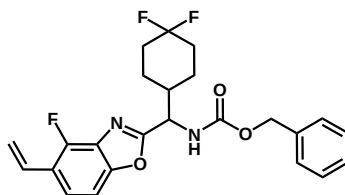
Etapa 4: (2-((3-Bromo-2-fluoro-6-hidroxifenil)amino)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo

A una solución de ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (13,4 g) en DMF (60 ml) se le añadieron DIPEA (6.4 g, 8.6 ml), HOBt (4.72 g) y EDCI (6.7 g). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. Después, se añadió 2-amino-4-bromo-3-fluorofenol (6 g) en atmósfera de N_2 con agitación a 25 °C. Después de 3 h, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con EA (150 ml, 3 x). La fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml, 2 x) y se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 1/0 a 4/1) para producir 12.9 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 515.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.52 min (LC/MS-método C)

Etapa 5: ((5-Bromo-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-carbamato de bencilo

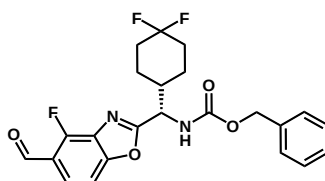
A una solución de (2-((3-bromo-2-fluoro-6-hidroxifenil)amino)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (12.4 g) en THF (125 ml) se le añadió PPh_3 (12.62 g). La mezcla se agitó a 75 °C durante 10 min en atmósfera de N_2 . Después, se añadió una solución de DEAD (8.38 g, 8.8 ml) en THF (120 ml) en atmósfera de N_2 con agitación. Después de 2 h a 75 °C, se añadió agua (500.0 ml) y la mezcla se extrajo con EA (300 ml, 3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml, 2 x) y se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 1/0 a 10/1) para producir 9 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 497.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.59 min (LC/MS-método C).

Etapas 6: ((4,4-Difluorociclohexil)(4-fluoro-5-vinilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)-carbamato de bencilo



A una solución de ((5-bromo-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (8.7 g), viniltrifluoroborato de potasio (4.69 g) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.28 g) en dioxano (90 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (17.1 g) en agua (9 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de N_2 . Después, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con EA (150 ml, 3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml, 2 x) y se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 1/0 a 10/1) para producir 3.5 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 445.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.59 min (LC/MS-método C).

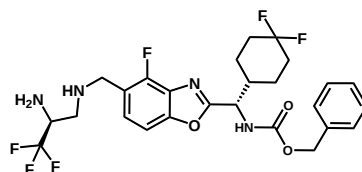
Etapas 7-P2: (S)-((4,4-Difluorociclohexil)(4-fluoro-5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



A una solución de ((4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-vinilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (3 g) en H₂O (30 ml) y dioxano (30 ml) se le añadieron K₂OsO₄·2 H₂O (995 mg) y NaIO₄ (5.78 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. Después, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con EA (150 ml, 3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml, 2 x), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 4/1) para producir 2.1 g de un sólido, que se separó mediante SFC preparativa (columna: REGIS (R,R)WHELK-O1 (250 mm x 25 mm, 10 µm); fase móvil: [CO₂/i-PrOH]; % de B: 35 %, modo de elución isocrático) para producir 830 mg del compuesto del título en forma del isómero P2 más polar.

SFC analítica: Columna: (S,S) Whelk-O1; D.I. de 50 x 4.6 mm, 3.5 µm; fase móvil: CO₂/IPA (DEA al 0.05 %); gradiente: 5-40 % de B, caudal: 3 ml/min; detector: PDA; temp. de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 bar. P1: 1.89 min; P2: 2.09 min (99.1 %).

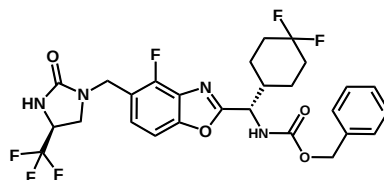
Etapas 8-P2: ((S)-(5((((S)-2-Amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo



Se disolvieron (S)-((4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (Etapas 7-P2, 400 mg) y (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina; clorhidrato (216 mg) en DCM seco (14 ml). Después de la adición de TEA (0.55 ml), la mezcla se agitó durante 5 min a TA antes de calentarla a 40 °C durante 1 h. Después de enfriar se añadieron NaBH₃CN (197 mg), MeOH seco (7.8 ml) y AcOH (0.267 ml) y se continuó agitando durante 2 h. Después de reposar durante la noche, la mezcla se concentró al vacío. Se añadieron DCM y solución saturada de NaHCO₃, y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (2 ejecuciones, Purosphere® STAR-RP18,

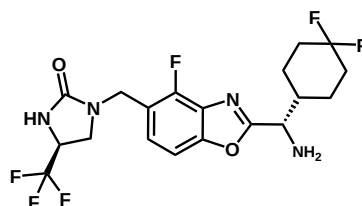
25 mm x 250 mm, 10 μ m; 25 ml/min, 100 % de H₂O (TFA al 0.05 %)/0 % de ACN durante 20 min después durante 100 % de H₂O (TFA al 0.05 %)/0 % de ACN al 55 % de H₂O (TFA al 0.05 %)/45 % de ACN en 20 min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, el ACN se eliminó y se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (pH~ 7) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 303 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 559.2 [M+H]⁺; tr: 1.68 min (LC/MS-método A).

Etapa 9-P2: ((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)(metil)carbamato de bencilo



En atmósfera de Ar, se disolvió ((S)-(5-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (307 mg) en THF seco (14 ml). Después de agitar durante 5 min a 65 °C, se añadió CDI (267 mg). Después de 5 h, la mezcla se concentró al vacío. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g de gel de sílice; nHep/EA: 100:0 durante 5 min, 100:0 a 0:100 en 30 min). Las fracciones que contenían el compuesto puro se combinaron y se concentraron al vacío para producir 311 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 585.[M+H]⁺; tr: 2.39 min (LC/MS-método A).

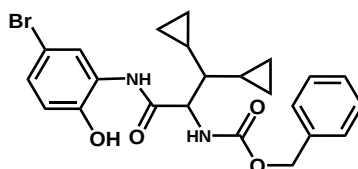
Intermedio 4: (S)-1-((2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



Se disolvió ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)(metil)carbamato de bencilo (309 mg) en MeOH/THF (4.5 ml/4.5 ml) y se añadió Pd/C (28 mg, 10 %). Se añadió un globo lleno de H₂ y el matraz se lavó abundantemente con hidrógeno. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se filtró, el residuo se lavó con MeOH y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se secó por congelación durante la noche para producir 208 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 451.2 [M+H]⁺; tr 1.24 min (LC/MS-método A).

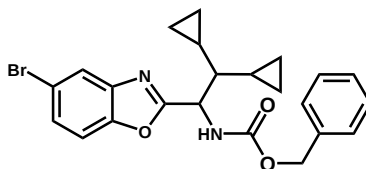
Intermedio 5: (S)-1-((2-((S)-1-Amino-2,2-diciclopropiletil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

Etapas 1: (1-((5-Bromo-2-hidroxifenil)amino)-3,3-diciclopropil-1-oxopropan-2-il)carbamato de bencilo



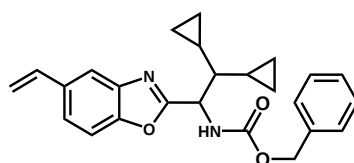
A una solución de ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,3-diciclopropilpropanoico (puede prepararse como se describe en el documento WO2020/127685; 15 g) en DMF (150 ml) se le añadieron 2-amino-4-bromofenol (12.09 g), DIPEA (12.92 ml), EDCI (11.38 g), DMAP (120.82 mg) y HOBt (8.02 g). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se vertió en agua (400 ml) y se extrajo con EA (400 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 7/3) para producir 26.5 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 474.9 [M+H]⁺; tr: 0.60 min (LC/MS-método D).

Etapas 2: (1-(5-Bromobenzo[d]oxazol-2-il)-2,2-diciclopropiletil)carbamato de bencilo



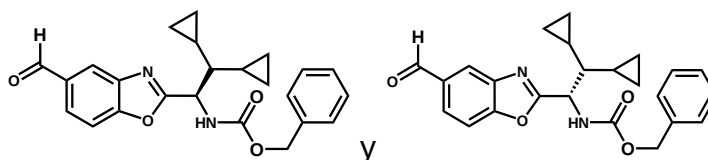
A una solución de (1-((5-bromo-2-hidroxifenil)amino)-3,3-diciclopropil-1-oxopropan-2-il)carbamato de bencilo (11 g) en THF (110 ml) se le añadieron PPh₃ (13.41 g) y DIAD (10.34 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 10/1) para producir 8.1 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 456.8 [M+H]⁺; tr: 0.66 min (LC/MS-método D).

Etapas 3: (2,2-Diciclopropil-1-(5-vinilbenzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de bencilo



Una mezcla de bencil (1-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)-2,2-diciclopropiletilo (14 g), viniltrifluoroborato de potasio (6.18 g), Cs₂CO₃ (30.05 g) y Pd(PPh₃)₄ (7.11 g) en H₂O (140 ml) y dioxano (140 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h en atmósfera de N₂. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (400 ml) y se extrajo con EA (300 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 8/1) para producir 11 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 403.0 [M+H]⁺; tr: 0.70 min (LC/MS-método D).

Etapas 4-P1 y -P2: (R)-(2,2-Diciclopropil-1-(5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de bencilo (P1) y (S)-(2,2-diciclopropil-1-(5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de bencilo (P2)

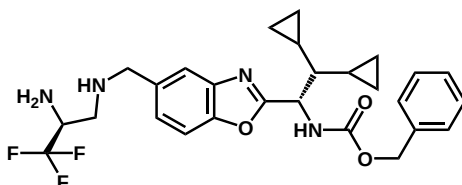


Una solución de (2,2-diciclopropil-1-(5-vinilbenzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de bencilo (11 g) en DCM (110 ml) se desgasificó al vacío y se purgó con O₃ 3 veces. La mezcla se agitó a O₃ a 68 °C durante 0.5 h. Después, se añadió PPh₃ (7.17 g) a 20 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

(SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 9/1) para producir 5.6 del racemato, que se separó mediante SFC preparativa (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [MeOH/ACN 3:1]; % de B: 50 % - 50 %), para producir 2.21 g de P1 (99 % de pureza) y 2.4 g de P2 (85 % de pureza). P2 se purificó adicionalmente mediante HPLC RP preparativa (columna: YMC Triart C18 250 x 50 mm; 7 µm; fase móvil: [agua (FA al 0.1 %)/ACN]; % de B: 40-70 %, 22 min) para producir 0.985 g de P2. LC/MS: m/z = 404.9 [M+H]⁺; tr: 0.63 min (LC/MS-método D).

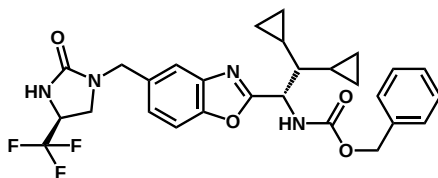
SFC analítica: Columna: Chiralpak IG-3 D.I. de 50 x 4.6 mm, 3 µm, fase móvil: A para CO₂ y B para MeOH + ACN (DEA al 0.05 %); gradiente de elución: MeOH + ACN (DEA al 0.05 %) en CO₂ para el 40 %, caudal: 3 ml/min; detector: PDA; temp. de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 bar. P1: 1.29 min (>99 %); P2: 2.18 min (99 %).

Etap 5-P2: ((S)-1-(5-(((S)-2-Amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)benzo[d]-oxazol-2-il)-2,2-diciclopropiletil)carbamato de bencilo



Se trató (S)-(2,2-diciclopropil-1-(5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de bencilo (Etap 4-P2, 1 g) como se describe en el Intermedio 4 Etapa 8 para producir 886 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 517.4 [M+H]⁺; tr: 1.79 min (LC/MS-método A).

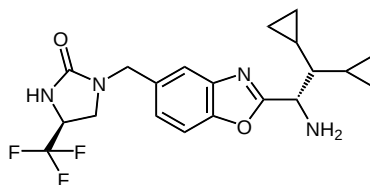
Etap 6-P2: ((S)-2,2-Diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de bencilo



En atmósfera de Ar, se disolvió ((S)-1-(5-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)-2,2-diciclopropiletil)carbamato de bencilo (883 mg) en THF seco (50 ml). Después de agitar durante 5 min a 65 °C, se añadió CDI (832 mg). Después de 6 h, el calentamiento se detuvo y la

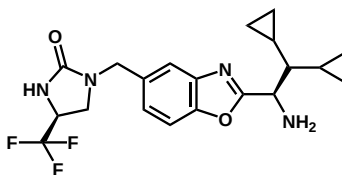
mezcla se agitó durante la noche. Después, se añadieron MeOH (5 ml) y solución de NaOH 2 N (2 ml) con agitación. Después de 5 min, se añadió solución saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 g de gel de sílice; DCM/EtOH: 100:0 durante 5 min, 100:0 a 95:5 en 60 min). Las fracciones que contenían el compuesto puro se combinaron y se concentraron al vacío para producir 803 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 543.3 [M+H]⁺; tr: 2.53 min (LC/MS-método A).

Intermedio 5-P2: (S)-1-((2-((S)-1-Amino-2,2-diciclopropiletil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



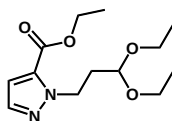
Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 1, el ((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de bencilo (400 mg) produjo 314 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 409.2 [M+H]⁺; tr 1.33 min (LC/MS-método A).

Intermedio 5-P1: (S)-1-((2-((R)-1-amino-2,2-diciclopropiletil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

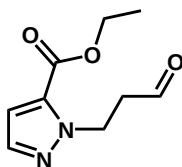


Siguiendo los procedimientos descritos en el Intermedio 5-P2 y comenzando con (R)-(2,2-diciclopropil-1-(5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de bencilo (P1, 950 mg) se produjeron 518 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 409.2 [M+H]⁺; tr 1.30 min (LC/MS-método A).

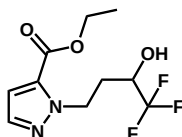
Intermedio 6-P1 y -P2: Ácido (R)- y (S)-1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxílico

Etapla 1: 1-(3,3-Dietoxipropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una mezcla de PPh₃ (46.79 g), 1H-pirazol-5-carboxilato de etilo(20 g) y 3,3-dietoxipropan-1-ol (21.15 g) en THF anahidro (200 ml) se le añadió DIAD (36.07 g) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 °C) durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 10/1 a 20/3) para producir 27.15 g del compuesto del título.

Etapla 2: 1-(3-Oxopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de 1-(3,3-dietoxipropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (28.5 g, 105.43 mmol, 1 eq) en TFA (140 ml) y H₂O (420 ml) se agitó a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EA (100 ml), se inactivó lentamente con solución saturada de NaHCO₃ (800 ml) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con EA (300 ml 2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 17.2 g del compuesto del título.

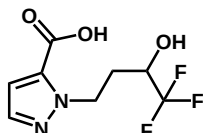
Etapla 3: 1-(4,4,4-Trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de 1-(3-oxopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (16 g) y CsF (123.87 mg) en THF (160 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, después, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió TMSF₃ (12.76 g) gota a gota, y después la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h en atmósfera de N₂. Después, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M a pH = 3~4 y se extrajo con EA (200 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida

para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 5/1 a 10/3) para producir 14 g del compuesto del título.

Etapa 4: Ácido 1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxílico

5

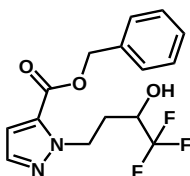


10

Se añadió NaOH (5 M, 12.60 ml) a una solución de 1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (10.5 g) en MeOH (200 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con H_2O (30 ml) y se acidificó con HCl 1 M a pH 3~4. El sólido resultante se recogió para proporcionar 7.62 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 238.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr 0.29 min (LC/MS-método A).

Etapa 5: 1-(4,4,4-Trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo, P1 y P2

15



20

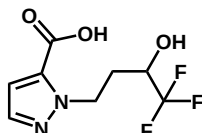
Se añadieron K_2CO_3 (8.59 g) y BnBr (5.31 g) a una solución de ácido 1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxílico (7.4 g) en DMF (75 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EA (100 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml, 3 x), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 5/1 a 5/2) para producir 8.92 g del compuesto del título. Se separó 1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo (8.9 g) mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm*30 mm, 10 μm); fase móvil: [IPA con NH_3 acuoso al 0.1 %]; % de B: 8 % - 8 %) para producir 2.7 g del compuesto del título (P1) y 2.77 g de P2. P1: LC/MS: $m/z = 328.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.474 min (LC/MS-método C). P2: LC/MS: $m/z = 328.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.475 min (LC/MS-método C).

25

30

SFC analítica: Columna: Chiralpak IG-3 D.I. de 50 x 4.6 mm, 3 μ m, fase móvil: A para CO₂ y B para IPA (DEA al 0.05 %); gradiente de elución: B en A del 5 al 10 %, caudal: 3 ml/min; detector: PDA; temp. de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 bar. P1: 0.824 min (96.7 %); P2: 0.97 min (95.9 %).

5 Intermedio 6-P1: Ácido (R o S)-1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxílico



10 Una solución de 1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo (P1, 2.7 g) en MeOH (30 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ (3 x). Se añadió Pd/C (500 mg, 10 %) y la suspensión se agitó en atmósfera de H₂ (15 Psi) a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para producir 1.85 g del compuesto del título. P1: LC/MS: m/z = 238.9 [M+H]⁺; tr: 0.300 min (LC/MS-método D).

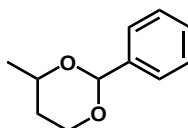
15 Intermedio 6-P2: Ácido (s o R)-1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el intermedio 6-P1 y usando 2.77 g de 1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo (P2) se obtuvieron 2.0 g del compuesto del título. P2: LC/MS: m/z = 238.9 [M+H]⁺; tr: 0.301 min (LC/MS-método D).

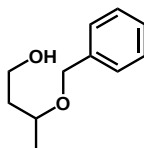
Intermedio 7-P1 y -P2: Ácido (R)- y (S)-1-(3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxílico

Etapas 1: (4-Metil-2-fenil-1,3-dioxano

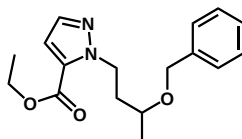
25



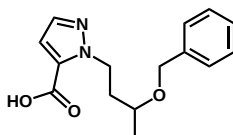
30 A una solución de butano-1,3-diol (20 g) y benzaldehído (21.41 g) en DCM (300 ml) se le añadieron TsOH (3.47 g) y MgSO₄ (48.57 g). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se diluyó con EA (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir 27 g del compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: 3-(Benciloxi)butan-1-ol

A una solución de (4-metil-2-fenil-1,3-dioxano (22 g) en DCM (330 ml) se le añadió lentamente DIBAL-H (1 M, 123.44 ml) a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron MeOH (500 ml) y H₂O (100 ml), y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró y se diluyó con EA (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 5/1) para producir 18.9 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 181.2 [M+H]⁺; tr: 0.32 min (LC/MS-método C).

Etapa 3: 1-(3-(Benciloxi)butil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3-(benciloxi)butan-1-ol (18.8 g), 1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (14.62 g) y PPh₃ (34.20 g) en THF (188 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces. Después, se añadió DIAD (26.36 g) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h en atmósfera de N₂, se calentó a 20 °C y se agitó durante otras 12 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 10/1) para producir 19 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 303.1 [M+H]⁺; tr: 0.51 min (LC/MS-método C).

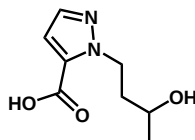
Etapa 4: Ácido 1-(3-(benciloxi)butil)-1H-pirazol-5-carboxílico

A una solución de 1-(3-(benciloxi)butil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (19 g) en MeOH (380 ml) se le añadió NaOH (5 M, 20 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en HCl (6 M, 30 ml) para ajustar el pH~5 y la mezcla se extrajo con EA (500 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 17 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 275.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.41 min (LC/MS-método C).

Etapas 5: Ácido 1-(3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxílico

5

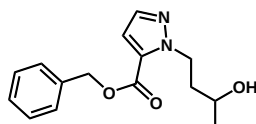


A una solución de ácido 1-(3-(benciloxi)butil)-1H-pirazol-5-carboxílico (17 g) en MeOH (170 ml) se le añadió Pd/C (6 g, 10 %) en atmósfera de N_2 . La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces y después se agitó a H_2 (15 Psi) a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se filtró para producir 10 g del compuesto del título.

10

Etapas 6-P1 y P2: (R y S)-1-(3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo

15



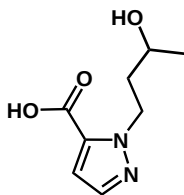
20

A una solución de ácido 1-(3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxílico (5 g) en DMF (50 ml) se le añadieron K_2CO_3 (7.50 g) y BnBr (4.64 g). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 1/0 a 4/1) para producir 6.75 g del compuesto del título racémico. Se separó 1-(3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo (6.75 g) mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 μm); fase móvil: [EtOH con NH_3 acuoso al 0.1 %]; % de B: 10 % - 10 %) para producir 2.8 g del compuesto del título (P1) y 2.75 g de P2. P1: LC/MS: $m/z = 275.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.41 min (LC/MS-método C). P2: LC/MS: $m/z = 275.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.41 min (LC/MS-método C).

25

SFC analítica: Columna: Chiralpak AD-3 D.I. de 50 x 4.6 mm, 3 μm , fase móvil: A para CO_2 y B para EtOH (TFA al 0.05 %); gradiente de elución: B en A del 5 al 20 %, caudal: 3 ml/min; detector: PDA; temp. de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 bar. P1: 1.214 min (>99.9 %); P2: 1.34 min (99.3 %).

30

Intermedio 7-P1: (R o S)-1-(3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxílico

5

A una solución de 1-(3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo (P1, 2.8 g) en MeOH (28 ml) se le añadió Pd/C (1 g, 10 %) en atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó y se purgó con H₂ 3 veces y se agitó en atmósfera de H₂ (15 psi) a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se filtró para producir 2.2 g del compuesto del título. SFC analítica: Columna: Chiralcel OZ-3; D.I. de 50 x 4.6 mm, 3 µm, fase móvil: A para CO₂ y B para EtOH (DEA al 0.05 %); gradiente de elución: B en A del 5 al 40 %, caudal: 3 ml/min; detector: PDA; temp. de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 bar; P1: 1.25 min (99.8 %).

10

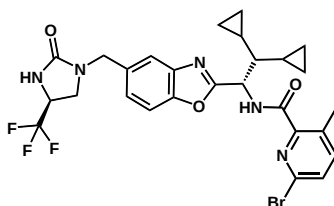
Intermedio 7-P2: Ácido (R o S)-1-(3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxílico

Siguiendo el procedimiento descrito en el intermedio 7-P1 y usando 2.75 g de 1-(3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo (P2), se obtuvieron 1.95 g del compuesto del título. SFC analítica (véanse las condiciones del Int.7-P1): P2: 1.80 min (99.1 %).

15

Intermedio 8: 6-Bromo-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-3-metilpicolinamida

20



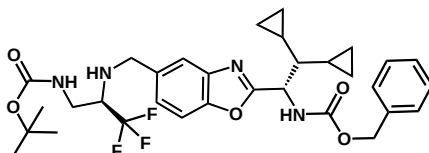
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 28 y comenzando con (S)-1-((2-((S)-1-amino-2,2-diciclopropyletil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (Intermedio 5, 50 mg) y ácido 6-bromo-3-metilpiridina-2-carboxílico (29 mg), se produjeron 36 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 606.2 [M+H]⁺; tr 2.72 min (LC/MS-método A).

25

30

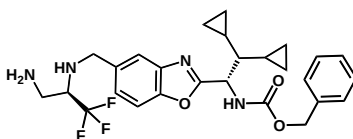
Intermedio 9: (R)-1-((2-((S)-1-amino-2,2-diciclopropiletil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-5-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

Etapas 1: ((S)-1-(5-(((R)-3-((terc-Butoxicarbonil)amino)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)metil)benzo[d] oxazol-2-il)-2,2-diciclopropiletil)carbamato de bencilo



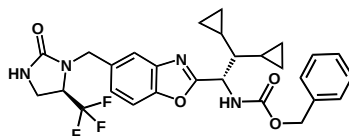
En atmósfera de argón, se disolvieron (S)-(2,2-diciclopropil-1-(5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de bencilo (Intermedio 5 Etapa 4-P2, 146 mg) y (R)-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo (115 mg) en DCM (5.5 ml). Se añadió TEA (120 µl) y la mezcla se agitó durante 1 h a 40 °C. Después de enfriar a TA, se añadieron cianoborohidruro de sodio (79 mg), MeOH (6.5 ml) y AcOH (70 µl), y se continuó agitando durante 3 h. Después de reposar durante la noche, se añadió AcOH adicional (12 µl) y se continuó agitando durante 3 días. Después, la mezcla se concentró al vacío. Se añadieron DCM y solución saturada de NaHCO₃, y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Purosphere® STAR-RP18, 25 mm x 250 mm, 10 µm; 25 ml/min, 100 % de H₂O (TFA al 0.05 %)/0 % de ACN durante 20 min después durante 100 % de H₂O (TFA al 0.05 %)/0 % de ACN al 55 % de H₂O (TFA al 0.05 %)/45 % de ACN en 30 min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, el ACN se eliminó, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (pH~ 7) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 132 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 559.2 [M+H]⁺; tr: 1.68 min (LC/MS-método A).

Etapas 2: ((S)-1-(5-(((R)-3-Amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)-2,2-diciclopropiletil)carbamato de bencilo



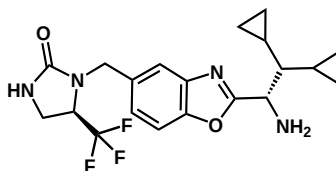
Se disolvió ((S)-1-(5-(((R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)metil)benzo[d]oxazol-2-il)-2,2-diciclopropiletil)carbamato de bencilo (131 mg) en dioxano seco (2 ml). Se añadió HCl en dioxano (4 M, 2 ml) con agitación. Después de 2 h, el disolvente se retiró al vacío y se añadieron DCM y agua al residuo. El pH se ajustó a ~7 con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 126 mg del compuesto del título en bruto. LC/MS: m/z = 517.2 [M+H]⁺; tr 1.86 min (LC/MS-método A).

Etapas 3: ((S)-2,2-Diciclopropil-1-(5-(((R)-2-oxo-5-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de bencilo

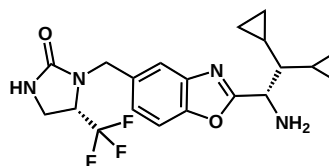


Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 5 Etapa 6-P2, se hizo reaccionar ((S)-1-(5-(((R)-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)metil)benzo[d]oxazol-2-il)-2,2-diciclopropiletil)carbamato de bencilo en bruto (125 mg) con CDI. El producto en bruto se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 5 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 75 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 543.3 [M+H]⁺; tr 2.56 min (LC/MS-método A).

Intermedio 9: (R)-1-((2-((S)-1-amino-2,2-diciclopropiletil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-5-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



Siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 1, el ((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((R)-2-oxo-5-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de bencilo (72 mg) produjo 54 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 409.2 [M+H]⁺; tr 1.40 min (LC/MS-método A).

Intermedio 10: (S)-1-((2-((S)-1-amino-2,2-diciclopropiletil)benzo[d]oxazol-5-**il)metil)-5-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona**

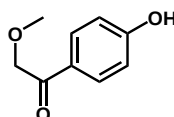
5

Siguiendo los procedimientos descritos en la síntesis del Intermedio 9 y usando (S)-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo (115 mg), se produjeron 68 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 409.3$ $[M+H]^+$; tr 1.39 min (LC/MS-método A).

10

Intermedio 11-P1 y P2: (S)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)-metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (P1); y (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (P2)

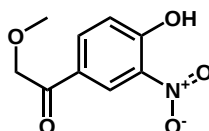
15

Etapas 1: 1-(4-Hidroxifenil)-2-metoxietan-1-ona

20

A una solución de NaOMe (43.9 g) en MeOH (1000 ml) se le añadió 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etan-1-ona (70 g) a 60 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, se añadió HCl (4 M) para ajustarse al pH 3. La mezcla se diluyó con H₂O (300 ml, 3 x) y se extrajo con EA (200 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 61 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 167.3$ $[M+H]^+$; tr: 0.16 min (LC/MS-método C).

25

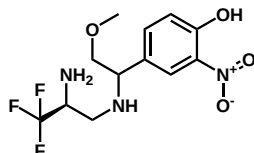
Etapas 2: 1-(4-Hidroxifenil)-2-metoxietan-1-ona

30

A una solución de 1-(4-hidroxifenil)-2-metoxietan-1-ona (48 g) en DCM (1000 ml) se le añadieron NaNO₃ (127.1 g), KHSO₄ (196.7 g) y gel de sílice (138.9 g). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h. Después, se añadió agua helada (500 ml) y la mezcla se extrajo con EA (500 ml, 3 x). Las capas orgánicas

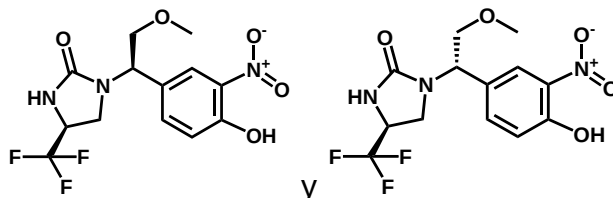
combinadas se lavaron con salmuera (500 ml, 2 x), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/DCM = de 100/1 a 15/1) para producir 33 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 212.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.29 min (LC/MS-método E).

Etapas 3: 4-(1-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)-2-metoxietil)-2-nitrofenol



A una solución de 1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietan-1-ona (15 g) y diclorhidrato de (S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (15.7 g) en isopropanol (75 ml) se le añadió TEA (25.7 ml) en una porción a 75 °C y la mezcla se agitó durante 2 h y después a 25 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío y se disolvió en MeH (75 ml), después se añadió NaBH_3CN (25.0 g) en porciones. La mezcla se agitó durante 30 min, después se añadió AcOH (30.7 g) y la mezcla se calentó a 40 °C con agitación durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO_3 (75 ml) y se extrajo con EA (100 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para producir 19 g del compuesto del título.

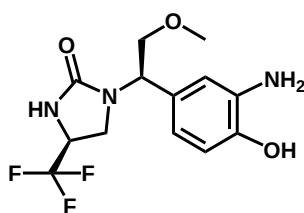
Etapas 3-P1 y P2: (S)-1-((R)-1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (P1) y (S)-1-((S)-1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (P2)



A una solución de 4-(1-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)-2-metoxietil)-2-nitrofenol (19 g) en THF (300 ml) se le añadió CDI (14.30 g). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, se añadió solución de NaOH (2 eq, 0.5 M). La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml, 2 x) y se extrajo con EA (100 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml,

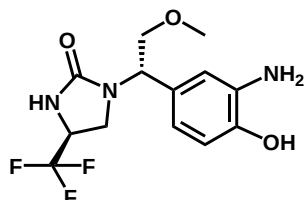
2 x), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 5/1 a 3/1) para producir 10 g de P1 y 8 g de P2 del compuesto del título. P1: LC/MS: $m/z = 350.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.34 min (LC/MS-método C). P2: LC/MS: $m/z = 350.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.34 min (LC/MS-método C).

Etapas 4-P1: (S)-1-((R)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (P1)



A una solución de (S)-1-((R)-1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Etapas 3-P1, 500 mg) en THF (50 ml) se le añadió Pd/C (150 mg, 10 %). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en atmósfera de H_2 (15 psi). Después, la mezcla de reacción se filtró para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 1/1 a 1/2) para producir 139 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 320.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.45 min (LC/MS-método E). Análisis quiral analítico (columna: Chiralcel OD-3, 4.6 x 50 mm, 3 μm ; eluyentes: CO_2/MeOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 1.42 min (>99 %).

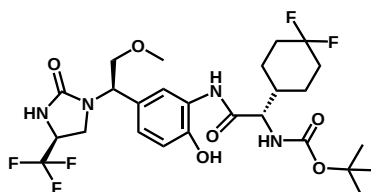
Etapas 4-P2: (S)-1-((S)-1-(3-Amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (P2)



A una solución de (S)-1-((S)-1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Etapas 3-P2, 500 mg) en THF (4 ml) se le añadió Pd/C (150 mg, 10 %) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en atmósfera de H_2 (15 psi). Después, la mezcla de reacción se filtró para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters

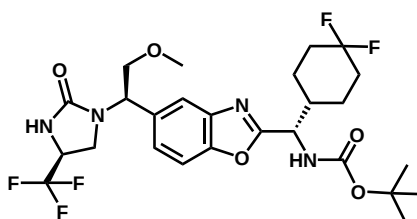
Xbridge 150 x 25 mm; 5 μ m; fase móvil: [agua con NH_4HCO_3 al 0.1 %/ACN];
 gradiente: 9 % -39 % de B durante 11 min) para producir 223 mg del compuesto
 del título. LC/MS: m/z = 320.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.18 min (LC/MS-método C). Análisis
 quiral analítico (columna: Chiralcel OD-3, 4.6 x 50 mm, 3 μ m; eluyentes:
 5 CO_2/MeOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T:
 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 1.30 min (97.5 %).

Etap 5-P1: ((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (P1)



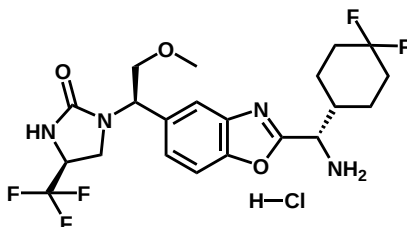
A una solución de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4,4-
 15 difluorociclohexil)acético (puede prepararse como se describe en el documento
 WO 2020/127685; 3.9 g) y (S)-1-((R)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-
 (trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (Etapa 4-P1, 4.4 g) en DCM (65 ml) se le
 añadieron EDCI (6.9 g) y DMAP (5.9 g). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h.
 Después, se añadió NaOH (5 M, 50 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante
 20 12 h. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml, 3 x). La
 fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml, 3 x), se secó sobre
 Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante
 cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 1:1) para producir 3.7 g del compuesto
 del título. LC/MS: m/z = 495.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.45 min (LC/MS-método C).

Etap 6-P1: ((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (P1)



A una solución de ((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (Etapa 5-P1, 3.2 g) y PPh_3 (2.1 g) en THF (30 ml) se le añadió DEAD (1.17 ml) a 60 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, se añadió NaOH (0.5 M, 15 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EA (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml, 3 x), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 (250 x 70 mm, 10 μm); fase móvil: [agua con NH_4HCO_3 al 0.1 %/ACN]; gradiente: 38 %-68 % de B durante 20 min) para producir 2.61 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 577.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.48 min (LC/MS-método C). Análisis quiral analítico (columna: Chiralcel OX-3, 4.6 x 50 mm, 3 μm ; eluyentes: CO_2/MeOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 1.43 min (97.6 %).

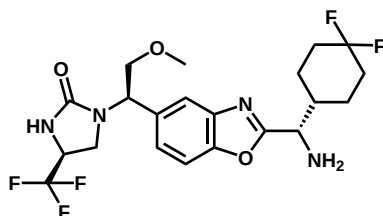
Intermedio 11-P1: Clorhidrato de (S)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (P1)



Se añadió una solución de HCl (4 N en dioxano, 6.5 ml) al ((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (P1) (Etapa 6-P1, 300 mg), y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en ACN/agua y se secó por congelación durante la noche para producir 288 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 477.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 1.34 min (LC/MS-método A).

Intermedio 11-P1-A: (S)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (P1)

5



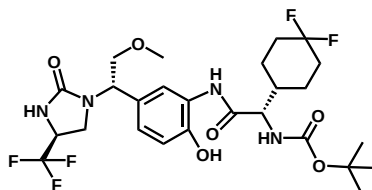
10

Se añadió una solución de HCl (4 N en dioxano, 6.5 ml) al ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (Etapa 6-P1, 96 mg), y la mezcla se agitó durante 2.5 h. El disolvente se eliminó al vacío. Se añadió agua y solución saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con EA (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se secó por congelación durante la noche para producir 96 mg del compuesto del título en bruto. LC/MS: m/z = 477.2 [M+H]⁺; tr: 1.49 min (LC/MS-método A).

15

Etapa 5-P2: ((S)-1-(4,4-Difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (P2)

20



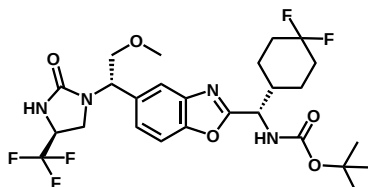
25

A una solución de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (5.3 g) y (S)-1-((S)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Etapa 4-P2, 6.0 g) en DCM (50 ml) se le añadieron EDCI (9.4 g) y DMAP (7.9 g). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. Después, se añadió NaOH (5 M, 65 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml, 3 x). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 ml, 2 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante

30

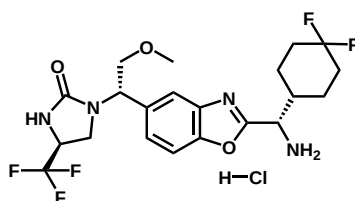
cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 1:2) para producir 6 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 495.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.43 min (LC/MS-método C).

Etapa 6-P2: ((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (P2)



A una solución de ((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (Etapa 5-P2, 5.2 g) y PPh_3 (3.4 g) en THF (60 ml) se le añadió DEAD (1.9 ml) a 60 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, se añadió NaOH (0.5 M, 26 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EA (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml $\times$ 3), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 (250 $\times$ 70 mm, 10 μm); fase móvil: [agua con NH_4HCO_3 al 0.1 %/ACN]; gradiente: 37-67 % de B durante 20 min) para producir 4.49 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 577.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.48 min (LC/MS-método C). Análisis quiral analítico (columna: Chiralcel OX-3, 4.6 $\times$ 50 mm, 3 μm ; eluyentes: CO_2/MeOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 1.22 min (97.7 %).

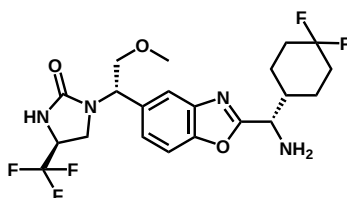
Intermedio 11-P2: Clorhidrato de (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (P2)



Se añadió una solución de HCl (4 N en dioxano, 6.5 ml) al ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-

il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (Etapa 6-P2, 300 mg), y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en ACN/agua y se secó por congelación durante la noche para producir 283 mg del compuesto del título que contenía hasta el 10 % de clorhidrato de (S)-1-((R o S)-1-(2-((R)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona. LC/MS: m/z = 477.2 [M+H]⁺; tr: 1.29 min (LC/MS-método A).

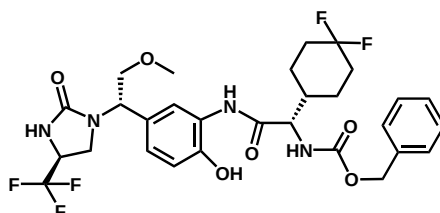
Intermedio 11-P2-A: (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



Se disolvió ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (Etapa 6-P2, 153 mg) en DCM (6 ml) y se añadió TMS-I (76 µl) con agitación. Después de 1 h, se añadió DCM y se añadió una solución saturada de NaHCO₃ muy cuidadosamente con agitación vigorosa. Después, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en agua/ACN y se secó por congelación durante la noche para producir 128 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 477.2 [M+H]⁺; tr: 1.28 min (LC/MS-método A).

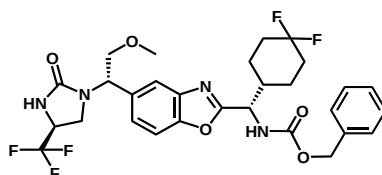
Intermedio 11-P2-B: (S)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

Etapa 1: ((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo



A una solución de (S)-1-((S)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 11, Etapa 4-P2, 5 g) y ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (5.64 g) en piridina (50 ml) se le añadió EDCI (9.01 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua (200 ml) y EA (200 ml, 3 x). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml, 2 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex luna, C18 (250 x 70 mm, 10 µm); fase móvil: [agua (FA al 0.1 %)-ACN]; gradiente: 40-60 % de B durante 20 min) para producir 4.2 g del compuesto del título.

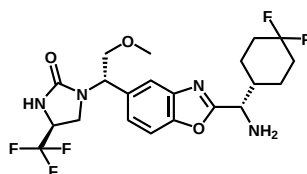
Etapa 2: ((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



A una solución de ((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (4.2 g) en DCM (42 ml) se le añadieron PPh₃ (3.51 g) y DEAD (1.75 g, 1.82 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y DCM (100 ml, 2 x). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó

mediante HPLC prep (columna: Phenomenex luna C18 (250 x 70 mm, 10 μ m); fase móvil: [agua (FA al 0.1%)-ACN]; gradiente: 42-72 % de B durante 20 min) para producir 2.45 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 611.1 [M+H]⁺; tr: 0.48 min (LC/MS-método C). Análisis quiral analítico (columna: (S,S)Whelk-O1, 4.6 x 50 mm, 3.5 μ m; eluyentes: CO₂/MeOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A desde el 5-40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 2.15 min (99.2 %); para comparación tr para P1 (S-MOM): 1.98 min (0.76 %).

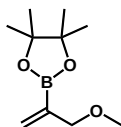
Intermedio 11-P2-B (S)-1-((S)-1-(2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo-[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



Se disolvió ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluoro-metil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (0.5 g) en MeOH (6 ml) en atmósfera de Ar y se añadió Pd/C (44 mg, 10 %). Después, se conectó un globo de H₂ y la mezcla se purgó con H₂. Después de agitar durante 3 h, la mezcla se filtró, el residuo se lavó con MeOH y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua/ACN y se secó por congelación durante la noche para producir 374 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 477.2 [M+H]⁺; tr: 1.29 min (LC/MS-método A).

Intermedio 12-P1, -P2, -P3, -P4: (4S)-1-(1-(2-(Amino(4,4-difluorociclohexil)-metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona

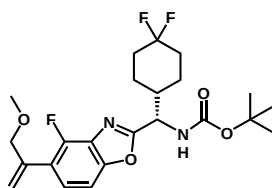
Etapas 1: 2-(3-Metoxiprop-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



A una solución de 3-metoxiprop-1-ino (3.6 g, 4.24 ml), CuCl (508 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (13.04 g), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (1.79 g) y *t*-BuONa (740.42 mg) en tolueno (70 ml) se le añadió gota a gota MeOH (3.29 g, 4.16 ml) en atmósfera de

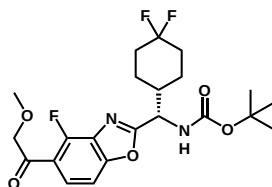
N₂ a 0 °C durante 30 min. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (20 ml) a 0 °C y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE:EA = de 100:1 a 80:1) para producir 5.8 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.93 (a, 1 H), 5.90 (a, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 1.27 (s, 12 H).

Etapa 2: (S)-((4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(3-metoxiprop-1-en-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de (S)-((5-bromo-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (Intermedio 13, Etapa 2, 3.4 g) y 2-(3-metoxiprop-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.74 g) en dioxano (34 ml) y H₂O (6.8 ml) se le añadieron K₃PO₄ (4.67 g) y RuPhos Pd G3 (184.14 mg). La mezcla se purgó y desgasificó con N₂ tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 10/1 a 6/1) para producir 2.7 g del compuesto del título.

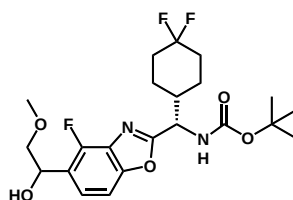
Etapa 3: (S)-((4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(2-metoxiacetil)benzo-[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de (S)-((4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(3-metoxiprop-1-en-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (2.1 g) en dioxano (100 ml) y H₂O (100 ml) se le añadieron NaIO₄ (4.94 g) y K₂OsO₄•2H₂O (341 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla de

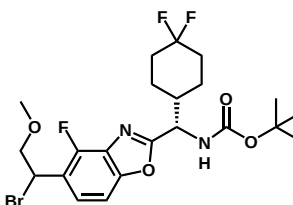
reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (20 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (SiO₂, PE/EA con DCM al 20 % = de 8/1 a 0/1) para producir 2.1 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 401.1 [M-55+H]⁺; tr: 0.47 min (LC/MS-método C).

Etapa 4: ((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(1-hidroxi-2-metoxietil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de (S)-((4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(2-metoxiacetil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (2.5 g) en THF (25 ml) se le añadió NaBH₄ (414.39 mg). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EA (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE:EA = de 0:1 a 3:1) para producir 2.46 g del compuesto del título.

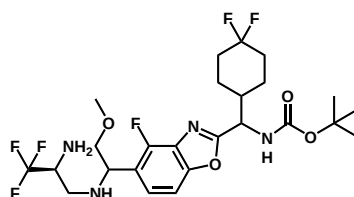
Etapa 5: ((1S)-(5-(1-bromo-2-metoxietil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de ((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(1-hidroxi-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (2.36 g), PPh₃ (2.03 g, 7.72 mmol, 1.5 eq) y TEA (521 mg, 716 µl) en DCM (24 ml) se le añadió CBr₄ (2.56 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (15 ml, 3 x). Las capas

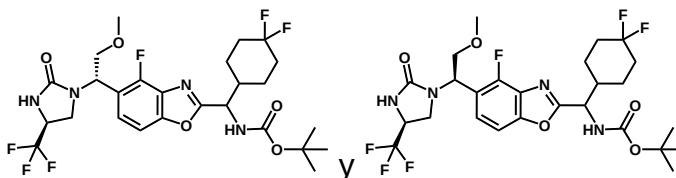
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml, 2 x), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE:EA = de 1:0 a 4:1) para producir 1.99 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 465.1$ $[\text{M}-55+\text{H}]^+$; tr: 0.52 min (LC/MS-método C).

Etapas 6: ((5-(1-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)-2-metoxietil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de ((1S)-(5-(1-bromo-2-metoxietil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (1 g) en ACN (5 ml) se le añadieron K_2CO_3 (1.59 g) y diclorhidrato de (S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (771.12 mg). La mezcla se agitó a 85 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 ml) y se agitó a 25 °C durante 30 min y después se extrajo con DCM (2 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml, 2 x), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se usó directamente sin purificación adicional. LC/MS: $m/z = 469.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.35 min (LC/MS-método C).

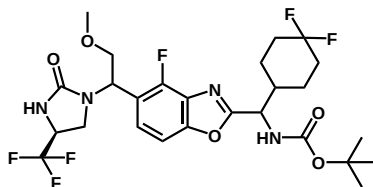
Etapas 7 y 7A: ((R y S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((R o S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de ((5-(1-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)-2-metoxietil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (1.03 g) en THF (10 ml) se le añadió CDI (1.23 g). La mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para

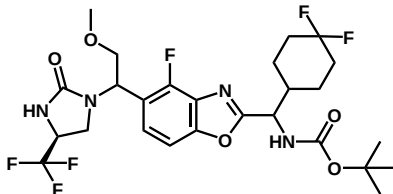
proporcionar un residuo, que se diluyó con MeOH (10 ml) y se extrajo con EA (3 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, después se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 10/1 a 1/1, UV = 254 nm) para producir 500 mg del Intermedio 12 Etapa 7 y 500 mg del Intermedio 12 Etapa 7A. Etapa 6: LC/MS: m/z = 595.1 [M+H]⁺; tr: 0.45 min (LC/MS-método C). Etapa 6A: LC/MS: m/z = 595.2 [M+H]⁺; tr: 0.44 min (LC/MS-método C).

Etapa 7-P1 y -P2: ((R o S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((R o S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (P4)



El Intermedio 12 Etapa 7 (500 mg) se separó mediante SFC preparativa (columna: Daicel Chiralpak-AS; 250 mm x 30 mm, 10 μm); fase móvil: [CO₂-MeOH (NH₃•H₂O al 0.1 %)]; % de B: 15 %, modo de elución isocrático) para producir 184 mg de la Etapa 7-P1 y 135 mg de la Etapa 7-P2. Análisis quiral analítico (columna: Chiralpak AS-3, 50 x 4.6 mm, 3 μm; fase móvil: A para CO₂ y B para MeOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): Pico 1: tr: 1.03 min (>99 %); pico 2: 1.27 min (98.2 %).

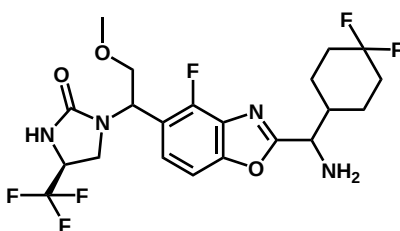
Etapa 7-P3 y -P4: ((R o S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((R o S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (P4)



El Intermedio 12 Etapa 7A (500 mg) se separó mediante SFC preparativa (columna: REGIS (S,S) Whelk-O1, 250 mm x 25 mm, 10 μm); fase móvil: [CO₂-i-PrOH (NH₃•H₂O al 0.1 %)]; % de B: 20 %, modo de elución isocrático) para

producir 183 mg del Int. 12, Etapa 7-P3 y 150 mg del Int. 12, Etapa 7-P4. Análisis quiral analítico (columna: (S,S) Whelk-O1, 50 x 4.6 mm, 3.5 μ m; fase móvil: A para CO₂ y B para IPA (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): Pico 3: tr: 1.65 min (>99 %); pico 4: 1.75 min (98.6 %).

Intermedio 12-P4: (S)-1-((R o S)-1-(2-((R o S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona P4



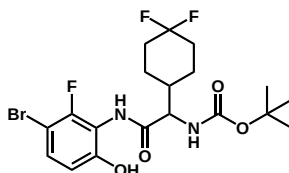
Se disolvió ((R o S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((R o S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-carbamato de terc-butilo (Etapa 7-P4, 70 mg) en dioxano seco (1.5 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (1.5 ml) con agitación. Después de agitar durante 2.5 h, la mezcla se concentró al vacío. Se añadieron agua y solución saturada de NaHCO₃ al residuo para proporcionar una solución neutra, que se extrajo con EA (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en agua/ACN y se liofilizó durante la noche para producir 54 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 495.1 [M+H]⁺; tr: 1.46 min (LC/MS-método A).

Intermedio 12-P1, P2, P3: (S)-1-((R o S)-1-(2-((R o S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)-metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona P1, P2, P3

Los compuestos del título P1, P2 y P3 se prepararon de manera análoga al Intermedio 12-P4, usando los respectivos intermedios de BOC Etapa 7-P1 (100 mg), -P2 (70 mg) y -P3 (100 mg) para producir 83 mg de P1, 61 mg de P2 y 87 mg de P3. P1: LC/MS: m/z = 495.1 [M+H]⁺; tr: 1.52 min (LC/MS-método A). P2: LC/MS: m/z = 495.1 [M+H]⁺; tr: 1.53 min (LC/MS-método A) P3: LC/MS: m/z = 495.1 [M+H]⁺; tr: 1.45 min (LC/MS-método A).

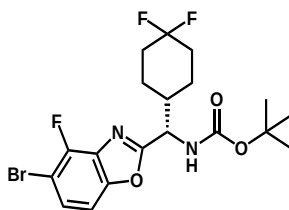
Intermedio 13-P2: (R o S)-1-((R o S)-2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)-metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)(ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona, P2

Etapas 1: (2-((3-Bromo-2-fluoro-6-hidroxifenil)amino)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (32.5 g) en DMF (200 ml) se le añadieron EDCI (21.2 g), DIPEA (17.9 g, 24.10 ml) y HOBt (14.95 g). Después de 5 min, se añadió 2-amino-4-bromo-3-fluorofenol (Int. 4, Etapa 3; 19.0 g) lentamente. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con salmuera (200 ml) y se extrajo con DCM (100 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 10/1 a 3/1) para producir 31.7 g del compuesto del título.

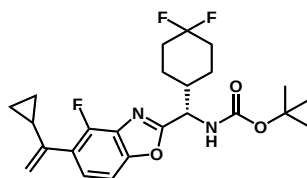
Etapas 2: (S)-((5-Bromo-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)-metil)carbamato de terc-butilo



Una mezcla de (2-((3-bromo-2-fluoro-6-hidroxifenil)amino)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (26 g) y PPh₃ (21.3 g) se preparó en THF (400 ml) a 20 °C. La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ (3 x). Una solución de DEAD (14.1 g, 14.7 ml) en THF (200 ml) se añadió a la mezcla anterior a 60 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EA (200 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo, que se purificó mediante

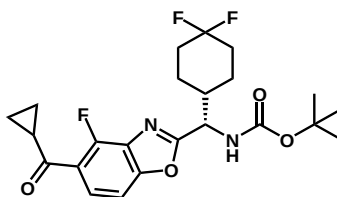
cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 10/1 a 4/1) y después el producto impuro se trituró con PE/EA = 5/1 a 25 °C durante 5 min para producir 18.6 g del racemato. El racemato (20 g) se separó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm x 50 mm, 10 μm); fase móvil: $[\text{CO}_2/\text{MeOH}$ (NH_3 al 0.1 % en H_2O)]); % de B: 30 %, modo de elución isocrático) para producir 8 g del compuesto del título. SFC analítica: Columna: Chiralpak AS-3 D.I. de 50 x 4.6 mm, 3 μm , fase móvil: A para CO_2 y B para MeOH (DEA al 0.05 %); gradiente de elución: B en A del 5 al 40 %, caudal: 3 ml/min; detector: PDA; temp. de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 bar; tr: 1.00 min (99.0 %).

Etapa 3: (S)-((5-(1-Ciclopropilvinil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



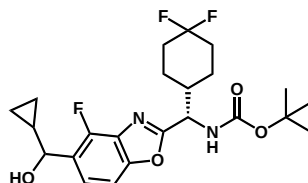
A una mezcla de (S)-((5-bromo-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil) de terc-butilo (3.50 g) y 2-(1-ciclopropilvinilo)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.93 g) en dioxano (30 ml) y H_2O (10 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (7.38 g) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (553 mg). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (3 x) y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 1.5 h en atmósfera de N_2 . Después, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 10/1 a 5/1) para producir 3.33 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 451.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.63 min (LC/MS-método C).

Etapa 4: (S)-((5-(ciclopropanocarbonil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



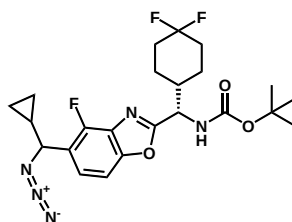
A una mezcla de (S)-((5-(1-ciclopropilvinil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (2.3 g) en dioxano (30 ml) y H₂O (10 ml) se le añadieron K₂OsO₄·2H₂O (376 mg) y NaIO₄ (5.46 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con EA (20 ml) y se filtró. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ al filtrado para ajustar el pH aproximadamente 7. La solución acuosa se extrajo con EA (30 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 83/17) para producir 1.82 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 397.0 [M-tBu+H]⁺; tr: 0.55 min (LC/MS-método C).

Etapas 5: ((1S)-(5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



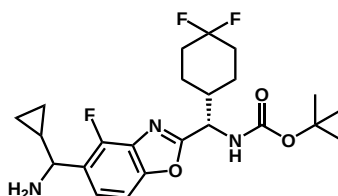
A una mezcla de (S)-((5-(ciclopropanocarbonil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (1.7 g) en MeOH (20 ml) se le añadió NaBH₄ (510 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM (20 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 7/2) para producir 1.53 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 455.1 [M+H]⁺; tr: 0.52 min (LC/MS-método C).

Etapas 6: ((1S)-(5-(azido(ciclopropil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



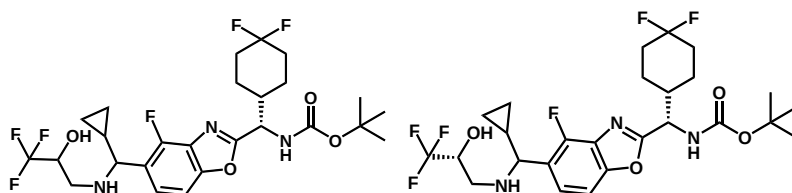
A una mezcla de ((1S)-5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (1.4 g) en DCM (15 ml) se le añadieron TMSN_3 (532 mg, 608 μl) y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (55.7 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (20 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 1/0 a 75/15) para producir 1.1 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 480.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.59 min (LC/MS-método C).

Etapas 7: ((1S)-5-(Amino(ciclopropil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de ((1S)-5-(azido(ciclopropil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (1.1 g) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (488.27 mg, 10 %). La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces, y después la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h en atmósfera de H_2 . Después, la mezcla se filtró con tierra de diatomeas para producir 1.02 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 437.1$ $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; tr: 0.40 min (LC/MS-método C).

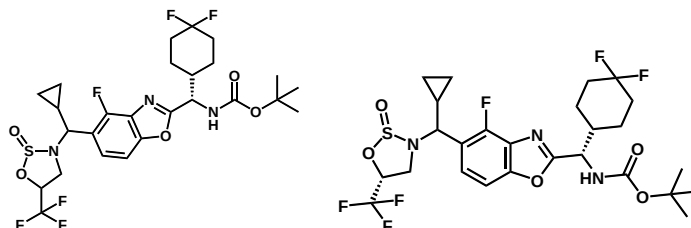
Etapas 8: ((1S)-5-(Ciclopropil(((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino)-metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de LiOTf (292.4 mg) en ACN (10 ml) se le añadió lentamente (R)-2-(trifluorometil)oxirano (630.06 mg, 80 % de ee) a 25 °C. Después de 5 min, se añadió lentamente ((1S)-5-(amino(ciclopropil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)-metil)carbamato de terc-butilo (850 mg). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al

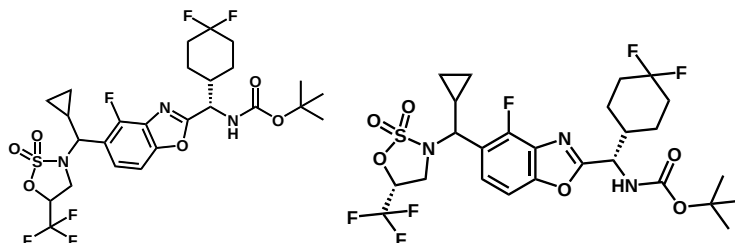
vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 1/0 a 7/3) para producir 1.05 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 566.1$ $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; tr: 0.43 min (LC/MS-método C).

Etapa 9: ((1S)-(5-(ciclopropil((5R)-2-oxido-5-(trifluorometil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-carbamato de terc-butilo



A una mezcla de ((1S)-(5-(ciclopropil((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)-metil)carbamato de terc-butilo (950 mg) y TEA (850 mg, 1.2 ml) en DCM (10 ml) se le añadió una solución de SOCl_2 (400 mg, 244.0 μl) en DCM (2 ml) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h y a 0°C durante 0.5 h. Después, la mezcla se diluyó con salmuera (8 ml) y se extrajo EA (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 1.51 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 612.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.59 min (LC/MS-método C).

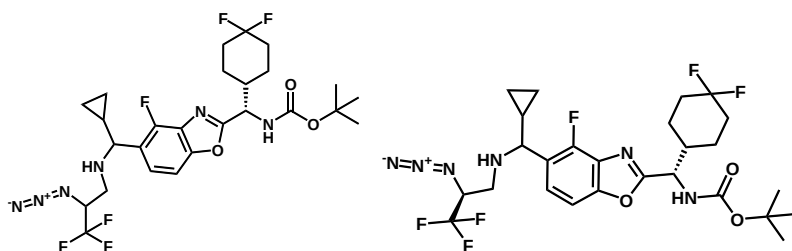
Etapa 10: ((1S)-(5-(ciclopropil((R)-2,2-dioxido-5-(trifluorometil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-carbamato de terc-butilo



A una mezcla de ((1S)-(5-(ciclopropil((5R)-2-oxido-5-(trifluorometil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)-metil)carbamato de terc-butilo (1.00 g) en ACN (10 ml) se le añadieron RuCl_3 (17.0 mg) y una solución de NaIO_4 (525 mg) en H_2O (6 ml) a 0°C . La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h en atmósfera de N_2 . Después, la mezcla se diluyó con

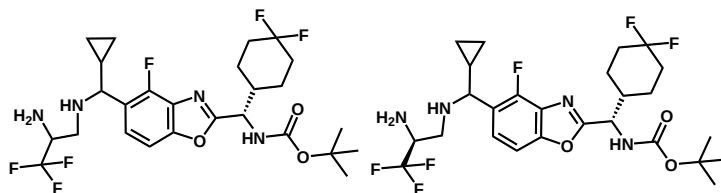
agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 1/0 a 4/1) para proporcionar 600 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 628.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.58 min (LC/MS-método C).

Etap 11: ((1S)-(5-(((S)-2-azido-3,3,3-trifluoropropil)amino)(ciclopropil)-metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de ((1S)-(5-(ciclopropil((R)-2,2-dioxido-5-(trifluorometil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)-metil)carbamato de terc-butilo (600 mg) en DMF (10 ml) se le añadió NaN_3 (480 mg). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, se añadió Na_2CO_3 para ajustar el pH a aproximadamente 9. Después, la mezcla se extrajo con EA (6 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 600 mg del compuesto del título.

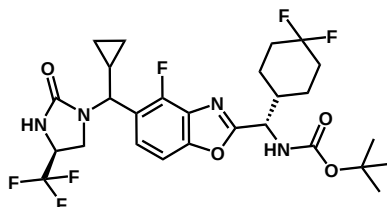
Etap 12: ((1S)-(5-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)(ciclopropil)-metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de ((1S)-(5-(((S)-2-azido-3,3,3-trifluoropropil)amino)(ciclopropil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (500 mg) en THF (6 ml) y H_2O (2 ml) se le añadió PPh_3 (222 mg). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con salmuera (6 ml) y se extrajo con EA (6 ml, 2 x). Las capas orgánicas

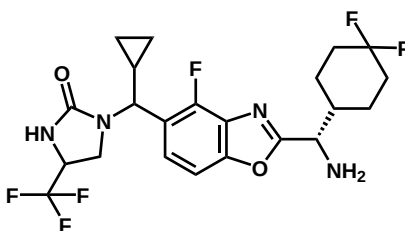
combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para producir 1.03 g del compuesto del título en bruto.

Etapa 13-P1 y P2: ((1S)-5-(ciclopropil((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de
terc-butilo



A una mezcla de ((1S)-5-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)(ciclopropil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (1 g) en THF (10 ml) se le añadió CDI (430 mg). Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con EA (10 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 3/2) para producir 154 mg de la mezcla diastereomérica del compuesto del título. Separación por SFC de 150 mg de la mezcla diastereomérica (columna: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm x 50 mm, 10 µm); fase móvil: [CO₂-MeOH (NH₃ al 0.1 % en H₂O)]; % de B: 30 %, modo de elución isocrático) produjo 63 mg del pico 1 (Etapa 13-P1) y 65 mg del pico 2 (Etapa 13-P2). Análisis quiral analítico (columna: Chiralpak IC-3, 50 x 4.6 mm, 3 µm; fase móvil: A para CO₂ y B para MeOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): Pico 1: tr: 1.33 min (>99 %); pico 2: 1.69 min.

Intermedio 13-P2: (R o S)-1-((R o S)-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)(ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona,
P2



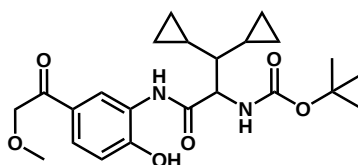
Se disolvió ((S)-5-((R o S)-ciclopropil((R o S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-carbamato de terc-butilo (Etapa 13-P2, 61 mg) en DCM (2 µl) y se añadió TMS-I (30 ml) con agitación. Después de 2 h, se añadió solución saturada de NaHCO₃ con mucho cuidado con agitación vigorosa. Después, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 49 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 491.2 [M+H]⁺; tr: 1.53 min (LC/MS-método A).

Intermedio 13-P1: (S)-1-((R o S)-2-((R o S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)(ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona, P1

El Intermedio 13-P1 se preparó de manera análoga al Intermedio 13-P2, usando el intermedio protegido con BOC respectivo de la Etapa 13-P1 (57 mg), para producir 47 mg. P1: LC/MS: m/z = 491.2 [M+H]⁺; tr: 1.52 min (LC/MS-método A).

Intermedio 14-P1, P2, P3, P4: Clorhidrato de (S)-1-((R o S)-1-(2-((R o S)-1-amino-2,2-dicloropropiletil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

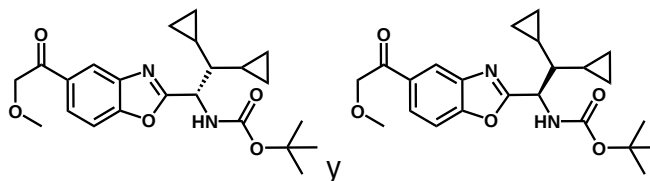
Etapa 1: (1,1-Diciclopropil-3-((2-hidroxi-5-(2-metoxiacetil)fenil)amino)-3-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo



A una solución de 1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietan-1-ona (10.15 g) en THF (110 ml), se le añadió CDI (6.66 g) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-diciclopropilpropanoico (11.18 g) en THF (440 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua (20 ml) a 0 °C y se concentró a presión reducida. Se añadió EA:DCM (500 ml, 9:1) al residuo y la fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml, 3 x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un

residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = de 1/0 a 1/1) para producir 7.9 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 433.2$ $[M+H]^+$; tr: 0.40 min (LC/MS-método C).

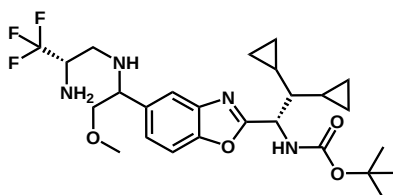
Etapa 2-A y B: (S)-(2,2-diciclopropil-1-(5-(2-metoxiacetil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de terc-butilo (A) y (R)-(2,2-diciclopropil-1-(5-(2-metoxiacetil)benzo[d] oxazol-2-il)etil)carbamato de terc-butilo (B)



A una solución de (1,1-diciclopropil-3-((2-hidroxi-5-(2-metoxiacetil)fenil)amino)-3-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (8.5 g) y PPh_3 (6.19 g) en THF (640 ml) se le añadió DIAD (4.77 g, 4.59 ml) en THF (5 ml) a 60 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el THF y para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = de 1/0 a 2/1) para producir 5.8 g de los enantiómeros. LC/MS: $m/z = 415.2$ $[M+H]^+$; tr: 0.44 min (LC/MS-método C).

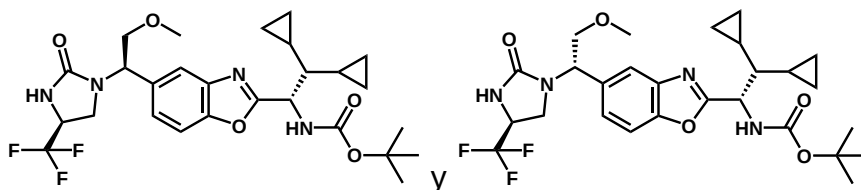
Los enantiómeros se separaron mediante SFC preparativa (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 μ m); fase móvil: $[CO_2/MeOH]$; % de B: 30 % - 30 %) para producir 2.61 g de A y 2.51 g de B. **A**: Análisis quiral analítico (columna: Chiralpak AD-3, 4.6 x 50 mm, 3 μ m; eluyentes: $CO_2/MeOH$ (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 1.38 min (>99 %). **B**: Análisis quiral analítico (columna: Chiralpak AD-3, 4.6 x 50 mm, 3 μ m; eluyentes: $CO_2/MeOH$ (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 1.83 min (>99 %).

Etapa 3-A: ((1S)-1-(5-(1-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)-2,2-diciclopropil)etil)carbamato de terc-butilo



A una solución de (S)-(2,2-diciclopropil-1-(5-(2-metoxiacetil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de terc-butilo (Etapa 2-A, 3.45 g) en i-PrOH (35 ml) se le añadieron TEA (3.48 ml) y (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (1.69 g, 2HCl). La mezcla se agitó a 60 °C durante 8 h. Después, la
 5 mezcla se concentró y el residuo se disolvió en MeOH (50 ml). Se añadió NaBH₃CN (1.57 g) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min, se añadió AcOH (4.76 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a 20 °C durante 50 min. Después, se añadieron DCM (100 ml) y agua (300 ml), y el pH se ajustó a 7~8 con NaHCO₃. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml, 2 x).
 10 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml, 3 x) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir 4.38 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 527.4 [M+H]⁺; tr: 0.37 min (LC/MS-método C).

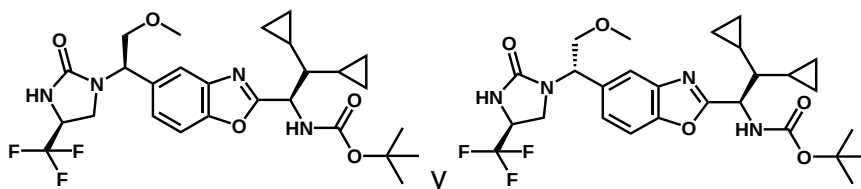
Etapa 4-P1 y P2: ((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de terc-
 15 butilo (P1) y ((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de terc-
butilo (P2)



A una solución de ((1S)-1-(5-(1-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)-2,2-diciclopropiletil)carbamato de terc-butilo
 25 (4.38 g) en THF (132 ml) se le añadió CDI (4.72 g) a 60 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, se añadió NaOH (2 M, 5 ml) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. Después, se calentó a 65 °C y se agitó a 65 °C durante 5~10 min. Después del enfriamiento, se concentró a presión reducida para eliminar THF y el residuo se diluyó con EA:DCM (200 ml, 10:1). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml, 2 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se
 30 concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = de 1/0 a 0/1) para producir 1.698 g de P1 y 1.827 g de P2. P1: Análisis quiral analítico (columna: Chiralcel OX-3, 4.6

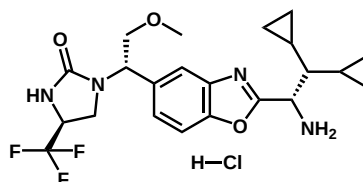
x 50 mm, 3 μ m; eluyentes: CO₂/MeOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 1.41 min (97.3 %). P2: Análisis quiral analítico (columna: Chiralcel OX-3, 4.6 x 50 mm, 3 μ m; eluyentes: CO₂/MeOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 1.28 min (99.7 %).

Etapas 4-P3 y P4: ((R)-2,2-diciclopropil-1-(5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de terc-butilo (P3) y ((R)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)carbamato de terc-butilo (P4)



De manera análoga a la Etapa 4-P1 y P2, comenzando con (R)-(2,2-diciclopropil-1-(5-(2-metoxiacetil)benzo[d] oxazol-2-il)etil)carbamato de terc-butilo (Etapa 2-B, 3.35 g) se prepararon 1.59 g de P3 y 1.65 g de P4. P3: Análisis quiral analítico (columna: Chiralcel OX-3, 4.6 x 50 mm, 3 μ m; eluyentes: CO₂/MeOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 1.45 min (99.9 %). P4: Análisis quiral analítico (columna: Chiralcel OX-3, 4.6 x 50 mm, 3 μ m; eluyentes: CO₂/MeOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 1.30 min (99.6 %).

Intermedio 14-P2: Clorhidrato de (S)-1-((S)-1-(2-((S)-1-amino-2,2-diciclopropiletil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona, P2



Se añadió una solución de HCl 4 N (3 ml en dioxano) a ((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)etil)carbamato de terc-butilo (Int.14, Etapa 4-P2,

350 mg) disuelto en dioxano (3 ml) con agitación. Después de 1 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua/ACN liofilizado durante la noche para producir 319 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 453.2 $[M+H]^+$; tr: 1.35 min (LC/MS-método A).

5

De manera análoga al Intermedio 14-P2 se prepararon:

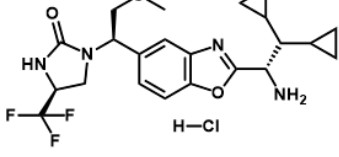
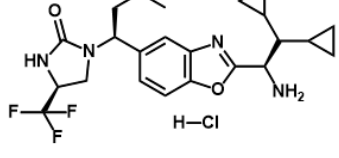
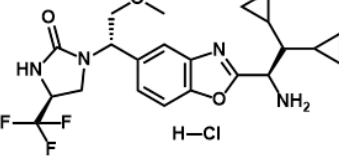
10

15

20

25

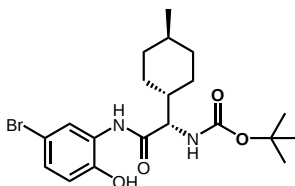
30

Material de partida	Estructura	LC/MS (método A) m/z ; TR; (rendimiento)	Nombre
Int. 14-P1		453.2 $[M+H]^+$; 1.40 min; (310 mg, 100 %)	Clorhidrato de (S)-1-((R)-1-(2-((S)-1-amino-2,2-diciclopropil-etil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona
Int. 14-P3		453.2 $[M+H]^+$; 1.38 min; (324 mg, 105 %)	Clorhidrato de (S)-1-((R)-1-(2-((R)-1-amino-2,2-diciclopropil-etil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona
Int. 14-P4		453.2 $[M+H]^+$; 1.36 min; (315 mg, 102 %)	Clorhidrato de (S)-1-((S)-1-(2-((R)-1-amino-2,2-diciclopropil-etil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-

				(trifluorometil)imidazolidin-2-ona
--	--	--	--	------------------------------------

Intermedio 15: (S)-1-((2-((S)-amino((1R,4S)-4-metilciclohexil)metil)-benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

5 Etapa 1: ((S)-2-((5-bromo-2-hidroxifenil)amino)-1-((1R,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo

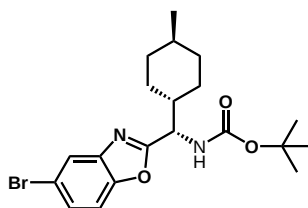


10

A una mezcla del compuesto ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-metilciclohexil)acético (CAS 1187224-06-1; 5.00 g), HOBt (2.49 g), EDCI (5.30 g) y DIPEA (9.63 ml) en DCM (100 ml) se le añadió 2-amino-4-bromofenol (3.46 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h antes de diluirse con DCM (150 ml). La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con HCl 1 M (100 ml), NaHCO₃ (100 ml, ac. sat.) y salmuera (130 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Fc (SiO₂, PE/EA = de 5/1 a 10/3) para producir 4.4 g de I-015-1 en forma de un sólido de color amarillo.

15

20 Etapa 2: ((S)-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-il))((1R,4S)-4-metilciclohexil)-metil)carbamato de terc-butilo

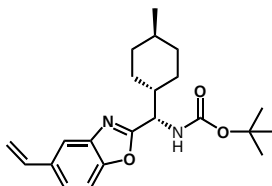


25

A una mezcla de la Etapa 1 (3.3 g) y PPh₃ (2.94 g) en THF (35 ml) se le añadió DIAD (2.27 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (120 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante FC (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 10/1) para proporcionar 2.8 g en forma de un sólido de color rosado.

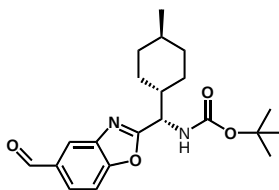
30

Etapa 3: ((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(5-vinilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



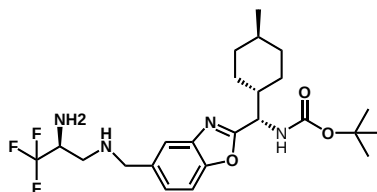
Una mezcla de la Etapa 2 (2.8 g), viniltrifluoroborato de potasio (1.06 g), Cs_2CO_3 (4.31 g) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (483.95 mg) en dioxano (45 ml) y agua (11 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con EA (80 ml) y se concentró a presión reducida a un residuo que se purificó mediante FC (SiO_2 , PE/EA = de 10/1 a 5/1) para proporcionar 2.51 g en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4: ((S)-((5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)-metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de la Etapa 3 (2.51 g) en una mezcla de dioxano (25 ml) y agua (25 ml) se le añadió $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (124.81 mg) y NaIO_4 (4.35 g) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con EA (50 ml), se filtró y se concentró a presión reducida a un residuo que se purificó mediante FC (SiO_2 , PE/EA = de 10/1 a 5/1) para proporcionar 2.5 g en forma de un sólido de color blanco.

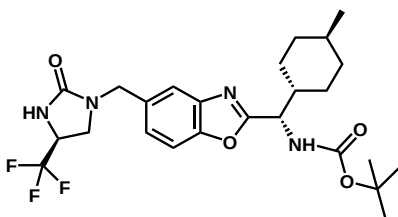
Etapa 5: ((S)-((5-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)benzo-[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de la Etapa 4 (2.3 g) y (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina; clorhidrato (1.24 g) en i-PrOH (23 ml) se le añadió TEA (2.23 ml) a

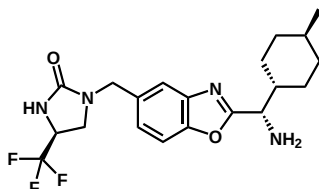
75 °C y se agitó durante 2 h, después se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío y se disolvió en MeOH (23 ml), se añadió NaBH₃CN (2.17 g) en porciones con desprendimiento de gas. La suspensión se agitó durante 5 min, después se añadió AcOH (2.55 ml) y la reacción se agitó durante 25 min a 40 °C antes de que la mezcla de reacción se concentrara a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (40 ml) y se agitó rápidamente con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) a 25 °C durante 1 h. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2.99 g en forma de un aceite de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS: m/z = 485.3 [M+H]⁺; tr: 0.51 min (LC/MS-método C).

Etapas 5 y 6: ((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de la Etapa 5 (2.99 g) en THF (30 ml) se le añadió CDI (2.20 g) y la mezcla se calentó a 60 °C y durante 1 h. Se añadió NaOH 5M (7 ml, ac) y la mezcla se agitó durante 2 min antes de diluirse con H₂O (100 ml) y extraerse tres veces con EA (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante FC (SiO₂, PE/EA = de 1/1 a 2/3) para proporcionar 1.28 g de sólido de color amarillo que se purificó adicionalmente mediante SFC (Daicel chiralpak AS (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO₂EtOH (NH₃H₂O al 0.1 %)]; % de B: 40 %, modo de elución isocrático) para proporcionar 961 mg en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS: m/z = 511.3 [M+H]⁺; tr: 2.72 min (LC/MS-método A).

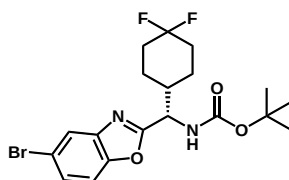
Intermedio 15: (S)-1-((2-((S)-amino((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



Se disolvieron 103 mg de la Etapa 6 en 15 ml de DCM y se añadieron 207 mg de TsOH. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en 5 ml de solución de NaOH 0.2 M (ac) y se extrajo con DCM (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 40 mg que se usaron sin purificación adicional. LC/MS: m/z = 411.2 [M+H]⁺; tr: 1.05 min (LC/MS-método B).

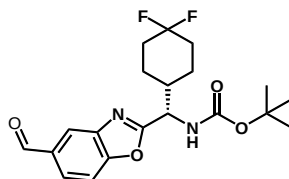
Intermedio 16: N-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)(ciclopropil)metil)-4,4,4-trifluorobutanamida – diastereómero 1

Etapa 1: (S)-((5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-carbamato de terc-butilo



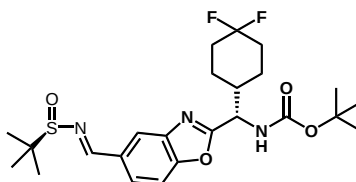
Se preparó (S)-((5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-carbamato de terc-butilo usando el procedimiento descrito para (S)-((5-bromo-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (Intermedio 13, Etapa 2). LC/MS: m/z = 390.9 [M-56+H]⁺; tr: 0.54 min (LC/MS-método C).

Etapa 2: (S)-((4,4-difluorociclohexil)(5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)-carbamato de terc-butilo



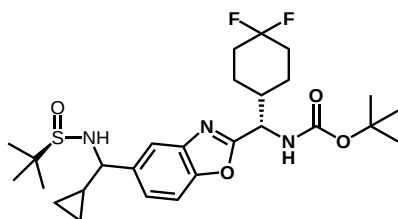
A una solución de la Etapa 1 (4.8 g) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota i-PrMgCl (2 M, 8.08 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó 5 min antes de enfriar a -45 °C. Se añadió el n-BuLi (2.5 M, 8.62 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. Después, se añadió una solución de 4-formilmorfolina (3.24 ml) en THF (40 ml) gota a gota a 0 °C. Y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min antes de filtrarse y diluirse con agua (80 ml) y se extrajo tres veces con EA (80 ml) cada vez. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FC (SiO₂, PE/EA = de 10/1 a 5/1) para proporcionar 2.4 g en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS: m/z = 339.5 [M-56+H]⁺; tr: 0.51 min (LC/MS-método C).

Etapa 3: ((S)-(5-((E)-(((R)-terc-butilsulfinil)imino)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



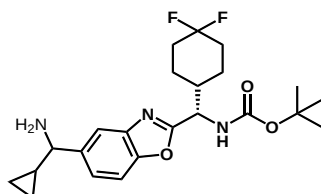
A una solución de la Etapa 2 (2.8 g) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (946.47 mg) en DCM (35 ml), se le añadió pirrolidina (0.118 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 60 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante FC (SiO₂, PE/EA = de 10/1 a 4/1) para proporcionar 3.1 g en forma de un sólido incoloro. LC/MS: m/z = 442.5 [M-56+H]⁺; tr: 0.56 min (LC/MS-método C).

Etapa 4: ((1S)-5-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)(ciclopropil)metil)benzo-[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



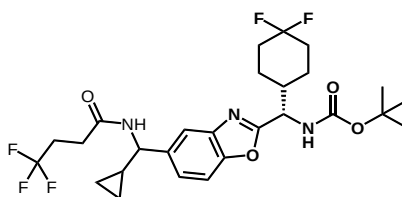
A una solución de la Etapa 3 (3.1 g) en THF (31 ml) se le añadió bromo(ciclopropilo)magnesio (0.5 M, 31.15 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución saturada de NH₄Cl (30 ml, ac.), y la mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FC (SiO₂, PE/EA = de 10/1 a 3/1) para proporcionar 2.9 g en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS: m/z = 484.6 [M-56+H]⁺; tr: 0.54 min (LC/MS-método C).

Etapa 5: ((1S)-5-(amino(ciclopropil)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



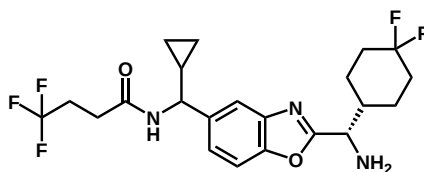
A una solución de la Etapa 4 (2.80 g) en EtOH (28 ml) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 2.59 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h antes de concentrarse a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo (2.5 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 6: pico 1 y 2: ((1S)-5-(ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamido)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



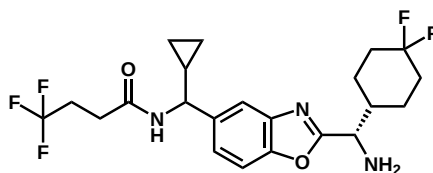
A una solución de la Etapa 5 (2.40 g) y ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (822.11 mg) en DCM (24 ml) se le añadieron HOBt (893.55 mg), EDCI (1.27 g) y DIPEA (3.36 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FC (SiO₂, PE/EA = de 10/1 a 3/1) para proporcionar 1.3 g de sólido incoloro que se purificó mediante SFC (columna: REGIS(S,S)WHELK-O1 (250 mm x 25 mm, 10 µm); fase móvil: [NH₃H₂O al 0.1 % ETOH]; % de B: 35 %-35 %. Pico 1: 139 mg de sólido incoloro. LC/MS: m/z = 504.5 [M-56+H]⁺; tr: 0.54 min (LC/MS-método C). Pico 2: 540 mg de sólido incoloro. LC/MS: m/z = 504.6 [M-56+H]⁺; tr: 0.53 min (LC/MS-método C)

Intermedio 16: N-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)(ciclopropil)metil)-4,4,4-trifluorobutanamida – diastereómero 1



Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 15, se desprotegieron 130 mg de Int. 16, Etapa 6 (pico 1) para proporcionar 100 mg del Intermedio 16. LC/MS: m/z = 460.2 [M+H]⁺; tr: 1.14 min (LC/MS-método B).

Intermedio 17: N-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)(ciclopropil)metil)-4,4,4-trifluorobutanamida – diastereómero 2

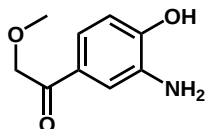


Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 15, se desprotegieron 530 mg de Int. 16, Etapa 6 (pico 2) para proporcionar 185 mg del Intermedio 17. LC/MS: m/z = 460.2 [M+H]⁺; tr: 1.12 min (LC/MS-método B).

Intermedio 18: ((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(4,4,4-trifluorobutanamido)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo pico 1 +2

Etapas 1: 1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietan-1-ona

5

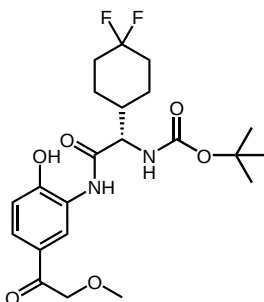


10

A 20 g de 1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietan-1-ona (Int. 11, Etapa 2) en MeOH (300 ml) se le añadieron 40 g de Pd/C (10 %) y la mezcla se purgó con gas hidrógeno antes de que la mezcla se agitate a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de 12 h, la mezcla se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (17 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional.

Etapas 2: (S)-(1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-(2-metoxiacetil)-fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo

15

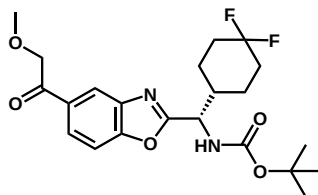


20

A una solución de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexil)-acético (970 mg) en DMF (10 ml) se le añadieron EDCI (760.7 mg), DIPEA (0.86 ml), DMAP (8.1 mg) y HOBt (536.2 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min antes de la adición de 1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietan-1-ona (Etapa 1, 779 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h antes de diluirse con agua (30 ml) y se extrajo con EA (15 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó un residuo que se purificó mediante FC (SiO₂, PE/EA = de 10/1 a 1/1) para proporcionar un sólido de color amarillo (1.0 g). LC/MS: m/z = 401.2 [M-56+H]⁺; tr: 0.43 min (LC/MS-método C).

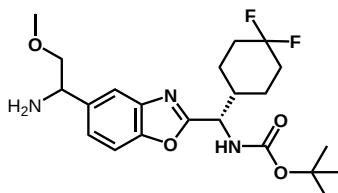
30

Etapa 3: (S)-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxiacetil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



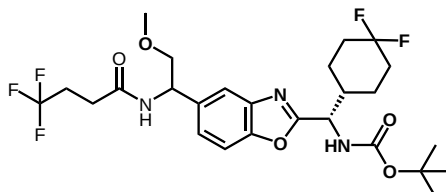
A una solución de (S)-((1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-(2-metoxiacetil)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (Etapa 2, 6 x lotes paralelos de 200 mg) y trifenilfosfina (172.38 mg) en THF (10 ml) se le añadió DIAD (102 µl) en THF (1 ml) a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h antes de enfriarse, los lotes se combinaron y diluyeron con agua (150 ml) y se extrajeron con EA (50 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FC (SiO₂, PE/EA = de 10/1a 3/1) para proporcionar el producto (1.1 g) en forma de un sólido incoloro. LC/MS: m/z = 383.2 [M-56+H]⁺; tr: 0.47 min (LC/MS-método C).

Etapa 4: ((1S)-5-(1-amino-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



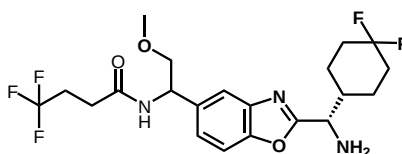
A una solución de (S)-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxiacetil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (Etapa 3, 1.1 g) en MeOH (12 ml), se le añadieron NH₄OAc (1.93 g) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 6 h antes de la adición de NaBH₃CN (236.48 mg). Después de agitar a 40 °C durante 12 h adicionales, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (30 ml, ac) y se extrajo con EA (30 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto (1.1 g) en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS: m/z = 440.4 [M+H]⁺; tr: 0.36 min (LC/MS-método C).

Intermedio 18: ((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(4,4,4-trifluorobutanamido)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo P1 + P2



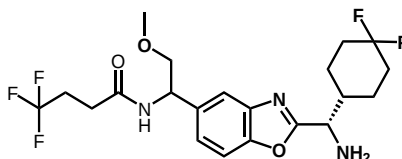
A una solución del compuesto ((1S)-(5-(1-amino-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (Etapa 4, 360 mg) en DCM (5 ml) se le añadieron DIPEA (0.50 ml), HOBt (132.82 mg), EDCI (188.43 mg) y ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (174.57 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (90 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 250 x 50 mm x 15 µm; fase móvil: [agua (FA al 0.1 %)-ACN]; gradiente: 40-70 % de B durante 25 min) para proporcionar (1.0 g) en forma de un sólido de color amarillo. Esto se purificó adicionalmente mediante SFC quiral (columna: REGIS (S,S) WHELK-O1 (250 mm x 25 mm, 10 µm); fase móvil: [CO₂-EtOH (NH₃H₂O al 0.1 %)]; % de B: 30 %, modo de elución isocrático) para proporcionar el pico 1 y el pico 2. Intermedio 18 pico 1 (220 mg de sólido incoloro): LC/MS: m/z = 508.2 [M-56+H]⁺; tr: 0.49 min (LC/MS-método C). Intermedio 18 pico 2 (210 mg de sólido incoloro): LC/MS: m/z = 508.2 [M-56+H]⁺; tr: 0.50 min (LC/MS-método C).

Intermedio 19: N-(1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4,4,4-trifluorobutanamida – diastereómero 1



Seguendo el procedimiento descrito para el Intermedio 15, el Intermedio 18 pico 1 (45 mg) se desprotegió para proporcionar 37 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 464.2 [M+H]⁺; tr: 0.99 min (LC/MS-método B).

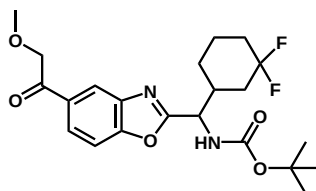
Intermedio 20: **N-(1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4,4,4-trifluorobutanamida – diastereómero 2**



Seguendo el procedimiento descrito para el Intermedio 15, el Intermedio 18 pico 2 (45 mg) se desprotegió para proporcionar 37 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 464.1 [M+H]⁺; tr: 1.0 min (LC/MS-método B).

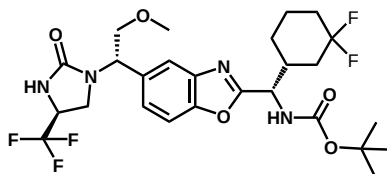
Intermedio 21: **(4S)-1-(1-(2-((S)-amino((S)-3,3-difluorociclohexil)metil)-benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona**

Etapas 1: ((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(5-(2-metoxiacetil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



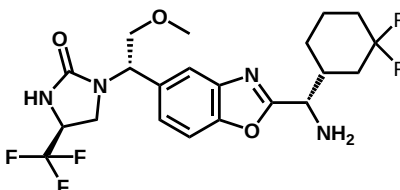
Se preparó ((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(5-(2-metoxiacarbonil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo mediante el procedimiento descrito para el Intermedio 18 Etapa 3 usando ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(3,3-difluorociclohexil)acético (que puede prepararse como se describe en el documento WO2020/127685) y los diastereómeros se separaron mediante SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x 30 mm, 10 μm); fase móvil: [CO₂-i-PrOH (NH₃H₂O al 0.1 %)]; % de B: 20 %, modo de elución isocrático) para producir 4 picos. Pico 1 (320 mg): LC/MS: m/z = 383.2 [M-56+H]⁺; tr: 0.48 min (LC/MS-método C). Pico 2 (820 mg): LC/MS: m/z = 383.2 [M-56+H]⁺; tr: 0.46 min (LC/MS-método C). Pico 3 (520 mg): LC/MS: m/z = 383.2 [M-56+H]⁺; tr: 0.50 min (LC/MS-método C). Pico 4 (1.4 g): LC/MS: m/z = 383.2 [M-56+H]⁺; tr: 0.51 min (LC/MS-método C).

Etapa 2: ((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 11 etapa 3 y el Intermedio 11 etapa 4, usando el pico 4 de la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de dos diastereómeros que se separaron mediante SFC quiral. Etapa 2 pico 1 (200 mg): LC/MS: $m/z = 577.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.43 min (LC/MS-método A). Etapa 2 pico 2 (200 mg): LC/MS: $m/z = 577.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.40 min (LC/MS-método A).

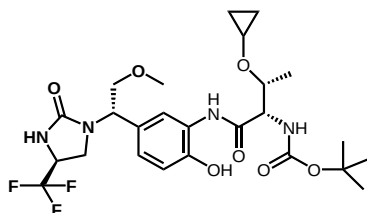
Intermedio 21: (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino((S)-3,3-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



El pico 2 de la Etapa 2 (190 mg) se disolvió en dioxano (2.0 ml) y se añadió una solución de HCl-dioxano 4 N (0.82 ml). La mezcla se agitó durante 4 h y se añadió MTB (5.0 ml) y la mezcla se dejó precipitar durante 10 min. Después, el disolvente se decantó y el residuo se secó mediante evaporación rotatoria para proporcionar el Intermedio 21 (125 mg) en forma de un sólido incoloro. LC/MS: $m/z = 477.1$ $[M+H]^+$; tr: 1.28 min (LC/MS-método A).

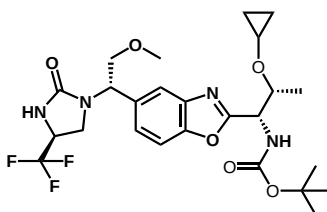
Intermedio 22: (S)-1-((S)-1-(2-((1S,2R)-1-amino-2-ciclopropoxipropil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

Etapa 1: ((2S,3R)-3-ciclopropoxi-1-((2-hidroxi-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo



A una solución de (S)-1-((S)-1-(3-Amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (P2) (Intermedio 11 Etapa 4-P2; 1.2 g) y N-(terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treonina (CAS 2892293-76-2; 975 mg) en piridina (15 ml) se le añadió EDCI (2.16 g), y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas antes de la adición de agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EA (20 ml × 3), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml × 2) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep. (Condición FA; columna: Phenomenex luna C18 (250 x 70 mm, 10 µm); fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 33-63 % de B durante 15 min) y cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1) para proporcionar el producto (1.0 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS: m/z = 561.1 [M+H]⁺; tr: 0.46 min (LC/MS-método C).

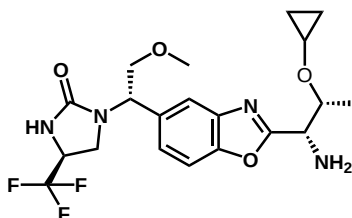
Etapa 2: ((1S,2R)-2-ciclopropoxi-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)carbamato de terc-butilo



A una solución del compuesto Etapa 1 (900 mg) en THF (9 ml) se le añadió PPh₃ (1.26 g) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 10 min antes de añadir una solución de DEAD (335 mg) en THF (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno a

75 °C. La mezcla se agitó a 75 °C durante 5 horas antes de enfriarse a TA. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EA (20 ml × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml × 2) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC prep (condiciones de FA; columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua(FA al 0.225 %)-ACN]; gradiente: 46-76 % de B durante 10 min). Esto proporcionó el producto (540 mg) en forma de un sólido incoloro. LC/MS: m/z = 543.0 [M+H]⁺; tr: 0.51 min (LC/MS-método C).

Intermedio 22: (S)-1-((S)-1-(2-((1S,2R)-1-amino-2-ciclopropoxipropil)benzo-[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



A una solución del compuesto Etapa 2 (274 mg) en 25 ml de DCM se le añadió TMSI (0.13 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de añadir solución saturada de NaHCO₃ (20 ml). La mezcla se agitó durante 10 min antes de extraerse con DCM (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se usó directamente sin purificación adicional. LC/MS: m/z = 443.4 [M+H]⁺; tr: 0.90 min (LC/MS-método A).

Intermedio 23: (4S)-1-((1S)-1-(2-(amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo-[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

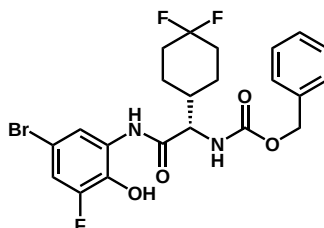
Etapa 1: 2-Amino-4-bromo-6-fluorofenol



A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenol (21 g) en EtOH (210 ml) y H₂O (52,5 ml) se le añadieron Fe (24.85 g) y AlCl₃ (59.33 g) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (200 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y

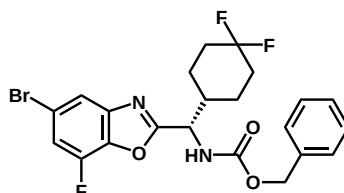
se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 100/1 a 30/1) para producir 12.5 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 206.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.22 min (LC/MS-método C).

5 Etapa 2: (S)-(2-((5-bromo-3-fluoro-2-hidroxifenil)amino)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo



10 A una solución de 2-amino-4-bromo-6-fluorofenol (3 g) y ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (4.77 g) en DCM (30 ml) se le añadieron EDCI (5.58 g), HOBT (3.94 g) y DIPEA (5.65 g) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (15 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC-prep (columna: Daisogel SP ODS RPS 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 40-70 % de B durante 12 min) para producir 3 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 515.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.50 min (LC/MS-método C).

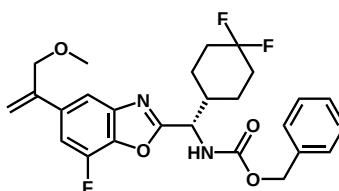
20 Etapa 3: (S)-((5-bromo-7-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-carbamato de bencilo



25 A una solución de (S)-2-((5-bromo-3-fluoro-2-hidroxifenil)amino)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (2.8 g) y PPh_3 (2.14 g) en THF (28 ml) se le añadió DIAD (1.32 g) en atmósfera de N_2 a 80 °C. La mezcla se agitó a reflujo (80 °C) durante 1 h. Después, la mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (15 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se

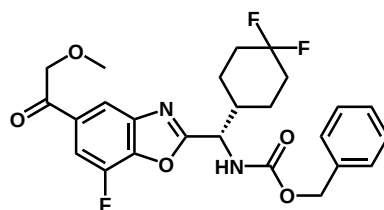
lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 100/1 a 4/1) para producir 2.9 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 497.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.53 min (LC/MS-método C).

Etapa 4: (S)-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-(3-metoxiprop-1-en-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



A una solución de (S)-((5-bromo-7-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil) metil)carbamato de bencilo (2.70 g) y 2-[1-(metoximetil)vinilo]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3.23 g, Int. 12, Etapa 1) en dioxano (25 ml) y H_2O (5 ml) se le añadieron RuPhos Pd G3 (454 mg) y K_3PO_4 (4.61 g) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (15 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 50/1 a 5/1) para producir 1.13 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 489.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.53 min (LC/MS-método C).

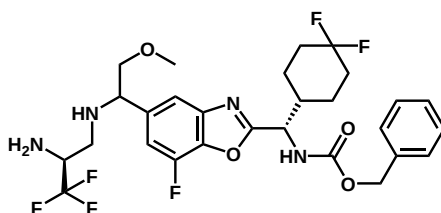
Etapa 5: (S)-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-(2-metoxiacetil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



A una solución de (S)-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-(3-metoxiprop-1-en-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (1 g) en dioxano (5 ml) y H_2O (5 ml) se le añadieron NaIO_4 (2.19 g) y $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (151 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo

con EA (15 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 30/1 a 4/1) para producir 650 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 491.1 [M+H]⁺; tr: 0.49 min (LC/MS-método C).

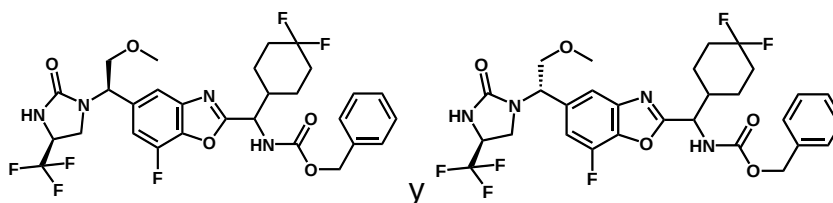
Etapa 6: ((1S)-5-(1-(((S)-2-Amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)-2-metoxi-etil)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo



A una solución de (S)-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-(2-metoxiacetil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (310 mg) y (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (165 mg) en i-PrOH (3 ml) se le añadió TEA (351 µl) a 85 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h, después se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío y se volvió a disolver en MeOH (3 ml). Se añadió NaBH₃CN (222 mg) en porciones, con desprendimiento de gas. La suspensión se agitó durante 5 min y después se añadió AcOH (260 µl). La reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 25 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM (20 ml) y se agitó rápidamente con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) a 25 °C durante 1 h. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir 600 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS: m/z = 603.2 [M+H]⁺; tr: 0.41 min (LC/MS-método C).

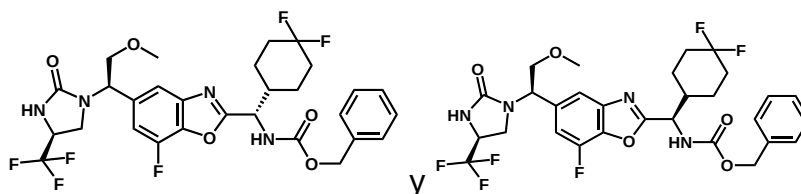
Etapa 7-P1 y -P2: ((4,4-Difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-carbamato de bencilo (P1) y ((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-

(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (P2)



A una solución de ((1S)-(5-(1-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)-2-metoxietil)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (550 mg) en THF (6 ml) se añadió CDI (740 mg), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (15 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 3/1 a 1/1) para producir 130 mg de P1 y 150 mg de P2. El análisis quiral de ambos isómeros mostró impurezas significativas de la racemización parcial del centro quiral de la parte del aminoácido difluorociclohexilo en una etapa anterior que requirió purificación adicional.

Etapas 8-P1 y -P2: ((S)-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-carbamato de bencilo (P1) y ((R)-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (P2)

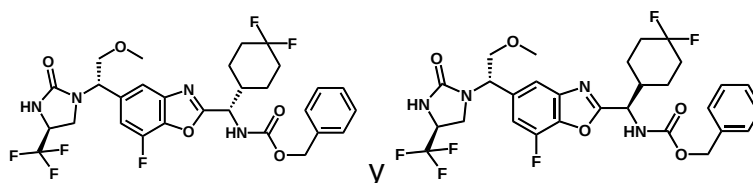


Se separó ((S)-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (Etapas 7-P1, 130 mg) mediante SFC preparativa (columna: Daicel Chiralpak IG (250 mm x 30 mm, 10 μm); fase móvil: [CO₂-i-PrOH]; % de B: 40 %, modo de elución isocrático) para producir 71 mg de ((S)-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-

(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-carbamato de bencilo (P1) y 38 mg de ((R)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (P2).

5 P1: Análisis quiral analítico (columna: Chiralpak IG-3, 4.6 x 50 mm, 3 µm; eluyentes: CO₂/IPA (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 1.96 min (>99 %). P2: Análisis quiral analítico (columna: Chiralpak IG-3, 4.6 x 50 mm, 3 µm; eluyentes: CO₂/IPA (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 2.23 min (>99 %).

10 Etapas 9-P1 y -P2: ((S)-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-carbamato de bencilo (P1) y ((R)-((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (P2)

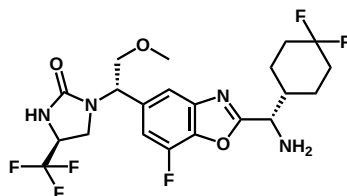


20 Se separó ((4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (Etapas 7-P2, 150 mg) mediante SFC preparativa (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO₂-EtOH]; % de B: 30 %, modo de elución isocrático) para producir 90 mg de ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-carbamato de bencilo (P1) y 46 mg de ((R)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (P2).

30 P1: Análisis quiral analítico (columna: Chiralpak AD-3, 4.6 x 50 mm, 3 µm; eluyentes: CO₂/EtOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 1.54 min (>99 %). P2: Análisis quiral analítico (columna: columna: Chiralpak AD-3, 4.6 x 50 mm, 3 µm;

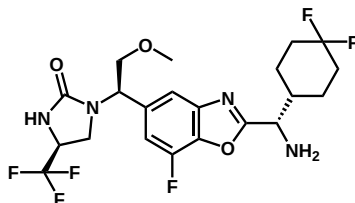
eluyentes: CO₂/EtOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 5 al 40 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): tr: 1.74 min (>99 %).

Intermedio 23: (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



Se disolvió ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (Etapa 9-P1, 40 mg) en isopropanol (2 ml) y se añadió Pd/C (3 mg, 10 %). El matraz se purgó con H₂, y se continuó agitando durante 1.5 h en una atmósfera de H₂. El catalizador se separó por filtración, se lavó con isopropanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 31 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 495.2 [M+H]⁺; tr: 1.45 min (LC/MS-método A).

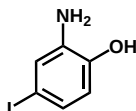
Intermedio 24: (S)-1-((R)-1-(2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



Se trató ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (Int. 23, Etapa 8-P1, 40 mg) como se describe en el Int. 23 para producir 32 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 495.2 [M+H]⁺; tr: 1.52 min (LC/MS-método A).

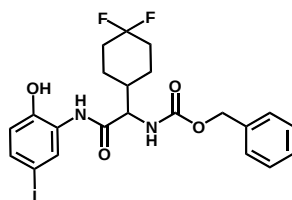
Intermedio 25: (S)-1-((R)-2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-benzo[d]oxazol-5-il)(oxetan-3-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

Etapa 1: 2-Amino-4-yodo-fenol



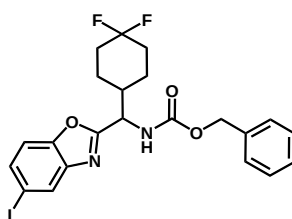
El compuesto del título se sintetizó mediante química de flujo. Solución A: 4-yodo-2-nitro-fenol (22.4 g) y 4-(4-piridil)piridina (0.005 eq) en DMF (200 ml); solución B: $B_2(OH)_4$ (4 eq) en DMF (400 ml); la solución A se bombeó mediante la Bomba A (4 ml/min) al reactor de flujo 1 (DO = 3.2 mm; DI 1.7 mm; bobina de PFA (1/8", 60 ml, 35 °C); la solución 2 se bombeó mediante la Bomba B (8 ml/min) al reactor de flujo 1; la Bomba 1 y la Bomba 2 se iniciaron al mismo tiempo. La mezcla de reacción se recogió después de correr 5 min. Se obtuvieron 22.5 g (en bruto) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.26 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 6.65 (dd, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 4.83 - 4.64 (m, 2 H).

Etapa 2: (1-(4,4-Difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-yodofenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo



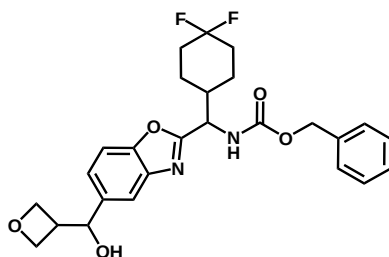
A una solución de ácido 2-amino-4-yodo-fenol (12 g) y 2-((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (16.71 g) en DCM (120 ml) se le añadieron EDCI (14.68 g) y DMAP (9.36 g). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (150 ml) y se extrajo con DCM (100 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g; gradiente EA/PE del 0-10 %; 100 ml/min) para producir 10.3 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 545.0 $[M+H]^+$; tr: 0.49 min (LC/MS-método C).

Etapa 3: ((4,4-Difluorociclohexil)(5-yodobenzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



A una solución de (1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-yodofenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (9 g) y PPh_3 (5.98 g) en THF (90 ml) se le añadió DEAD (3.32 ml) a 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EA (100 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g; PE/EA = de 1/0 a 92/8, flujo de 100 ml/min) para producir 4.4 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 527.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.48 min (LC/MS-método C).

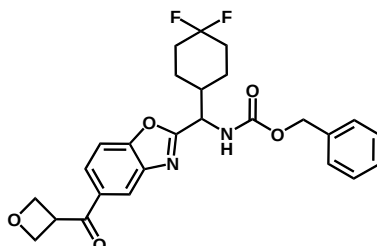
Etapas 4: ((4,4-Difluorociclohexil)(5-(hidroxi(oxetan-3-il)metil)bencilo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



A una solución de ((4,4-difluorociclohexil)(5-yodobenzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (4 g) en THF (40 ml) se le añadió NaH (912 mg, 60 % de pureza) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Después, se añadió $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.3 M, 14.62 ml) gota a gota a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadir oxetano-3-carbaldehído (1.64 g). Después de agitar a 25 °C durante 12 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) a 0 °C y después se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml, 3 x), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 5/1 a 3/1) para producir 2.7 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 487.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.53 min (LC/MS-método D).

Etapa 5: ((4,4-Difluorociclohexil)(5-(oxetan-3-carbonil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo

5



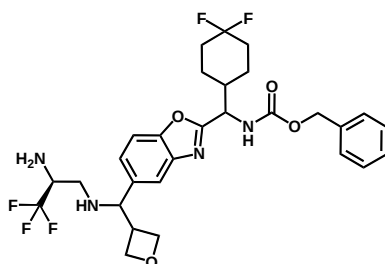
10

A la solución de ((4,4-difluorociclohexil)(5-(hidroxi(oxetan-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (2.7 g) en DCM (25 ml) se le añadió DMP (5.88 g) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1.5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente del 0 al 35 % de EA en PE, flujo 80 ml/min) para producir 2.2 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 485.2 [M+H]⁺; tr: 0.57 min (LC/MS-método D).

15

Etapa 6: ((5-(((S)-2-Amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)(oxetan-3-il)metil)benzo[d]-oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo

20



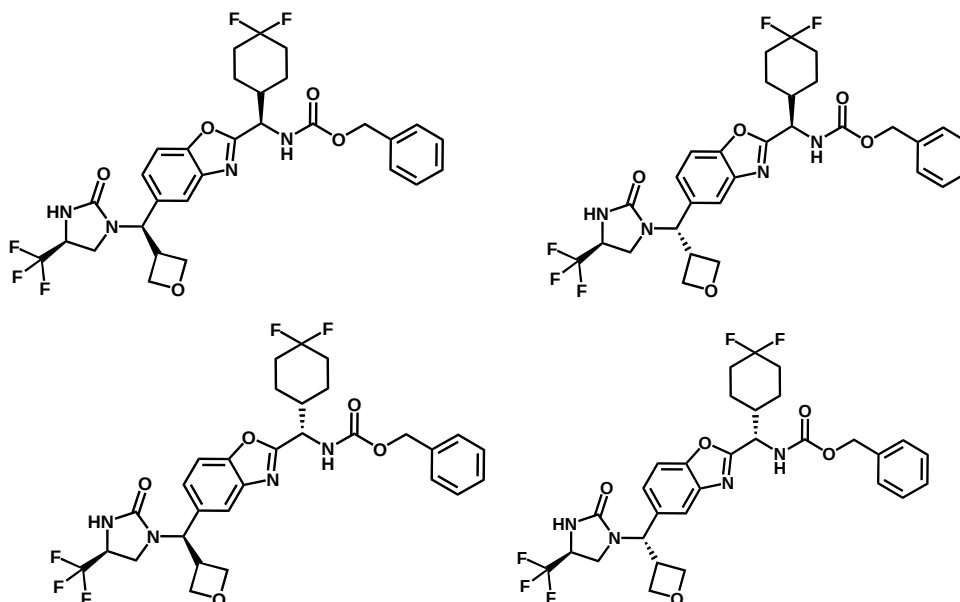
25

A una solución de ((4,4-difluorociclohexil)(5-(oxetan-3-carbonil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (700 mg), diclorhidrato de (S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (2.65 g) en i-PrOH (7 ml) se le añadió TEA (1.45 ml) en una porción a 80 °C y la mezcla se agitó durante 12 h. Después de enfriar se añadieron NaBH₃CN (508 mg) y AcOH (596 µl) y la mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 2 h. Después la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM (50 ml) y se agitó rápidamente con NaHCO₃

30

acuoso saturado (30 ml) a 25 °C durante 1 h. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente: DCM/MeOH 10/1, flujo 80 ml/min) para producir 700 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 597.3 [M+H]⁺; tr: 0.56 min (LC/MS-método D).

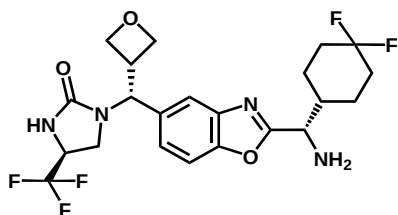
Etapa 7-P1, -P2, -P3 y -P4: ((4,4-Difluorociclohexil)(5-(oxetan-3-il((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



A una solución de ((5-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)(oxetan-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (1.2 g) en THF (10 ml) se le añadió CDI (1.47 g). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA (30 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep (columna: Waters XBridge C18, 150 x 50 mm; 10 µm; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; gradiente: 38-68 % de ACN durante 10 min, flujo 100 ml/min) para producir 600 mg de una mezcla de cuatro diastereómeros. Una

parte de esta mezcla (310 mg) se separó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OX, 250 x 30 mm, 10 μ m; fase móvil: [A: CO₂/B: EtOH (NH₃ al 0.1 % en H₂O)]; B: 35 %, modo de elución isocrático; 120 ml/min) para producir 120 mg (P-a) y 140 mg (P-b) que consisten cada uno de una mezcla de dos diastereómeros. Después de preparar más de P-a (total de 320 mg) y P-b (total de 315 mg), estas mezclas se separaron adicionalmente mediante dos SFC preparativas adicionales (columna: REGIS(S,S)WHELK-O1 (250 x 25 mm, 10 μ m); fase móvil: [A: CO₂; B: i-PrOH (NH₃ al 0.1 % en H₂O)]; B: 45 %, modo de elución isocrático, flujo 120 ml/min) y caracterizado mediante un método de SFC analítica (Kromasil (S,S) WHELK-O1 (50 x 4.6 mm, 3.5 μ m); fase móvil: [A: CO₂; B: i-PrOH (DEA al 0.05 %)]); B: 40 %, modo de elución isocrático, flujo: 3 ml/min, 35 °C). P-a produjo: P1 (tr: 11.79 min): 130 mg; y P4 (tr: 15.41 min): 160 mg. P-b produjo: P2 (tr: 12.12 min): 130 mg; y P3 (tr: 13.85 min): 180 mg. P3 se asignó provisionalmente como ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-oxetan-3-il((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo.

Intermedio 25: (S)-1-((R)-(2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)(oxetan-3-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona*

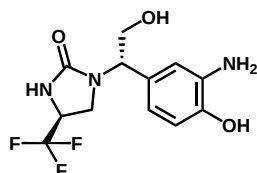


Se disolvió N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[5-[(R)-oxetan-3-il-[(4S)-2-oxo-4-(trifluoro-metil)imidazolidin-1-il]metil]-1,3-benzoxazol-2-il]metil]carbamato de bencilo (Etapa 7-P3, 40 mg) en isopropanol (2 ml) y se añadió Pd/C (3 mg, 10 %). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando durante 3 h en una atmósfera de H₂. El catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 29 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 489.1 [M+H]⁺; tr: 1.23 min (LC/MS-método A).

*asignación provisional de estereoquímica

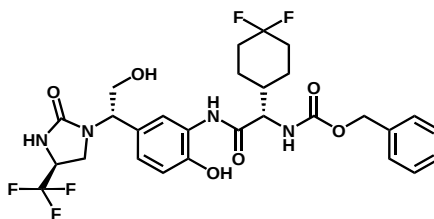
Intermedio 26: (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-benzo[d]oxazol-5-il)-2-cloroetil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

Etapla 1: (S)-1-((S)-1-(3-Amino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietyl)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



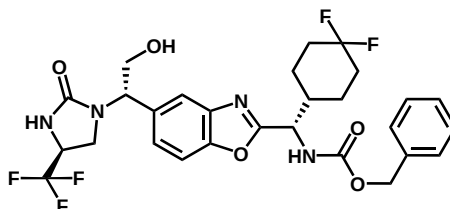
A una solución de (S)-1-((S)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (Int. 11, Etapa 4-P2, 2 g), NaI (1.88 g) y 15-corona-5 (1.49 ml) en DCM (40 ml) se le añadió BBr₃ (2 M en DCM, 18.79 ml) gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con NH₃/MeOH (7 M, 20 ml) a 0 °C y se concentró a presión reducida para producir 1.8 g del compuesto del título.

Etapla 2: Bencil ((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-((S)-2-hidroxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etyl)fenil)amino)-2-oxoetilo)



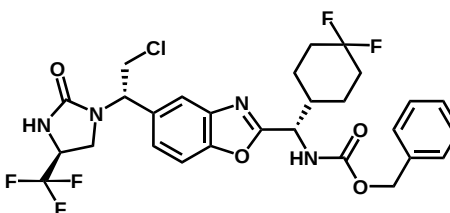
A una solución de (S)-1-((S)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietyl)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (1.8 g, 5.90 mmol, 1 eq) y ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (1.93 g) en DMF (30 ml) se le añadió EDCI (1.70 g) y piridina (1.90 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 100/1 a 0/1) para producir 1.1 g del compuesto del título.

Etap 3: ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-hidroxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



A una solución de ((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-((S)-2-hidroxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (900 mg) y PPh_3 (576 mg) en THF (10 ml) se le añadió DIAD (533 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 100/1 a 1/1) para proporcionar un rendimiento de 380 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 597.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.93 min (LC/MS-método F).

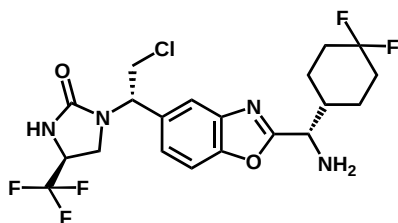
Etap 4: ((S)-(5-((S)-2-Cloro-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo



A una solución de ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-hidroxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (200 mg) en DMF (5 ml) se le añadieron imidazol (91 mg) y TBDMS-Cl (303 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep (columna:

Phenomenex luna C18 150 x 25 mm; 10 µm; fase móvil: [A: agua (FA al 0.225 %); B: ACN]; gradiente: 52-62 % de B durante 10 min, caudal: 25 ml/min) seguido de una separación adicional mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: A: CO₂, B: EtOH; B: 35 %, modo de elución isocrático; caudal: 65 ml/min) para producir 40 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 615.2 [M+H]⁺; tr: 0.96 min (LC/MS-método F). SFC analítica (Chiralpak IC-3 (50 x 4.6 mm, 3 µm); fase móvil: [A: CO₂; B: EtOH (DEA al 0.05 %)]; B: 5-40 %, flujo: 3 ml/min, 35 °C): tr: 1.65 min.

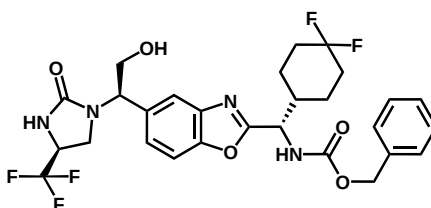
Intermedio 26: (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-benzo[d]oxazol-5-il)-2-cloroetil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



Se disolvió ((S)-5-((S)-2-cloro-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (Etapa 4, 27 mg) en isopropanol (1.5 ml) y se añadió Pd/C (2, 10 %). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando a 40 °C durante 2 h en una atmósfera de H₂. El catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 22 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 481.1 [M+H]⁺; tr: 1.36 min (LC/MS-método A).

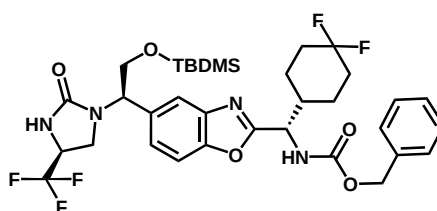
Intermedio 27: **(S)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona**

Etapa 1: ((S)-4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-2-hidroxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



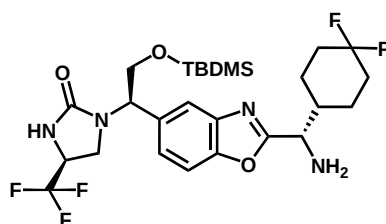
Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de Int. 26, Etapa 3 pero comenzando con (S)-1-((R)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (Int. 11, Etapa 4-P1, 2 g) se obtuvieron 600 mg del compuesto del título.

Etapa 2: ((S)-5-((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo



A una solución de ((S)-4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-2-hidroxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (600 mg) en DMF (10 ml) se le añadieron imidazol (191 mg) y TBDMSCl (318 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep (Waters Xbridge, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM), B: ACN]; gradiente: 74-94 % de B durante 8 min, flujo de 25 ml/min) para producir 196 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 711.5 [M+H]⁺; tr: 1.12 min (LC/MS-método F). SFC analítica (Chiralpak AS-3 (50 x 4.6 mm, 3 µm); fase móvil: [A: CO₂; B: EtOH (DEA al 0.05 %)]; B: 30 %, flujo: 3 ml/min, 35 °C): tr: 0.96 min.

Intermedio 27: (S)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

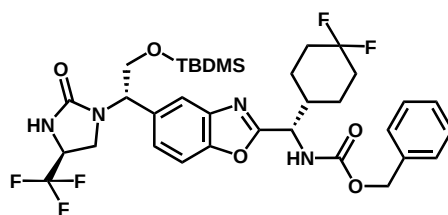


Se disolvió ((S)-5-((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((S)-2-oxo-4-(trifluoro-metil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-

difluorociclohexil)metil)-carbamato de bencilo (75 mg) en dioxano (3 ml) y se añadió Pd/C (6 mg, 10 %). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando a 50 °C durante 1 h en una atmósfera de H₂. Después, la mezcla se diluyó con metanol, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la

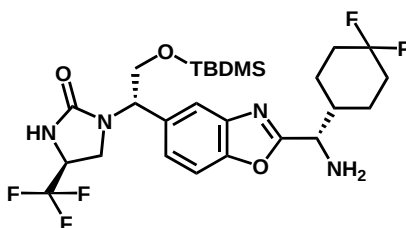
noche para producir 60 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 577.2 [M+H]⁺; tr: 2.09 min (LC/MS-método A). **Intermedio 28: (S)-1-((S)-1-(2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona**

Etapas 1: ((S)-(5-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo



A una solución de ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-hidroxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (Int. 26, Etapa 3, 340 mg) en DMA (5 ml) se le añadieron imidazol (194 mg) y TBDMS-Cl (171 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep (Phenomenex luna C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: A: agua(FA al 0.225 %)/B: ACN; gradiente: 68-88 % de B en 10 min, flujo 25 ml/min) para producir 170 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 711.4 [M+H]⁺; tr: 0.67 min (LC/MS-método D). SFC analítica (Chiralcel OJ-3 (50 x 4.6 mm, 3 µm); fase móvil: [A: CO₂; B: IPA (DEA al 0.05 %)]; B: 5 – 40 %, flujo: 3 ml/min, 35 °C): tr: 1.04 min.

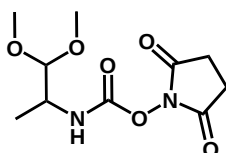
Intermedio 28: (S)-1-((S)-1-(2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



Se disolvió ((S)-5-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((S)-2-oxo-4-(trifluoro-metil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-carbamato de bencilo (70 mg) en THF (2.5 ml) y se añadió Pd/C (5 mg, 10 %). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando a 40 °C durante 3 h en una atmósfera de H₂. Después, la mezcla se diluyó con metanol, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 62 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 577.2 [M+H]⁺; tr: 2.04 min (LC/MS-método A).

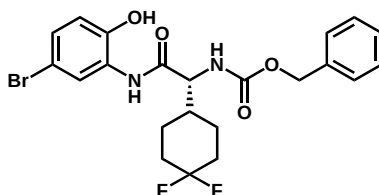
Intermedio 29: 1-(1-(2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-metil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona

Etapas 1: (1,1-Dimetoxipropan-2-il)carbamato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo



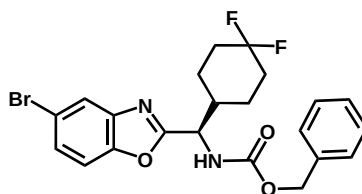
Se disolvieron carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (1.178 g) y piridina (190 µl) en ACN (5.5 ml). Después, se añadió 1,1-dimetoxipropan-2-amina (240 mg) disuelta en ACN (2 ml) con agitación. Después de agitar durante 30 min, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La mezcla se extrajo con EA (2 x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g de gel de sílice; Hep/EA: de 100:0 a 0:100 en 30 min. Las fracciones que contenían el compuesto puro se combinaron y se concentraron al vacío para producir 548 mg del compuesto del título.

Etapa 2: (R)-(2-((5-Bromo-2-hidroxifenil)amino)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo



A una solución de ácido 2-amino-4-bromofenol (2 g) y (R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (3.48 g) en piridina (20 ml) se le añadió EDCI (6.1 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml) y la mezcla se extrajo con EA (50 ml, 3 x). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml, 2 x), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC RP (columna: Phenomenex luna C18 (250 × 70 mm, 10 µm); fase móvil: A: agua (FA al 0.225 %), B: ACN; gradiente: 35-65 % de B durante 5 min, caudal: 140 ml/min) para producir 2 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 497.2 [M+H]⁺; tr: 0.52 min (LC/MS-método C).

Etapa 3: (R)-((5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-carbamato de bencilo

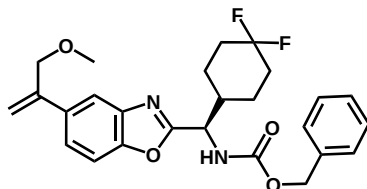


A una solución de (R)-(2-((5-bromo-2-hidroxifenil)amino)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (500 mg) y PPh₃ (395 mg) en THF (4 ml) se le añadió DEAD (210 mg) a 70 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Esta reacción se realizó en paralelo durante cuatro veces. Las mezclas de reacción combinadas se diluyeron con H₂O (50 ml) y se extrajeron con EA (50 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE:EA = 3:1) para producir 500 mg

del compuesto del título. LC/MS: m/z = 479.0 $[M+H]^+$; tr: 0.52 min (LC/MS-método C).

Etapa 4: (R)-((4,4-difluorociclohexil)(5-(3-metoxiprop-1-en-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo

5



10

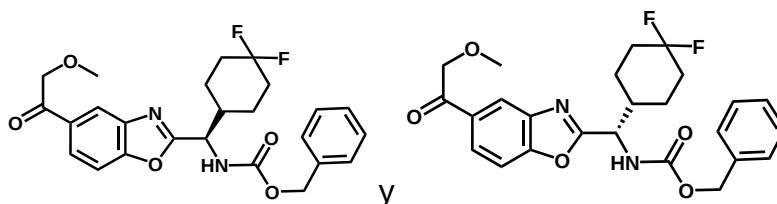
A una solución de (R)-((5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-carbamato de bencilo (1.8 g) en dioxano (18 ml) y H_2O (4 ml) se le añadieron 2-(3-metoxiprop-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Int. 12, Etapa 1, 1.1 g), K_3PO_4 (2.4 g) y Ruphos Pd G3 (94.2 mg). La mezcla se agitó a 100 °C durante 0.5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml, 3 x), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE:EA = 3:1) para producir 1.17 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 471.2 $[M+H]^+$; tr: 0.55 min (LC/MS-método C).

15

20

Etapa 5 (R y S): (R)-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxiacetil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo y (S)-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxiacetil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo

25

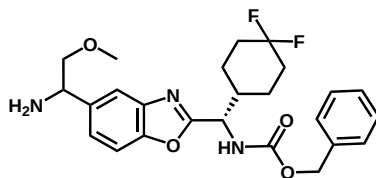


30

A una solución de (R)-((4,4-difluorociclohexil)(5-(3-metoxiprop-1-en-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (1.1 g) en dioxano (10 ml) y H_2O (10 ml) se le añadieron $NaIO_4$ (2.4 g) y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (167.6 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se dividió entre EA (50 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

(20 ml, 3 x), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC RP prep. (columna: Phenomenex luna C18 (250 × 70 mm, 10 μm); fases móviles: A: agua (FA al 0.225 %), B: ACN]; gradiente: 35-65 % de B durante 5 min) para proporcionar un sólido, que se descubrió que era una mezcla de los enantiómeros (R) y (S) debido a la racemización durante la síntesis. La separación adicional mediante SFC (columna: REGIS (R,R)WHELK-O1 (250 mm × 25 mm, 10 μm); fase móvil: A: CO_2 , B: MeOH (NH_3 al 0.1 % en H_2O)); B: 35 %, modo de elución isocrático) produjo 464 mg del enantiómero (R) y 146 mg del enantiómero (S). Método de SFC analítica: ((S,S) Whelk-O1 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm); fase móvil: [A: CO_2 ; B: MeOH (DEA al 0.05 %)]; B: 5–40 %, flujo: 3 ml/min, 35 °C). Enantiómero (R): LC/MS: m/z = 473.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.453 min (LC/MS-método C); anal. SFC: tr: 1.99 min. Enantiómero (S): LC/MS: m/z = 473.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.460 min (LC/MS-método C); anal. SFC: tr: 2.21 min.

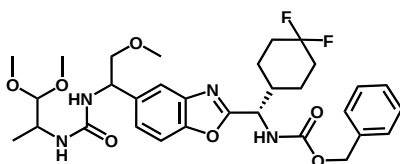
Etapas 5 y 6: ((1S)-5-(1-amino-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo



Se disolvió (S)-((4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxiacetil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (Etapa 5 (S); 200 mg) en MeOH seco (8 ml). Se añadieron tamiz molecular (3 Å), acetato de amonio (979 mg) y NaBH_3CN (40 mg) con agitación. Después de agitar durante 2.5 h a 50 °C, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con DCM/agua y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC RP preparativa (Purosphere® STAR-RP18, 25 mm × 250 mm, 10 μm ; 25 ml/min, 100 % de H_2O (TFA al 0.05 %)/0 % de ACN durante 20 min y después del 100 % de H_2O (TFA al 0.05 %)/0 % de ACN al 55 % de H_2O (TFA al 0.05 %)/45 % de ACN en 30 min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, el ACN se eliminó, se añadió una solución saturada de NaHCO_3 (pH ~ 7) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM

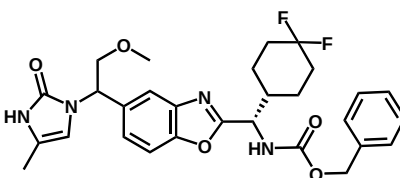
(2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 124 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 474.2 [M+H]^+$; tr: 1.59 min (LC/MS-método A).

Etapas 7: ((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(9-metoxi-8-metil-6-oxo-2,10-dioxa-5,7-diazaundecan-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



Se disolvió ((1S)-(5-(1-amino-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluoro-ciclohexil)-metil)-carbamato de bencilo (Etapas 6; 61 mg) en ACN (2 ml) y se añadió (1,1-dimetoxipropan-2-il)carbamato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (Etapas 1; 89 mg) disuelto en ACN (1.5 ml) seguido de TEA (90 μ l) con agitación. Después de agitar durante 1 h, se añadió EA y la mezcla orgánica se lavó con agua (2 x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 μ m; 50 ml/min, del 90 % de H_2O /10 % de ACN al 10 % de H_2O /90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 50 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 619.4 [M+H]^+$; tr: 2.31 min (LC/MS-método A).

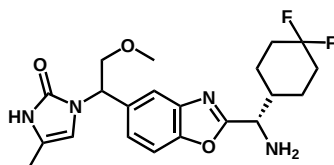
Etapas 8: ((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



Se preparó una mezcla de ACN (5 ml), agua (1 ml) y TFA (1.5 ml). Esta mezcla (1 ml) se añadió al ((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(9-metoxi-8-metil-6-oxo-2,10-dioxa-5,7-diazaundecan-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (49 mg) en un vial de microondas. Después de calentar durante 2 min a 60 °C en un horno de microondas, la mezcla se trató con solución saturada de

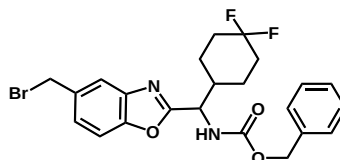
NaHCO₃ hasta que se detuvo la formación de gas. La mezcla se extrajo con EA (2 x), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 24 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 555.2 [M+H]⁺; tr: 2.24 min (LC/MS-método A).

Intermedio 29: 1-(1-(2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-metil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona



Se disolvió ((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (21 mg) en MeOH (1 ml) y se añadió Pd/C (2 mg, 10 %). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando durante 1 h en una atmósfera de H₂. Después, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 16 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 421.2 [M+H]⁺; tr: 1.20 min (LC/MS-método A).

Intermedio 30: **((5-(bromometil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-carbamato de bencilo**

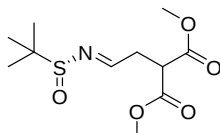


A una solución de N-[(4,4-difluorociclohexil)-[5-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-2-il]metil]carbamato de bencilo (Int. 1, Etapa 4 (6,4 g) en DCM (100 ml) se le añadieron CBr₄ (6.41 g) y PPh₃ (5.07 g) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando EA:PE para

proporcionar el compuesto del título (3.38 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS: $m/z = 493.0$ $[M+H]^+$; tr: 0.60 min (LC/MS-método C).

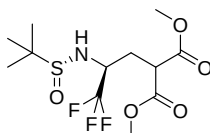
Intermedio 31: (3S,5S)-3-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)metil)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona

Etapla 1: (R,E)-2-(2-((terc-butilsulfinil)imino)etil)malonato de dimetilo



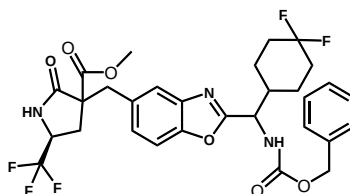
A una solución de 2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (33 g) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (29.86 g) en DCM (350 ml) se le añadió pirrolidina (1.35 g) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante Fc (PE/EA) para proporcionar el compuesto del título (27.73 g) en forma de un líquido de color amarillo. LC/MS: $m/z = 278.2$ $[M+H]^+$; tr: 0.29 min (LC/MS-método C).

Etapla 2: 2-((S)-2-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)-3,3,3-trifluoropropil)malonato de dimetilo



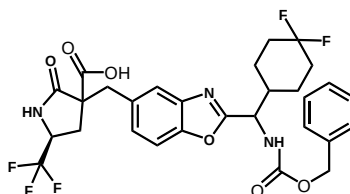
A una solución de (R,E)-2-(2-((terc-butilsulfinil)imino)etil)malonato de dimetilo (27.7 g) y tetrabutylammoniumacetato (36.14 g) en THF (554 ml) se le añadió TMS- CF_3 (35.51 g) a -55 °C y la mezcla de reacción se agitó a -55 °C durante 1 h. Se eliminó el enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a 0-25 °C durante 3 h antes de desactivarse con cloruro de amonio acuoso (100 ml), se diluyó con agua (1200 ml) y se extrajo con EA (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 ml), después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron en un residuo que se purificó mediante FC (PE/EA) para proporcionar el compuesto del título (12.0 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS: $m/z = 348.1$ $[M+H]^+$; tr: 0.35 min (LC/MS-método C).

Etapa 3: (5S)-3-((2-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)-benzo[d]oxazol-5-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo



A una solución de ((5-(bromometil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (Int. 30; 3.38 g) en DMF (50 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (5.58 g) y 2-((S)-2-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)-3,3,3-trifluoropropil)malonato de dimetilo (2.38 g) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA (400 ml) y se lavó con salmuera (5 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4.27 g) en forma de un aceite de color pardo que se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS: $m/z = 624.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.57 min (LC/MS-método C).

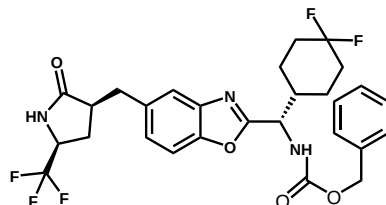
Etapa 4: Ácido (5S)-3-((2-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidina-3-carboxílico



A una solución de (5S)-3-((2-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (3.7 g) en EtOH (30 ml) y agua (30 ml) se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (746.99 mg) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con PE:EA 9:1 (50 ml x 2). El pH de la fase acuosa se ajustó a 6~7 y se extrajo con DCM (3 x 80 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 80 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3.62 g, en bruto) en forma de un aceite de color pardo que se usó sin

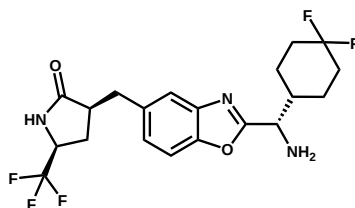
purificación adicional. LC/MS: $m/z = 610.1$ $[M+H]^+$; tr: 0.54 min (LC/MS-método C).

Etapa 5: ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)-pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



A una solución de ácido (5S)-3-((2-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluoro-ciclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidina-3-carboxílico (3.62 g) en DMA (36 ml) y agua (0.43 ml) se le añadió LiOH.H₂O (498 mg) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 30 min, y después a 100 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con EA (3 x 80 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante Fc usando EA/PE para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros (1.4 g). Los diastereómeros se separaron mediante SFC (columna: (s,s) WHELK-O1 (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO₂-EtOH (NH₃H₂O al 0.1 %)]; % de B: 40 %, modo de elución isocrático) para proporcionar el compuesto del título (529 mg, sólido incoloro) como el segundo pico en eluir. LC/MS: $m/z = 566.1$ $[M+H]^+$; tr: 0.48 min (LC/MS-método C).

Intermedio 31: (3S,5S)-3-((2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona

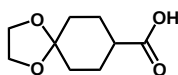


A una solución de ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)-pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (260 mg) en MeOH (50 ml) se le añadieron 49 mg de Pd/C y la mezcla se agitó a TA durante 4 h en atmósfera de hidrógeno (1 bar) antes de filtrar, y el filtrado

se evaporó para proporcionar el compuesto del título (198 mg). LC/MS: m/z = 432.2 $[M+H]^+$; tr: 1.33 min (LC/MS-método A).

Intermedio 32: (S)-1-((S)-1-(2-((S)-Amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

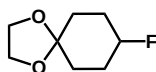
5 **Etapla 1: Ácido 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxílico**



10 A una mezcla de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (50 g) en THF (500 ml) y H_2O (250 ml) se le añadieron NaOH (14.00 g) y MeOH (140 ml) en una porción en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla se concentró, se diluyó con agua (4 ml) y se ajustó a pH ~ 5 con HCl acuoso (1 M). Después, la fase acuosa se extrajo con DCM (15 ml, 3 x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir 40 g del compuesto del título.

15 ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.95 (s, 4H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.63 - 1.51 (m, 2H).

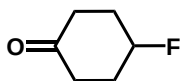
Etapla 2: 8-Fluoro-1,4-dioxaespiro[4.5]decano



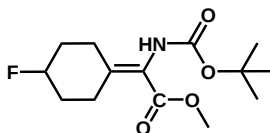
20 A una mezcla de ácido 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxílico (40 g) y 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano; ditetrafluoroborato (160 g) en ACN (600 ml) y H_2O (600 ml) se le añadieron 4-metoxi-2-(4-metoxi-2-piridil)piridina (4.65 g), diacetoxi-hierro (3.74 g) y 2,6-dimetilpiridina (41.43 g) en una porción en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (30 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 10 a 20:1) para producir 5 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4.85 - 4.60 (m, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 4H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 4H), 1.65 - 1.56 (m, 2H).

25

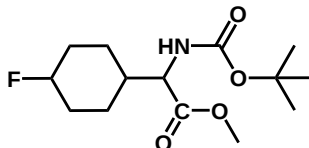
30

Etapas 3: 4-Fluorociclohexano-1-ona

A una mezcla de 8-Fluoro-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (5.4 g) en THF (54 ml) y H₂O (54 ml) se le añadió HCl acuoso (4 M, 54.00 ml) en una porción en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 3.9 g del compuesto del título.

Etapas 4: 2-((terc-Butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorociclohexiliden)acetato de metilo

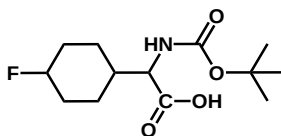
A una mezcla de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforilo-acetato de metilo (12.36 g) en atmósfera de NMP (9 ml) se le añadió DBU (5.67 ml) en una porción en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min, después se añadió 4-fluorociclohexano-1-ona (4.6 g) disuelta en NMP (9 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (4 ml), el pH se ajustó a ~ 6 con HCl acuoso (1 M) y después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para producir 6 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.98 - 5.51 (m, 1H), 4.97 - 4.71 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.96 - 2.65 (m, 2H), 2.55 - 2.30 (m, 2H), 2.08 - 1.78 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

Etapas 5: 2-((terc-Butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorociclohexil)acetato de metilo

A una mezcla de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorociclohexilideno)acetato de metilo (6 g) en MeOH (60 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (2.22 g) en una porción en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C en atmósfera de H₂ durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la

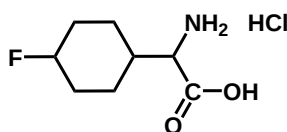
siguiente etapa sin purificación adicional para producir 6 g del compuesto del título.

Etapa 6: Ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorociclohexil)acético



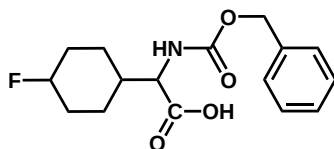
A una mezcla de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorociclohexil)-acetato de metilo (6 g) en MeOH (60 ml) y H₂O (60 ml) se le añadió LiOH (993 mg) en una porción en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y el pH de la mezcla se ajustó ~ 5 con HCl acuoso. La fase acuosa se extrajo con EA (30 ml, 3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 5.7 g del compuesto del título.

Etapa 7: Clorhidrato de ácido 2-amino-2-(4-fluorociclohexil)acético



Al ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorociclohexil)acético (5.7 g) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 5.18 ml) en una porción en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 4.38 g del compuesto del título.

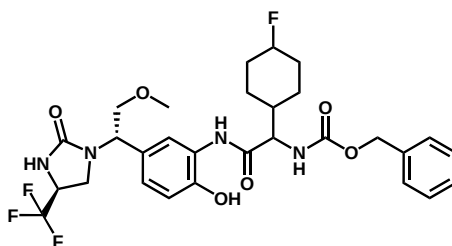
Etapa 8: Ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4-fluorociclohexil)acético



A clorhidrato de ácido 2-amino-2-(4-fluorociclohexil)acético (4.38 g) en THF (45 ml) se le añadió una solución de NaOH (3.31 g) en H₂O (45 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min, después se añadió CbzCl (5.30 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y el pH se ajustó a ~ 5 con solución acuosa de HCl. La fase acuosa se extrajo con EA (30 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituro con PE/EA = 20:1 (100 ml) y se filtró para producir 5 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 310.1 [M+H]⁺; tr: 0.39 min (LC/MS-método C)

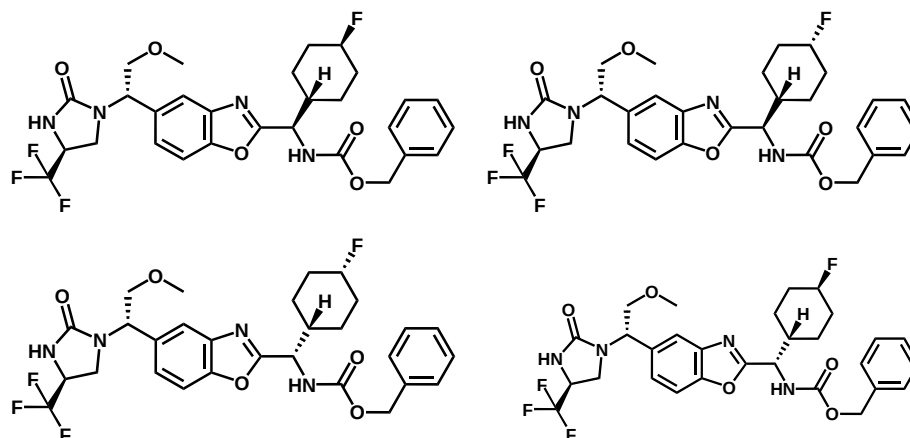
Etapa 9: Bencil (1-(4-fluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-2-oxoetilo)



A una solución de ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4-fluorociclohexil)acético (1.26 g) en THF (5 ml) se le añadió CDI (726 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 0.5 h. Después, se añadió (S)-1-((S)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (Int. 11, Etapa 4-P2, 1.3 g) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 11.5 h. Después, se añadió solución de NaOH (1.5 eq, 2 M) y la mezcla se diluyó con H₂O (5 ml, 2 x) y se extrajo con EA (5 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 4.3 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 611.1 [M+H]⁺; tr: 0.45 min (LC/MS-método C).

Etapa 10 A1-P1, -A1-P2, -B2-P1 y -B2-P2: ((R)-((1r,4R)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo, ((R)-((1s,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo, ((S)-((1s,4R)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo y ((S)-((1r, 4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-

1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo

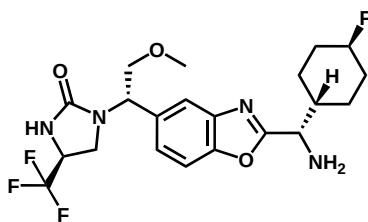


A una solución de (1-(4-fluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (2.00 g), PPh₃ (1.29 g) en DCM (40 ml) se le añadió DEAD (685 mg) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Combinado con otro lote, el residuo se purificó mediante HPLC RP (columna: Phenomenex luna C18 (250 x 70 mm, 10 µm); fase móvil: A: agua (FA al 0.225 %), B: ACN; gradiente: 34-64 % de B durante 5 min) para producir 3 g de una mezcla de diastereómeros (P1–P4). Los diastereómeros se separaron mediante SFC preparativa (columna: (S,S) WHELK-O1 (250 mm x 50 mm, 10 µm); fase móvil: A: CO₂-B: IPA (NH₃ al 0.1 % en H₂O)); B: 40 %, modo de elución isocrático) para producir 1.2 g de P1 y 1.2 g de P2 siendo ambas mezclas de dos diastereómeros. Por lo tanto, P1 se purificó adicionalmente mediante otra SFC preparativa (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: A: CO₂, B: IPA (NH₃ al 0.1 % en H₂O)); B: 40 %, modo de elución isocrático) para producir 480 mg de A1-P1 y 480 mg de A1-P2. P2 se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK IK (250 mm x 50 mm, 10 µm); fase móvil: A: Hexano, B: EtOH (isopropilamina al 0.1 %); B: 30 %, modo de elución isocrático, flujo: 65 ml/min) para producir 410 mg de B2-P1 y 390 mg de B2-P2. El producto B2-P2 se asignó provisionalmente como ((S)-((1*r*,4*S*)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imid-azolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de

bencilo y B2-P1 se asignó provisionalmente como ((S)-((1s,4R)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluoro-metil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo.

Método de SFC analítica para A1-P1 y -P2: (Chiralpak IG-3, (50 x 4.6 mm, 3 µm); fase móvil: [A: CO₂; B: IPA (DEA al 0.05 %)]; B: 40 %, flujo: 3 ml/min, 35 °C). A1-P1: 1.13 min (>99.9 %); A1-P2: 1.52 min (98.8 %). Método de HPLC analítica para B2-P1 y -P2: (Chiralpak IK-3, (50 x 4.6 mm, 3 µm); fases móviles: A: nHexano; B: EtOH (isopropilamina al 0.05 %); B: 20 %, flujo: 2 ml/min, 35 °C). B2-P1: 1.55 min (99.9 %); B2-P2: 2.03 min (98.9 %).

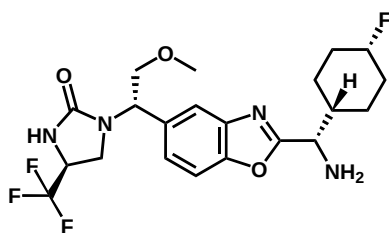
Intermedio 32: (S)-1-((S)-1-(2-((S)-Amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona*



Se disolvió ((S)-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (Etapa 10 B2-P2, 60 mg) en IPA (1.5 ml) y se añadió Pd/C al 10 % (5 mg). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando durante 3 h en una atmósfera de H₂. Después, el catalizador se separó por filtración, se lavó con IPA y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 47 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 459.2 [M+H]⁺; tr: 1.22 min (LC/MS-método A).

*asignación provisional de estereoquímica

Intermedio 33: (S)-1-((S)-1-(2-((S)-Amino((1s,4R)-4-fluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona*

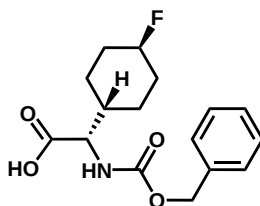


Se disolvió ((S)-((1s,4R)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (Int. 32, Etapa 10 B2-P1, 61 mg) en IPA (1.5 ml) y se añadió Pd/C al 10 % (5 mg). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando durante 3 h en una atmósfera de H₂. Después, el catalizador se separó por filtración, se lavó con IPA y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 46 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 459.2 [M+H]⁺; tr: 1.21 min (LC/MS-método A).

*asignación provisional de estereoquímica

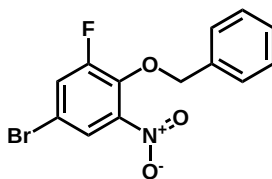
Intermedio 34: 3-((R)-1-(2-((S)-Amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-5-fluoropiridin-2(1H)-ona

Etapa 1: Ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)acético



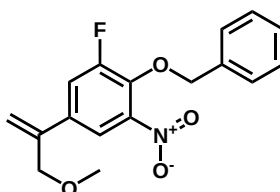
El ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4-fluorociclohexil)acético (Int. 32 Etapa 8, 35 g, mezcla de cuatro diastereómeros) se separó mediante dos SFC preparativas (DAICEL CHIRALPAK AY-H (250 mm x 50 mm, 10 μm); fase móvil: A: CO₂; B: EtOH; B: 45 %, modo de elución isocrático, caudal: 75 ml/min) para producir 4.0 g del compuesto del título (pico 3 en la SFC analítica). Condiciones para la SFC analítica quiral: Chiralpak AY-3 (50 mm x 4.6 mm, 3 μm); fase móvil: A: CO₂, B: EtOH (DEA al 0.05 %); B: 5-40 %, caudal: 3 ml/min, T = 35 °C. P1: tr 1.01 min, P2: tr 1.15 min, P3: tr 1.40 min, P4: 1.69 min. P3 se asignó provisionalmente como ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)acético.

Etapa 2: 2-(Benciloxi)-5-bromo-1-fluoro-3-nitrobenzono



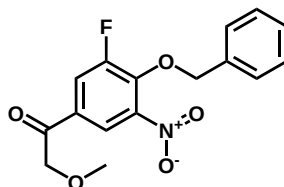
A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenol (80.0 g) en DMF (800 ml) se le añadió K_2CO_3 (93.7 g) seguido de la adición gota a gota de bromuro de bencilo (40.3 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla se diluyó con H_2O (1500 ml) y se extrajo con EA (1000 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (600 ml, 2 x), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , malla de 300-400, PE/EA = de 10/1 a 9/1) para producir 77.8 g del compuesto del título.

Etapas 3: 2-(Benciloxi)-1-fluoro-5-(3-metoxiprop-1-en-2-il)-3-nitrobenceno



Una mezcla de 2-(benciloxi)-5-bromo-1-fluoro-3-nitrobenceno (77.8 g), 2-(3-metoxiprop-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Int. 12, Etapa 1, 70.9 g), RuPhos Pd G_3 (5.99 g) y K_3PO_4 (152 g) en dioxano (780 ml) y H_2O (260 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Esta mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h en atmósfera de N_2 . Después, la mezcla de reacción se filtró y se diluyó con H_2O (800 ml) y se extrajo con EA (800 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , malla de 300-400, PE/EA = de 4/1 a 3/1) para producir 36.4 g del compuesto del título.

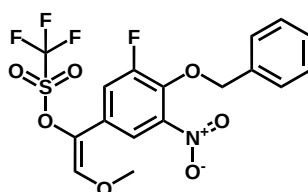
Etapas 4: 1-(4-(Benciloxi)-3-fluoro-5-nitrofenil)-2-metoxietan-1-ona



A una solución de 2-(benciloxi)-1-fluoro-5-(3-metoxiprop-1-en-2-il)-3-nitrobenceno (35.4 g) en dioxano (360 ml) y H_2O (120 ml) se le añadieron $NaIO_4$ (71.6 g) y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (2.07 g). Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla se filtró, el filtrado se diluyó con H_2O

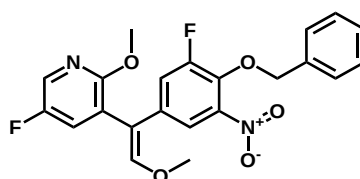
(400 ml) y se extrajo con EA (300 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, malla de 300-400, PE/EA = de 5/1 a 3/1) para producir 23.5 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 5H), 5.39 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

Etapas 5: Trifluorometano-sulfonato de (E)-1-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-nitrofenil)-2-metoxivinilo



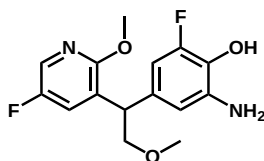
A una solución de 1-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-nitrofenil)-2-metoxietan-1-ona (28.0 g) en THF (280 ml) se le añadió hexametildisilazano de potasio (1 M en THF, 132 ml) a -50 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -50 °C durante 1 h, después se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonilo)metanosulfonamida (47.0 g) a -50 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso (1 M, 150 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se extrajo con EA (100 ml, 4x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, malla de 300-400, PE/EA = de 1/0 a 3/1) para producir 20 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

Etapas 6: (E)-3-(1-(4-(Benciloxi)-3-fluoro-5-nitrofenil)-2-metoxivinilo)-5-fluoro-2-metoxipiridina



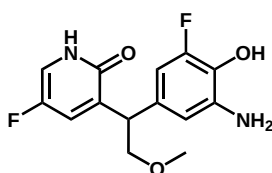
Una mezcla de trifluorometano-sulfonato de (E)-1-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-nitrofenil)-2-metoxivinilo (8.50 g), 5-fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (9.53 g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.18 g) y NaHCO_3 (4.75 g) en DME (85 ml) y H_2O (21 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h en atmósfera de N_2 . Después, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EA (150 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , malla de 300-400, PE/EA = de 8/1 a 5/1) para producir 5.67 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 5H), 7.03 (dd, J = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 6.76 - 6.64 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3 H).

Etapas 7: 2-Amino-6-fluoro-4-(1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-metoxietil)fenol



A una solución de (E)-3-(1-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-nitrofenil)-2-metoxivinilo)-5-fluoro-2-metoxipiridina (5.67 g) en DCM (170 ml) e IPA (57 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (5.67 g) en atmósfera de N_2 . La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó en atmósfera de H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (80 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para producir 4.10 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 3.36 (s, 3H).

Etapas 8: 3-(1-(3-Amino-5-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-5-fluoropiridin-2(1H)-

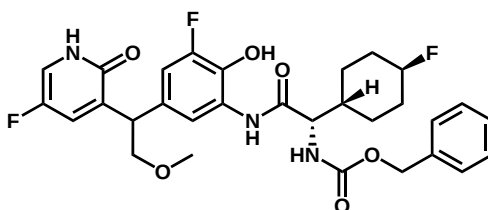


ona

Se colocó clorhidrato de piridina (6,0 g) en un matraz de fondo redondo de

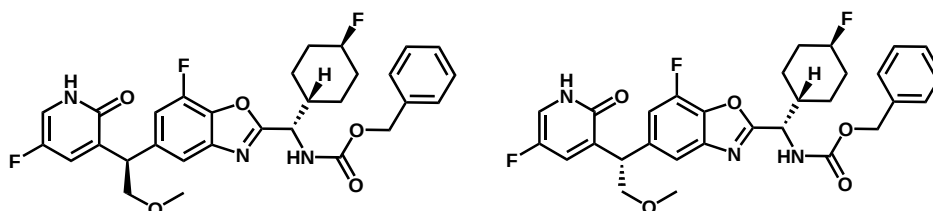
50 ml, después se añadió 2-amino-6-fluoro-4-(1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-metoxietil)fenol (3.0 g) a 145 °C. La mezcla se agitó a 145 °C durante 0.5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 ml) y se ajustó a pH 7 con solución acuosa de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con EA (50 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, malla 300-400, DCM: MeOH = de 10/1 a 5/1) para producir 1.40 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.71 - 11.13 (a, 1H), 9.05 - 8.52 (a, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 2H), 6.35 - 6.21 (m, 2H), 5.16 - 4.41 (a, 2H), 4.16 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 8.4, 9.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 6.8, 9.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H).

Etapas 9: ((1S)-2-((3-fluoro-5-(1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)-2-hidroxifenil)amino)-1-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo



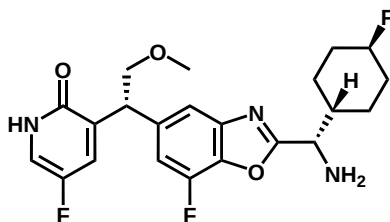
A una solución de 3-(1-(3-amino-5-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-5-fluoropiridin-2(1H)-ona (Etapas 8; 750 mg) y ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)acético (Etapas 1; 860 mg) en piridina (10 ml) se le añadió EDCI (1.46 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y el pH se ajustó a 7~8 mediante HCl 1 M (ac.), se extrajo con DCM (50 ml, 2 x), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g, eluyente del gradiente del 0~60 % de EA/PE a 100 ml/min) para producir 550 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 588.4 [M+H]⁺; tr: 0.50 min (LC/MS-método D).

Etapa 10: ((S)-(7-Fluoro-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r, 4S)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (P1) y ((S)-(7-fluoro-5-((S)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]-oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (P2)



Una mezcla de ((1S)-2-((3-fluoro-5-(1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)-2-hidroxifenil)amino)-1-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (500 mg) y trifenilfosfano (558 ml) en THF (10 ml) se desgasificó y se purgó 3 veces con N₂. La mezcla se agitó a 60 °C durante 0.5 h. Después, se añadió DIAD (258 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm; 10 µm; fase móvil: A: agua, B: ACN; gradiente: 10-70 % de B durante 10 min, caudal: 60 ml/min) para producir 400 mg del compuesto del título. Los diastereómeros (450 mg) se separaron mediante SFC preparativa (Daicel Chiralpak IG-10 (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: A: CO₂, B: EtOH (NH₃ concentrado al 0.1 % en H₂O); B: 52 %, modo de elución isocrático, caudal: 70 ml/min) para producir 174.94 mg de P1 y 171.14 mg de P2. P1 se asignó provisionalmente como ((S)-(7-fluoro-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]-oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo y P2 como ((S)-(7-fluoro-5-((S)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]-oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo. Condiciones para el análisis quiral: SFC (Chiralpak IG-3 (50 mm x 4.6 mm, 3 µm)); fase móvil: A: CO₂, B: EtOH (DEA al 0.05 %); B: 20-60 %, caudal: 3 ml/min). P1: tr 1.58 min; P2: tr 1.91 min.

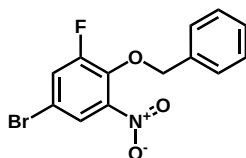
Intermedio 34: 3-((R)-1-(2-((S)-Amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-5-fluoropiridin-2(1H)-ona*



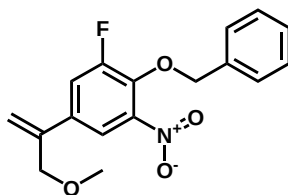
Se disolvió ((S)-7-fluoro-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxi-etil)benzo[d]-oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (P1, 61 mg) en IPA (3 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (6 mg). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando durante 15.5 h en una atmósfera de H₂. Después, se añadió metanol, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 47 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 436.2 [M+H]⁺; tr: 1.29 min (LC/MS-método A).

*asignación provisional de estereoquímica

Intermedio 35: (S)-1-((S)-1-(2-((S)-Amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona
Etapas 1: 2-(Benciloxi)-5-bromo-1-fluoro-3-nitrobenceno



A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenol (100 g) en DMF (1000 ml) se le añadieron bromuro de bencilo (72.5 g) y K₂CO₃ (117 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla se diluyó con H₂O (1200 ml) y se extrajo con EA (300 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 3/1) para producir 127 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 (t, J = 2.1 Hz, 1H) 7.52 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H) 7.48 - 7.43 (m, 2H) 7.43 - 7.34 (m, 3H) 5.24 (s, 2H).

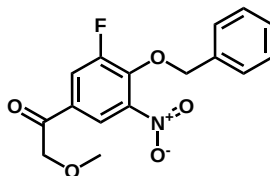
Etapla 2: 2-(Benciloxi)-5-bromo-1-fluoro-3-nitrobenceno

5

A una solución de 2-(benciloxi)-5-bromo-1-fluoro-3-nitrobenceno (50 g) en la mezcla de dioxano (500 ml) y H₂O (125 ml) se le añadieron 2-(3-metoxiprop-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Int. 12, Etapa 1, 45,6 g), K₃PO₄ (65.1 g) y Ruphos Pd G3 (6.41 g) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (1.5 l) y se extrajo con EA (300 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 4/1) para producir 35 g del compuesto del título.

10

15

Etapla 3: 1-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-nitrofenil)-2-metoxietan-1-ona

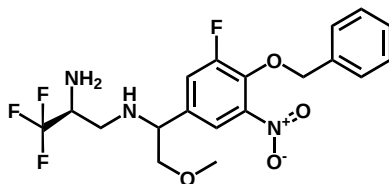
20

25

30

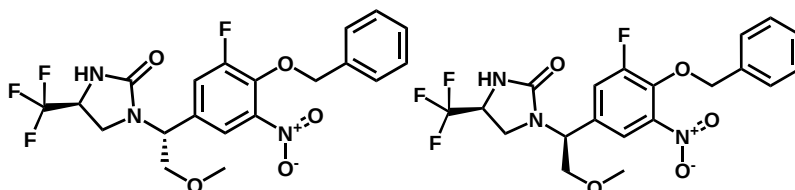
A una solución de 2-(benciloxi)-5-bromo-1-fluoro-3-nitrobenceno (35 g) en la mezcla de dioxano (400 ml) y H₂O (100 ml) se le añadieron NaIO₄ (70.8 g), 2,6-dimetilpiridina (25.7 ml) y K₂OsO₄•2 H₂O (4.06 g) en una porción y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (1.2 l) y se extrajo con EA (300 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 3/1) para producir 19 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.18 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 5.39 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

Etapa 4: (2S)-N1-(1-(4-(Benciloxi)-3-fluoro-5-nitrofenil)-2-metoxietil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina



A una solución de 1-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-nitrofenil)-2-metoxietan-1-ona (19 g) y diclorhidrato de (S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (13.2 g) en *i*-PrOH (100 ml) se le añadió TEA (21.6 ml) en una porción a 75 °C. Después de agitar durante 2 h a 75 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (100 ml). Después se añadió NaBH₃CN (20.9 g) en porciones. La suspensión resultante se agitó durante 30 min y después se añadió AcOH (24.5 ml). La reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (120 ml) y se extrajo con EA (150 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir 25 g del compuesto del título, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

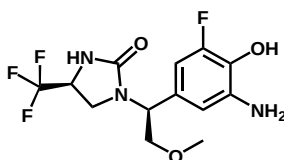
Etapa 5: (S)-1-((R)-1-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-nitrofenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (P1) y (S)-1-((S)-1-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-nitrofenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (P2)



A una solución de (2S)-N1-(1-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-nitrofenil)-2-metoxietil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (25 g) en THF (250 ml) se le añadió CDI (23.5 g). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, se añadió solución acuosa de NaOH (0.5 M, 2 eq.) y la mezcla se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EA (80 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó

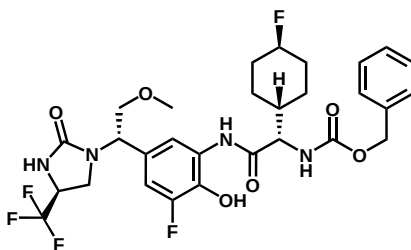
mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EA/PE = de 0/1 a 1/1) para producir 8 g de P1 y 8 g de P2. P1: LC/MS: m/z = 458.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.54 min (LC/MS-método D). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , characteristic area only) δ 5.05 (dd, J = 5.3, 8.1 Hz, 1H), 4.47 (a d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 3H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 3H). P2: LC/MS: m/z = 458.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.54 min (LC/MS-método D). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , characteristic area only) δ 5.04 (t, J = 6.8 Hz, 1H) 4.47 - 4.37 (m, 1H) 3.85 - 3.73 (m, 2H) 3.61 - 3.54 (m, 1H) 3.47 (dd, J = 5.0, 9.8 Hz, 1H) 3.29 (s, 3H).

Etapas 5-6: (S)-1-((S)-1-(3-Amino-5-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



A una solución de (S)-1-((S)-1-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-nitrofenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Etapas 5-P2, 8 g) en THF (80 ml) se le añadió Pd al 60 %/C (800 mg) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en atmósfera de H_2 (15 psi). Después, la mezcla de reacción se filtró para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EA/PE = de 0/1 a 1/1) para producir 3.10 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 338.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.44 min (LC/MS-método D).

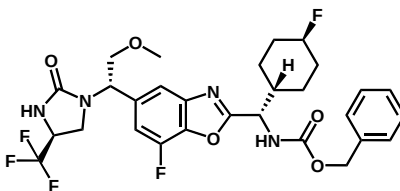
Etapas 6-7: ((S)-2-((3-fluoro-2-hidroxi-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-1-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo



Una mezcla de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)acético (Int. 34, Etapa 1; 1.0 g), (S)-1-((S)-1-(3-amino-5-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (500 mg), EDCI (1.14 g) y DMAP (1.27 g) en DCM (15 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. Después,

la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 10 g, eluyente del gradiente del 0~100 % de EA/PE a 100 ml/min). El material obtenido (800 mg) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió NaOH acuoso (5 N, 5 ml). Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (50 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 500 mg del compuesto del título (pureza diastereomérica no confirmada). LC/MS: m/z = 629.3 [M+H]⁺; tr: 0.60 min (LC/MS-método D).

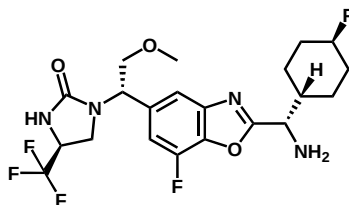
Etapa 8: (((S)-2-(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo



A una solución de ((S)-2-((3-fluoro-2-hidroxi-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-1-((1r, 4S)-4-fluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (400 mg) en THF (5 ml) se le añadió PPh₃ (417 mg) y la mezcla se calentó a 60 °C, después se añadió DEAD (222 mg) en THF (0.5 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 0.5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un resto que se purificó mediante prep-HPLC (columna: Phenomenex luna C18, 150 mm x 25 mm, 10 µm; fase móvil: A: agua, B: ACN; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 10 min, caudal: 25 ml/min) para producir una mezcla diastereomérica, que se separó mediante SFC (REGIS(S,S)WHELK-O1 (250 mm x 25 mm, 10 µm); fase móvil: A: CO₂, B: EtOH; B: 35 %, modo de elución isocrático, caudal: 65 ml/min) para producir 112 mg del compuesto del título. Condiciones para la analítica quiral:

SFC (Kromasil (S,S) Whelk-O1 (50 mm x 4.6 mm, 3.5 μ m)); fase móvil: A: CO₂, B: EtOH (DEA al 0.05 %); B: 20-60 %, caudal: 3 ml/min). tr 1.34 min, >99.5 % de.

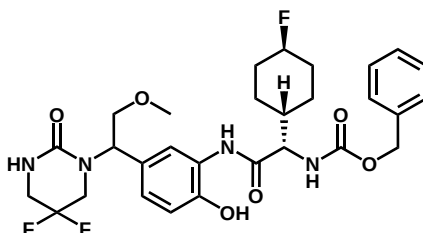
Intermedio 35: (S)-1-((S)-1-(2-((S)-Amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



Se disolvió ((S)-7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (54 mg) en THF (3 ml) y se añadió Pd/C (5 mg, 10 %). El matraz se purgó con H₂, se calentó a 50 °C y después se continuó agitando durante 4 h en una atmósfera de H₂. Después, se añadió metanol, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo sólido. Para completar la reacción, se repitió el procedimiento descrito anteriormente (agitación durante 6 h a 50 °C en una atmósfera de H₂) con el residuo. El nuevo residuo finalmente obtenido se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 44 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 477.2 [M+H]⁺; tr: 1.33 min (LC/MS-método A).

Intermedio 36: 1-((S)-1-(2-((S)-Amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-5,5-difluorotetrahidropirimidin-2(1H)-ona

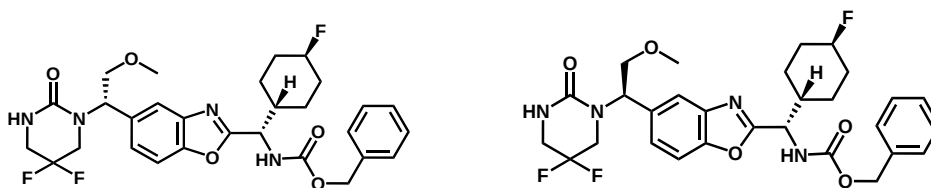
Etapas 1: ((1S)-2-((5-(1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)-2-hidroxifenil)amino)-1-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo



A una solución de 1-(1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-5,5-difluorotetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona (Int. 43, Etapa 5; 1,2 g) y ácido (S)-2-

((benciloxi)-carbonil)amino)-2-((1*r*,4*S*)-4-fluorociclohexil)acético (Int. 34, Etapa 1; 1.48 g) en piridina (20 ml) se le añadió EDCI (2.29 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), el pH se ajustó a 7~8 con HCl acuoso (1 M) y se extrajo con DCM (50 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, malla 300-400, EA/PE = 0~100 %) para producir 1.7 g del compuesto del título. LC/MS: *m/z* = 593.3 [M+H]⁺; tr: 0.58 min (LC/MS-método D).

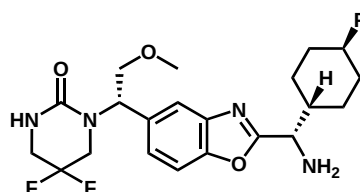
Etapa 2: ((S)-5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1*r*,4*S*)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (P1) y ((S)-5-((R)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1*r*,4*S*)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (P2)



A una solución de ((1*S*)-2-((5-((1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)-2-hidroxifenil)amino)-1-((1*r*,4*S*)-4-fluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (1.7 g) en THF (20 ml) se le añadió PPh₃ (1.13 g) y la mezcla se calentó a 60 °C. Después, se añadió DEAD (600 mg) lentamente (gota a gota). Después de la adición, la mezcla se agitó a 60 °C durante 0.5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, malla 300-400, EA/PE = 0~100 %) para producir 1.0 g de una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron mediante SFC preparativa (columna: DAICEL CHIRALPAK IK-10 (250 mm x 30 mm, 10 μm); fase móvil: A: CO₂, B: ACN/EtOH (3:7); B: 45 %, modo de elución isocrático, caudal: 65 ml/min) para producir 363 mg de P1 que se asignó provisionalmente como ((S)-5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-

il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo, y 371 mg de P2, que se asignó provisionalmente como ((S)-(5-((R)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)-benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo. Condiciones para la analítica quiral: SFC (Chiralpak IK-3 (50 mm x 4.6 mm, 3 μ m); fase móvil: A: CO₂, B: EtOH (DEA al 0.05 %); B: 40 %, caudal: 3 ml/min). P1: tr 0.85 min, >99.5 % de; P2: 1.38 min, >99.5 % de.

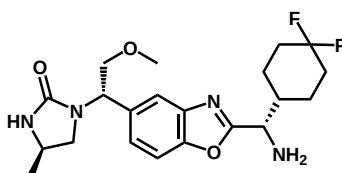
Intermedio 36: 1-((S)-1-(2-((S)-Amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-5,5-difluorotetrahidropirimidin-2(1H)-ona*



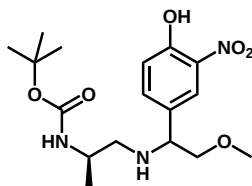
Se disolvió ((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-etil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (Etapa 2-P1, 50 mg) en IPA (3 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (5 mg). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando durante 3 h en una atmósfera de H₂. Después, se añadió metanol, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 39 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 441.2 [M+H]⁺; tr: 1.21 min (LC/MS-método A).

*asignación provisional de estereoquímica

Intermedio 37: (R)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-metilimidazolidin-2-ona

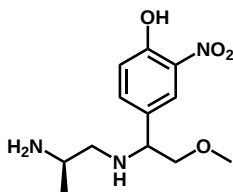


Etapla 1: ((2R)-1-((1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)amino)propan-2-il)carbamato de terc-butilo



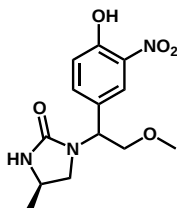
A una solución de 1-(4-Hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietan-1-ona (Int. 11, Etapa 2; 4 g) y (R)-(1-aminopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (4 g) en DCM (40 ml) se le añadió NaBH_3CN (1.79 g) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 120 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FC (SiO_2 , PE/EA = de 1/0 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (5 g) en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS: $m/z = 370.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.50 min (LC/MS-método C).

Etapla 2: 4-(1-(((R)-2-aminopropil)amino)-2-metoxietil)-2-nitrofenol



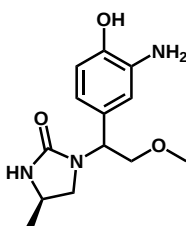
A una solución de ((2R)-1-((1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)amino)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (5 g) en DCM (50 ml) se le añadió gota a gota HCl /dioxano (2 M, 40 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (3 x 40 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (30 ml) y el pH se ajustó a 8 NaHCO_3 (ac., sat.) y se extrajo con EA (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3.7 g) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: $m/z = 270.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 0.35 min (LC/MS-método D).

Etapa 3: (4R)-1-(1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)-4-metilimidazolidin-2-ona



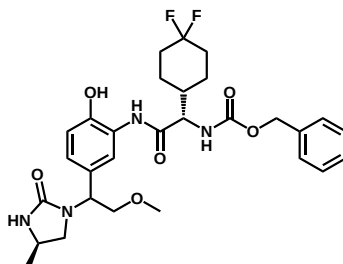
A una solución de 4-(1-(((R)-2-aminopropil)amino)-2-metoxietil)-2-nitrofenol (3.7 g) en THF (30 ml) se le añadió CDI (6.68 g) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 250 x 70 mm x 10 um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 15-45 % de B durante 20 min) para proporcionar el compuesto del título (1.8 g) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, Chloroform-d) δ = 10.65 - 10.48 (m, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 3.2, 8.7 Hz, 1H), 5.70 - 5.55 (m, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.65 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 1.30 - 1.23 (m, 3H).

Etapa 4: (4R)-1-(1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-metilimidazolidin-2-ona



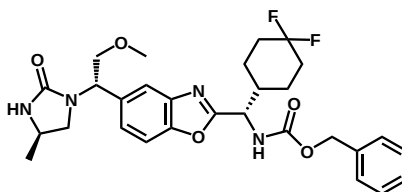
A una solución de (4R)-1-(1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)-4-metilimidazolidin-2-ona (1.8 g) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C (252 mg) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas en atmósfera de H₂ (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.5 g) en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: m/z = 266.3 [M+H]⁺; tr: 0.38 min (LC/MS-método G).

Etapa 5: ((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-(2-metoxi-1-((R)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo



A una solución de ácido (4R)-1-(1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-metilimidazolidin-2-ona (1.5 g) y ácido (S)-2-(CBZ-amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (1.85 g) en piridina (15 ml) se le añadió EDCI (3.25 g) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EA (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FC (SiO₂, PE/EA = de 1/0 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título (920 mg) en forma de un sólido incoloro. LC/MS: m/z = 575.3 [M+H]⁺; tr: 0.63 min (LC/MS-método G).

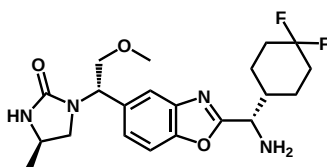
Etapa 6: ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((R)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



A una solución de ((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-(2-metoxi-1-((R)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etil)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (920 mg) en THF (10 ml) se le añadió trifenilfosfina (629 mg) antes de añadir DEAD (418 mg) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas antes de que la mezcla de reacción se diluyera con agua (10 ml) y se extrajera con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150 x 40 mm x 15 µm; fase móvil: [agua(FA)-

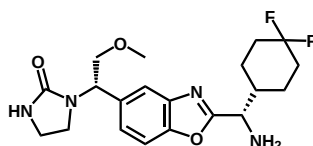
ACN]; gradiente: 45-75 % de B durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (410 mg) en forma de una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm x 30 mm, 10 μ m); fase móvil: [CO₂-ACN/i-PrOH(0.1 % de NH₃H₂O)]; % de B: 45 %, modo de elución isocrático) para proporcionar el compuesto del título (210 mg, sólido incoloro) como el primer diastereómero en eluir. LC/MS: m/z = 557.2 [M+H]⁺; tr: 2.27 min (LC/MS-método A).

Intermedio 37: (R)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-metilimidazolidin-2-ona



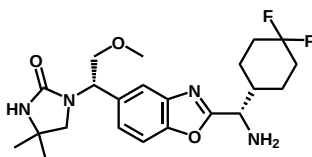
A una solución de ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((R)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (183 mg) en MeOH (50 ml) se le añadieron 34 mg de Pd/C y la mezcla se agitó a TA durante 4 h en atmósfera de hidrógeno (1 bar) antes de filtrar, y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (138 mg). LC/MS: m/z = 423.2 [M+H]⁺; tr: 1.20 min (LC/MS-método A).

Intermedio 38: 1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)imidazolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 37 usando (1-amino-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo como material de partida. LC/MS: m/z = 409.2 [M+H]⁺; tr: 1.12 min (LC/MS-método A)

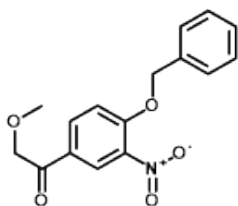
Intermedio 39: 1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 37 usando (2-aminoetil)carbamato de terc-butilo como material de partida. LC/MS: $m/z = 437.2$ $[M+H]^+$; tr: 1.30 min (LC/MS-método A).

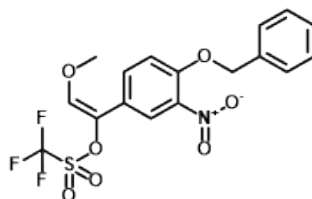
Intermedio 40: 3-((R)-1-(2-((S)-Amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-5-fluoropiridin-2(1H)-ona

Etapa 1: 1-(4-(Benciloxi)-3-nitrofenil)-2-metoxietan-1-ona



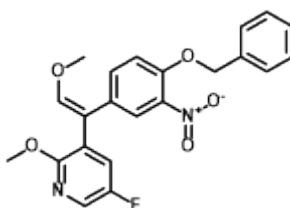
A una solución de 1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietan-1-ona (30 g) en ACN (600 ml) se le añadieron K_2CO_3 (58.90 g) y BnBr (40.50 ml) con agitación. Esta mezcla se mantuvo a 80 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con EA (600 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml, 2x), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 330 g, eluyente: gradiente de 0~30 % de EA/PE a 100 ml/min) para producir 35 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 302.2$ $[M+H]^+$; tr: 0.56 min (LC/MS-método D).

Etapa 2: Trifluorometanosulfonato de (E/Z)-1-(4-(benciloxi)-3-nitrofenil)-2-metoxivinilo



A una solución de 1-(4-(benciloxi)-3-nitrofenil)-2-metoxietan-1-ona (35 g) en THF (350 ml) se le añadió hexametildisilazida de potasio (174.25 ml, 1 M en THF) a -70 °C en atmósfera de N₂. Después de agitar la mezcla a 70 °C durante 1 h, se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonilo)metanosulfonamida (62.25 g) en THF (200 ml) a -70 °C. Después de la adición, la mezcla se mantuvo a 25 °C durante 2 h. Después se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl (400 ml) y la mezcla se extrajo con EA (200 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml, 2 x), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se trituró con PE:EA (3:1, 100 ml) a 25 °C durante 10 min para producir 28.1 g del compuesto del título.

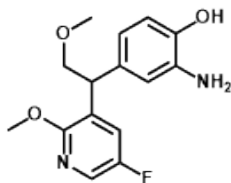
Etapa 3: (E/Z)-3-(1-(4-(benciloxi)-3-nitrofenil)-2-metoxivinilo)-5-fluoro-2-metoxipiridina



A una solución de trifluorometano-sulfonato de (E/Z)-1-(4-(benciloxi)-3-nitrofenil)-2-metoxivinilo (16 g), 5-fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (9.11 g) y Pd(PPh₃)₄ (2.77 g) en una mezcla de DME (160 ml) y H₂O (40 ml) se le añadió NaHCO₃ (6.05 g) en atmósfera de N₂. Esta mezcla se mantuvo a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EA (100 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml, 2 x), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para

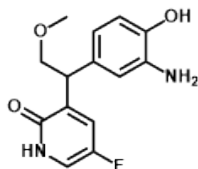
proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 220 g, eluyente: gradiente de 0~30 % de EA/PE a 80 ml/min) para producir 9 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 411.2$ $[M+H]^+$; tr: 0.64 min (LC/MS-método D).

Etapla 4: 2-Amino-4-(1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-metoxietil)fenol



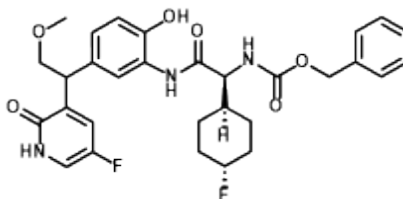
A una solución de (E/Z)-3-(1-(4-(benciloxi)-3-nitrofenil)-2-metoxivinilo)-5-fluoro-2-metoxipiridina (6.8 g) en DCM (180 ml) e IPA (60 ml) se le añadieron Pd/C (12 g, 10 %) y Pd(OH)₂ (12 g, 20 %) en atmósfera de N₂. Después de purgar la mezcla con H₂, se mantuvo en atmósfera de H₂ (30 psi) a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida a sequedad para producir 6.5 g del compuesto del título en bruto. LC/MS: $m/z = 293.2$ $[M+H]^+$; tr: 0.43 min (LC/MS-método D).

Etapla 5: 3-(1-(3-Amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-5-fluoropiridin-2(1H)-ona



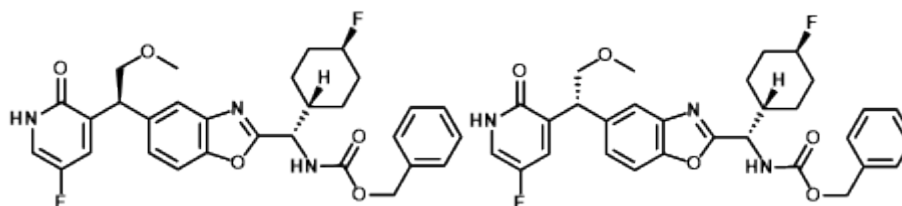
Una mezcla de 2-amino-4-(1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-metoxietil)-fenol (4.8 g) y clorhidrato de piridina (16.0 g) se agitó a 145 °C durante 0.5 h. Después, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250 x 70 mm, 10 μm); fase móvil: A: agua (TFA al 0.1 %), B: ACN; gradiente: 2-30 % de B durante 20 min, caudal: 25 ml/min) para producir 3.3 g del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 279.2$ $[M+H]^+$; tr: 0.36 min (LC/MS-método D).

Etapa 6: ((1S)-2-((5-(1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)-2-hidroxifenil)amino)-1-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo



A una solución de 3-(1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-5-fluoropiridin-2(1H)-ona (610 mg) y ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)-amino)-2-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)acético (Int. 34, Etapa 1-P3, 813.69 mg) en piridina (7 ml) se le añadió EDCI (1.26 g). Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (20 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml, 2 x), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente: gradiente de 0~100 % de EA/PE a 60 ml/min) para producir 891 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 570.3 [M+H]⁺; tr: 0.53 min (LC/MS-método D).

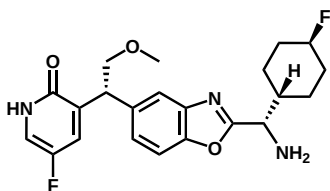
Etapa 7: ((S)-5-((S)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)-benzo[d]oxazol-2-il)((1r, 4S)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo y ((S)-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)-benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo



Una mezcla de ((1S)-2-((5-(1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)-2-hidroxifenil)amino)-1-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)-2-oxoetil)-carbamato de bencilo (765 mg) y trifenilfosfano (0.705 g) en DCM (8.0 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces. Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. Después, se añadió DIAD (0.543 g) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua (20 ml) y se

extrajo con EA (20 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml, 3 x), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18, 150 x 40 mm, 15 μ m; fase móvil: A: agua (FA al 0.225 %), B: ACN; gradiente: 50-80 % de B durante 10 min, caudal: 25 ml/min) para proporcionar 0.510 g de una mezcla de diastereómeros. Una parte de esta mezcla (480 mg) se separó mediante SFC preparativa (columna: Chiralpak AS-10, 250 x 30 mm, 10 μ m, fase móvil: A: CO₂, B: ACN/MeOH (1:2, solución acuosa de NH₃ al 0.1 % (25 %)); gradiente: 60 % de B durante 3.68 min, caudal: 80 ml/min) para producir 167 mg del pico 1 y 184 mg del pico 2 que se asignó provisionalmente como ((S)-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)-metil)carbamato de bencilo. Análisis quiral analítico (columna: Chiralpak AS-3, 50 x 4.6 mm, 3 μ m; fase móvil: A para CO₂ y B para MeOH (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A del 10 % al 60 %; flujo: 3 ml/min; T: 35 °C; contrapresión: 100 bar): Pico 1: tr: 1.58 min (>99.5 %); pico 2: 2.09 min (>99.5 %).

Intermedio 40: 3-((R)-1-(2-((S)-Amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-5-fluoropiridin-2(1H)-ona*



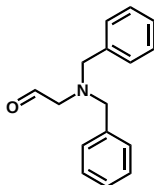
Se disolvió ((S)-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)-benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (50 mg) en IPA (3 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (5 mg). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando durante 3.5 h en una atmósfera de H₂. Después, se añadió metanol, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 38 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 418.1 [M+H]⁺; tr: 1.21 min (LC/MS-método A).

*asignación provisional de estereoquímica

Intermedio 41: (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(difluorometil)imidazolidin-2-ona

Etapas 1: 2-(Dibencilamino)acetaldehído

5



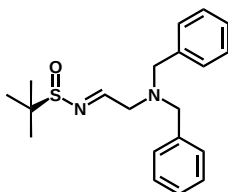
10

A una solución de DMSO (6.48 ml) en DCM (200 ml) se le añadió dicloruro de oxalilo (7.25 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Esta mezcla se añadió a una solución de 2-(dibencilamino)etan-1-ol (20 g) en DCM (20 ml) a 25 °C durante 1 h. Después, se añadió TEA (23.07 ml) a 25 °C y la mezcla resultante se mantuvo a 25 °C durante 10.5 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃ a pH 7-8 y después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (200 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 23.5 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 258.1[M+H+H₂O]⁺; tr: 0.38 min (LC/MS-método D).

15

20

Etapas 2: (R,E)-N-(2-(Dibencilamino)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida

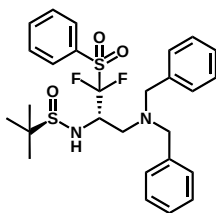


25

Una mezcla de 2-(dibencilamino)acetaldehído (34 g), (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (17.22 g), Cs₂CO₃ (92.58 g) en THF (400 ml) se agitó a 25 °C durante 3 h en atmósfera de N₂. Después, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con EA (100 ml, 3 x). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, malla 300-400, PE/EA = de 100/1 a 5/1) para producir 23 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 343.1 [M+H]⁺; tr: 0.52 min (LC/MS-método D).

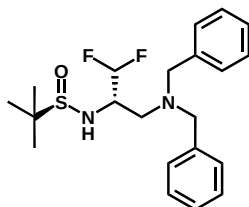
30

Etapa 3: (R)-N-((S)-3-(Dibencilamino)-1,1-difluoro-1-(fenilsulfonil)propan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida

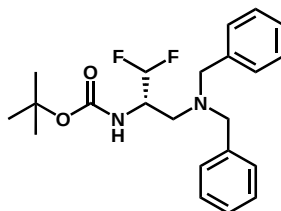


A una mezcla de (R,E)-N-(2-(dibencilamino)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (23 g) y difluorometilsulfonilbenceno (12.91 g) en THF (300 ml) se le añadió LiHMDS (1 M en THF, 87.30 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h en atmósfera de N₂. Después, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (300 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (200 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 36 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 535.2 [M+H]⁺; tr: 0.59 min (LC/MS-método D)

Etapa 4: (R)-N-((S)-3-(Dibencilamino)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



A una solución de (R)-N-((S)-3-(dibencilamino)-1,1-difluoro-1-(fenilsulfonil)-propan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (30 g) en MeOH (300 ml) se le añadió Mg (13.64 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h seguido de agitación a 40 °C durante 12 h. Después, la suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con HCl 0.5 M (ac., 50 ml) y EA (50 ml, 3 x). El filtrado se concentró a presión reducida para producir 16 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 395.1 [M+H]⁺; tr: 0.52 min (LC/MS-método D).

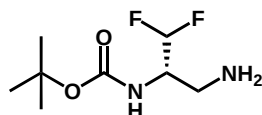
Etapa 5: (S)-(3-(dibencilamino)-1,1-difluoropropan-2-il)carbamato de terc-butilo

5

Una mezcla de (R)-N-((S)-3-(dibencilamino)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (15.7 g) y HCl/dioxano 2M (272.5 ml) en dioxano (200 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo al que se le añadió DCM (100 ml) seguido de TEA (11.08 ml) y carbonato de terc-butoxicarbonilo (10.42 g). Después de agitar a 25 °C durante 10 h, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep. (Columna: Kromasil Eternity XT 250 x 80 mm, 10 µm; fase móvil: A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM), B: ACN]; gradiente: 50-80 % de B durante 30 min, flujo: 140 ml/min) para producir 7 g del compuesto del título (pureza quiral 72.5 % de ee). LC/MS: m/z = 391.1 [M+H]⁺; tr: 0.51 min (LC/MS-método D).

10

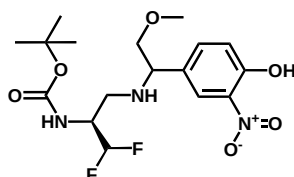
15

Etapa 6: (S)-(3-Amino-1,1-difluoropropan-2-il)carbamato de terc-butilo

20

Una mezcla de (S)-(3-(dibencilamino)-1,1-difluoropropan-2-il)carbamato de terc-butilo (6.4 g), HCl conc. (12 M, 2.73 ml) y Pd(OH)₂/C (10 %, 2.30 g) en EtOH (80 ml) se desgasificó y se purgó con H₂ 3 veces, y después la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de H₂ (15 psi). Después, la suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con H₂O (10 ml, 2 x) y MeOH (30 ml, 3 x). Se añadió TEA (8 ml) en el filtrado anterior a 0 °C y la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 6.8 g del compuesto del título en bruto.

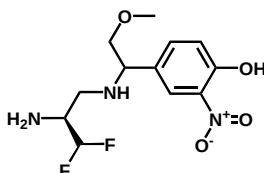
25

Etapa 7: ((2S)-1,1-Difluoro-3-((1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)amino)-propan-2-il)carbamato de terc-butilo

30

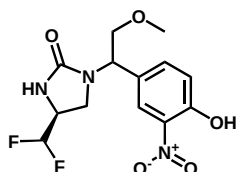
A una solución de 1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietan-1-ona (Int. 11, Etapa 2; 2.00 g) y (S)-(3-amino-1,1-difluoropropan-2-il)carbamato de terc-butilo (5.14 g) en IPA (20 ml) se le añadió TEA (3.43 ml) en una porción a 75 °C. Después de agitar a 75 °C durante 2 h, la mezcla se concentra al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (20 ml). Después, se añadió NaBH₃CN (3.33 g) en porciones a 25 °C. La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 5 min, después se añadió AcOH (3.90 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se añadió DCM (20 ml) al residuo. Con agitación rápida se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 0.5 h. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir 3.84 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 406.1 [M+H]⁺; tr: 0.76 min (LC/MS-método F).

Etapa 8: 4-(1-(((S)-2-Amino-3,3-difluoropropil)amino)-2-metoxietil)-2-nitrofenol



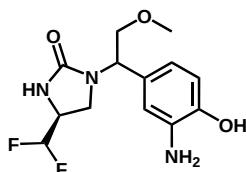
A una solución de ((2S)-1,1-difluoro-3-((1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)-amino)-propan-2-il)carbamato de terc-butilo (3.34 g) en DCM (5 ml) se le añadió HCl en dioxano (2 M, 33.40 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió con DCM (30 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a 8 con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (80 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir 2.2 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 306.2 [M+H]⁺; tr: 0.40 min (LC/MS-método D).

Etapa 9: (4S)-4-(Difluorometil)-1-(1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)imidazolidin-2-ona



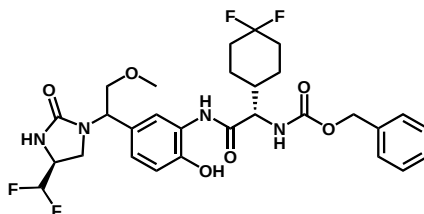
A una solución de 4-(1-(((S)-2-amino-3,3-difluoropropil)amino)-2-metoxietil)-2-nitrofenol (2.20 g) en THF (22 ml) se le añadió CDI (2.57 g). Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se mantuvo a 60 °C durante 1 h. Después, se añadió NaOH acuoso (5 M, 5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 min. La mezcla se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, malla 300-400, PE/EA = de 2/3 a 0/1) para producir 1.6 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 332.0 [M+H]⁺; tr: 0.77 min (LC/MS-método F).

Etapa 10: (4S)-1-(1-(3-Amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-(difluorometil)imidazolidin-2-ona



A una solución de (4S)-4-(difluorometil)-1-(1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)-imidazolidin-2-ona (1.60 g) en MeOH (48 ml) se le añadieron Pd/C (320 mg, 10 % de pureza) y solución de HCl (2 M en dioxano, 1.60 ml) en atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó y se purgó con H₂ 3 veces. Después, la mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (15 psi) a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (80 ml), los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para producir 1.46 g del compuesto del título.

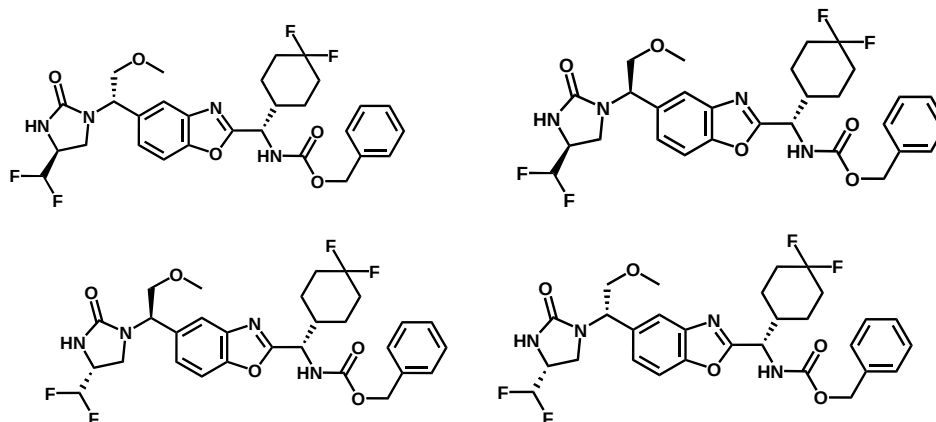
Etapa 11: ((1S)-1-(4,4-Difluorociclohexil)-2-((5-(1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)-2-hidroxifenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo



A una solución de ácido (4S)-1-(1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-4-(difluorometil)-imidazolidin-2-ona (1.4 g) y ácido (2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (1.67 g) en piridina (14 ml) se le añadió EDCI (2.67 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Después, se añadió solución acuosa de NaOH (5 M, 10 ml). Después de agitar la mezcla durante 10 min, el pH se ajustó a 5 con HCl acuoso (1 M). Se añadió agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EA (80 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, malla 300-400, PE/EA = de 1/4 a 0/1) para producir 850 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 611.4 [M+H]⁺; tr: 0.53 min (LC/MS-método D).

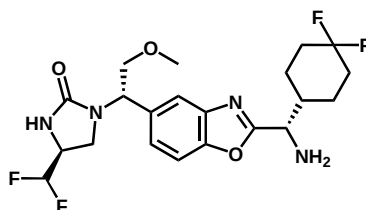
Etapa 12-P1, -P2, -P3 y -P4: ((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((S)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo, ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo, ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-1-((R)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo y ((S)-(4,4-difluorociclohexil)-(5-((S)-1-((R)-4-

((difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



A una solución de ((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((5-(1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)-2-hidroxifenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (800 mg) en THF (10 ml) se le añadieron PPh_3 (515 mg) y DEAD (297 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm; 10 μm ; fase móvil: A: agua, B: ACN; gradiente: 5-70 % de B durante 10 min, caudal: 60 ml/min) para producir 600 mg de una mezcla diastereomérica de los compuestos del título que se separó mediante SFC preparativa (DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 10 μm)); fase móvil: A: CO_2 , B: IPA/ACN (relación: 2/1); B: 30 %, modo de elución isocrático, caudal: 65 ml/min) para producir 131 mg de P1 que se asignó provisionalmente como ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxi-etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo, 167 mg de P2, 67 mg de P3 que se asignó provisionalmente como ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-1-((R)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-carbamato de bencilo y 90 mg de P4. Condiciones para P1 y P2 analíticos quirales: SFC (Chiralpak IK-3 (50 mm x 4.6 mm, 3 μm)); fase móvil: A: CO_2 , B: IPA/ACN (relación: 2:1, DEA al 0.05 %); B: 20-60 %, caudal: 3 ml/min). P1: tr 1.20 min, P2: tr 1.51 min. Condiciones para P3 y P4 analíticos quirales: SFC (Chiralpak IK-3 (50 mm x 4.6 mm, 3 μm)); fase móvil: A: CO_2 , B: EtOH (DEA al 0.05 %); B: 30-60 %, caudal: 3 ml/min). P1: tr 0.77 min, P2: tr 1.02 min.

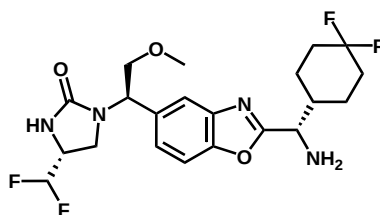
Intermedio 41: ((S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(difluorometil)imidazolidin-2-ona*



Se disolvió ((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-5-((S)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (Etapa 12-P1, 70 mg) en THF (3 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (6 mg). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando durante 2 h en una atmósfera de H₂. Para completar la reacción, se continuó agitando durante 1.25 h a 50 °C. Después, se añadió metanol, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 54 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 459.2 [M+H]⁺; tr: 1.20 min (LC/MS-método A).

*asignación provisional de estereoquímica

Intermedio 42: (R)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(difluorometil)imidazolidin-2-ona*



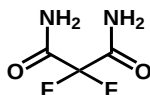
Se disolvió ((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-5-((R)-1-((R)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (Int. 41, Etapa 12-P3, 31 mg) en THF (3 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (3 mg). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando durante 1 h en una atmósfera de H₂. Para completar la reacción, se continuó agitando durante 2 h a 50 °C. Después, se añadió metanol, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 24 mg del

compuesto del título. LC/MS: $m/z = 459.2$ $[M+H]^+$; tr: 1.25 min (LC/MS-método A).

*asignación provisional de estereoquímica

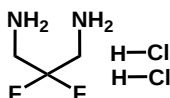
Intermedio 43: 1-((S)-1-(2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-5,5-difluorotetrahidropirimidin-2(1H)-ona

Etapas 1: 2,2-Difluoromalonamida



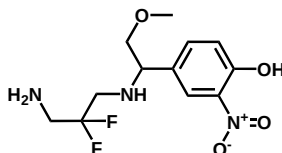
Se agitó 2,2-difluoromalonato de dimetilo (25 g) en solución de NH_3 (7 M en MeOH, 55 ml) a $0^\circ C$ durante 3.5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 18 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.23 (a s, 2 H), 8.08 (a s, 2 H).

Etapas 2: Diclorhidrato de 2,2-difluoropropano-1,3-diamina



A una solución de 2,2-difluoromalonamida (18 g) en THF (1000 ml) se le añadió $BH_3 \cdot THF$ (1 M, 652 ml) a $0^\circ C$. Después de agitar la solución a $0^\circ C$ durante 1 h, la mezcla se agitó a $80^\circ C$ durante 12 h en atmósfera de N_2 . Después, la mezcla se enfrió con un baño de hielo y se añadió MeOH (600 ml) gota a gota. La solución resultante se concentró a sequedad y se añadió otra porción de MeOH (200 ml). El disolvente se retiró de nuevo. Este proceso se repitió 3 veces. Después, al residuo se le añadió una solución de HCl en MeOH (4 N, 200 ml) lentamente y precipitó un sólido de color blanco. El sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOH (20 ml) y se secó a presión reducida para producir 21 g del compuesto del título.

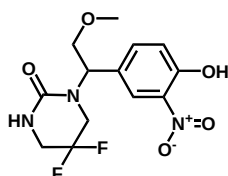
Etapas 3: 4-(1-((3-Amino-2,2-difluoropropil)amino)-2-metoxietil)-2-nitrofenol



A una solución de 1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietan-1-ona (Int. 11, Etapa 2, 6.46 g) y diclorhidrato de 2,2-difluoropropano-1,3-diamina (10.08 g) en IPA (80 ml) se le añadió TEA (15.3 ml) en una porción a $80^\circ C$. Después de agitar

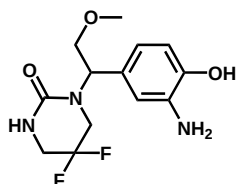
durante 2 h, la temperatura se redujo a 25 °C y la agitación continuó durante otras 12 h. Después, la mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en MeOH (80 ml) y se añadió NaBH₃CN (10.77 g) en porciones. Después de agitar la suspensión durante 5 min, se añadió AcOH (12.6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 25 min. Después, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con DCM (50 ml) y la mezcla resultante se agitó rápidamente durante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) a 25 °C. Después de agitar durante 1 h, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir 9.34 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 306.0 [M+H]⁺; tr: 0.57 min (LC/MS-método H).

Etapas 4: 5,5-difluoro-1-(1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



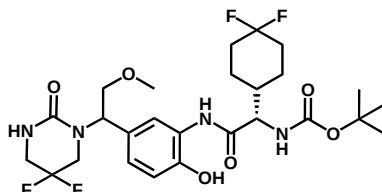
A una solución de 4-(1-((3-amino-2,2-difluoropropil)amino)-2-metoxietil)-2-nitrofenol (18 g) en THF (180 ml) se le añadió CDI (14.34 g). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, se añadió NaOH acuoso (0.5 M, 118 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. Después, la mezcla se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con EA (50 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico (100 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 5/1 a 0/1) para producir 8 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 331.9 [M+H]⁺; tr: 0.61 min (LC/MS-método H).

Etapa 5: 1-(1-(3-Amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-5,5-difluorotetrahidropirimidin-2(1H)-ona



A una solución de 5,5-difluoro-1-(1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-2-metoxietil)-tetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona (6 g) en THF (2 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (3 g). En una atmósfera de H₂ la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para producir 5.36 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 301.9 [M+H]⁺; tr: 0.56 min (LC/MS-método H).

Etapa 6: ((1S)-2-((5-(1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)-2-hidroxifenil)amino)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo

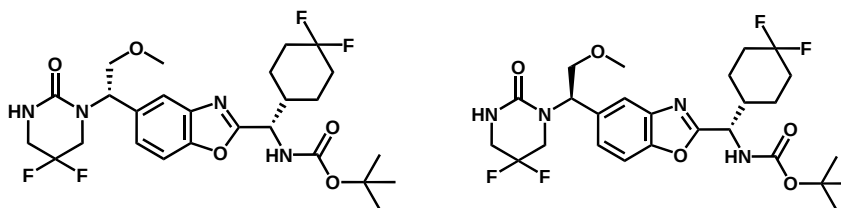


A una solución de 1-(1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-metoxietil)-5,5-difluorotetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona (4 g) en piridina (30 ml) se le añadieron EDCI (5.87 g) y ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (3.00 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (30 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 5/1 a 0/1) para producir 2.25 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 577.1 [M+H]⁺; tr: 0.44 min (LC/MS-método C).

Etapa 7-P1 y -P2: ((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo y ((S)-(5-((R)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-

metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo

5



10

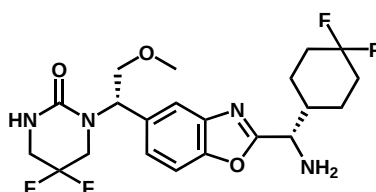
A una solución de ((1S)-2-((5-(1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)-2-hidroxifenil)amino)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (2.24 g) en THF (22 ml) se le añadió PPh₃ (1.53 g), seguido de DEAD (812 mg) a 60 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (20 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml, 2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: A: CO₂, B: MeOH (NH₃ al 0.1 % en H₂O); B: 30 %, modo de elución isocrático) para obtener 597 mg de P1, asignado provisionalmente como ((S)-5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]-oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo, y 544 mg de P2, asignado provisionalmente como ((S)-5-((R)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo. Condiciones para el análisis quiral de P1 y P2: SFC (Chiralpak IC-3 (50 mm x 4.6 mm, 3 µm)); fase móvil: A: CO₂, B: MeOH (DEA al 0.05 %); B: 5-40 %, caudal: 3 ml/min, T = 35 °C). P1: tr 1.80 min, P2: tr 2.09 min.

20

25

Intermedio 43: 1-((S)-1-(2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-5,5-difluorotetrahidropirimidin-2(1H)-ona*

30

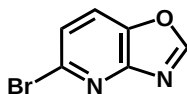


Se disolvió ((S)-5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)-benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (Etapa 7-P1, 150 mg) en DCM (6.5 ml). Se añadió TMSI (80 µl) con agitación. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con DCM y se añadió lentamente una solución saturada de NaHCO₃ con agitación fuerte. Después de 10 min, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 115 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 459.2 [M+H]⁺; tr: 1.27 min (LC/MS-método A).

*asignación provisional de estereoquímica

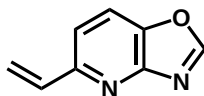
Intermedio 44: (S)-1-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

Etapa 1: 5-Bromooxazolo[4,5-b]piridina



A una solución de 2-amino-6-bromopiridin-3-ol (5 g) en tolueno (50 ml) se le añadieron dietoximetoxietano (8.80 ml) y TosOH (456 mg). La mezcla se agitó a 130 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM/EtOH = de 1/0 a 10/1) para producir 1.9 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

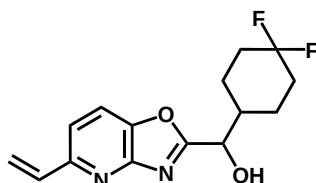
Etapa 2: 5-Viniloxazolo[4,5-b]piridina



Una mezcla de 5-bromooxazolo[4,5-b]piridina (3.50 g), vinil-trifluoroboroborato de potasio (4.71 g), Pd(dppf)Cl₂ (1.29 g), K₂CO₃ (7.29 g) en dioxano (70 ml) y H₂O (17.5 ml) se purgó con N₂ durante dos minutos, se calentó con agitación a 100 °C y se agitó durante 2 h en atmósfera de N₂. Después, la

mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EA (20 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente del gradiente del 0~20 % de EA/PE a 50 ml/min) para producir 1.70 g del compuesto del título. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 10.8, 17.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 1.6, 17.2 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 1.6, 10.8 Hz, 1H).

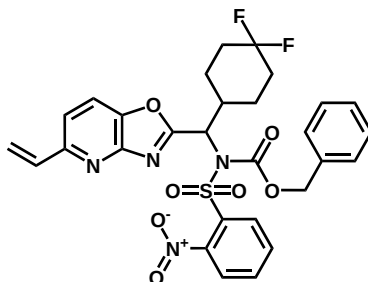
Etapas 3: (4,4-Difluorociclohexil)(5-viniloxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metanol



Una solución de 5-viniloxazolo[4,5-b]piridina (1.30 g) en THF seco (28 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, después la reacción se enfrió a -78 °C, se añadió i-PrMgCl (2 M en THF, 5.34 ml) gota a gota a la mezcla en 10 min, después, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Después, se añadió una solución de 4,4-difluorociclohexano-carbaldehído (1.38 g) en THF seco (14 ml) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, después se calentó a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) a 0 °C, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (20 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente del gradiente del 0~30 % de EA/PE a 40 ml/min)

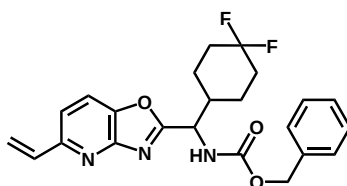
para producir 840 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 295.2 $[M+H]^+$; tr: 0.56 min (LC/MS-método D).

Etapa 4: ((4,4-Difluorociclohexil)(5-viniloxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)((2-nitrofenil)sulfonil)carbamato de bencilo



A una solución de (4,4-difluorociclohexil)(5-viniloxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metanol (600 mg) y N-(2-nitrofenil)sulfonilcarbamato de bencilo (754 mg) en THF (10 ml) se le añadió PPh_3 (588 mg) y DIAD (453 mg) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N_2 . Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente del gradiente del 0~40 % de EA/PE a 40 ml/min) para producir 647 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 613.3 $[M+H]^+$; tr: 0.69 min (LC/MS-método D).

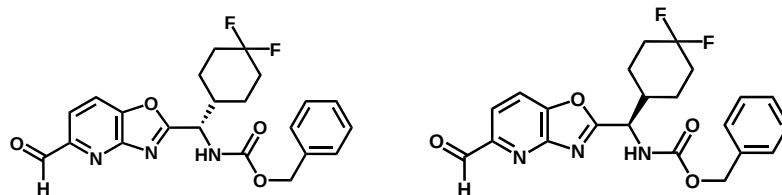
Etapa 5: ((4,4-Difluorociclohexil)(5-viniloxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)carbamato de bencilo



A una solución de ((4,4-difluorociclohexil)(5-viniloxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)((2-nitrofenil)sulfonil)carbamato de bencilo (390 mg) en DMF (4 ml) se le añadieron K_2CO_3 (439 mg) y 3-sulfanilpropano-1,2-diol (344 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (10 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna

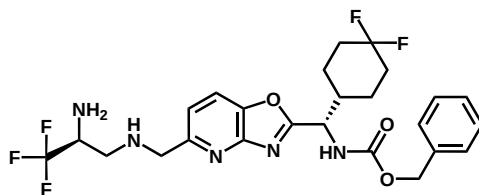
ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente del gradiente del 0~30 % de EA/PE a 20 ml/min) para producir 133 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 428.2 [M+H]⁺; tr: 0.64 min (LC/MS-método D).

Etapa 6: (S)-((4,4-difluorociclohexil)(5-formiloxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)carbamato de bencilo (P1) y (R)-((4,4-difluorociclohexil)(5-formiloxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)carbamato de bencilo (P2)



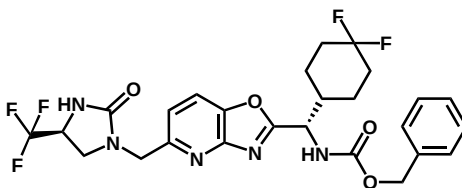
A una solución de ((4,4-difluorociclohexil)(5-viniloxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)carbamato de bencilo (185 mg) en dioxano (1.8 ml), DCM (1.8 ml) y H₂O (0.3 ml) se le añadieron 2,6-dimetilpiridina (92.7 mg), NaIO₄ (277 mg) y K₂OsO₄•2H₂O (3.19 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EA (10 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La fase acuosa se inactivó mediante solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (10 ml) a 0 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente del gradiente del 0 ~ 20 % de EA/PE a 20 ml/min) para producir 124 mg de una mezcla diastereomérica. Combinado con otro lote, se separaron 280 mg de esta mezcla mediante SFC (columna: DAICEL Chiralcell OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: A: CO₂, B: IPA; B: 30 %, modo de elución isocrático, caudal: 60 ml/min) para producir 96.25 mg de P1 que se asignó provisionalmente como (S)-((4,4-difluorociclohexil)(5-formiloxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)carbamato de bencilo y 110 mg de P2 que se asignó provisionalmente como (R)-((4,4-difluorociclohexil)(5-formiloxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)carbamato de bencilo. Análisis quiral analítico (columna: Chiralcell OJ-3, 4.6 mm x 50 mm, 3 µm; eluyentes: CO₂/IPA (DEA al 0.05 %); gradiente: B en A desde el 5-40 %; flujo: 3 ml/min; temperatura: 35 °C; contrapresión: 100 bar). Tr de P1: 1.54 min (>99.5 % de), Tr de P2: 1.82 min (>99 % de).

Etap 7: ((S)-(5-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo



Se disolvieron (S)-((4,4-difluorociclohexil)(5-formiloxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-carbamato de bencilo (Etap 6-P1, 50 mg) y clorhidrato de (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (23 mg) en DCM seco (2 ml). Después de la adición de TEA (70 μ l), la mezcla se agitó durante 10 min a TA antes de calentarse a 40 °C durante 1 h. Después de enfriar se añadieron NaBH_3CN (26 mg), MeOH seco (1 ml) y AcOH (30 μ l) y se continuó agitando durante 2 h. Después de reposar durante la noche, la mezcla se vertió en solución saturada de NaHCO_3 y la mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (YMC J'Sphere ODS-C18, 30 mm x 150 mm, 4 μ m; 50 ml/min, 95 % de H_2O (TFA al 0.05 %)/5 % de ACN durante 2 min y después del 95 % de H_2O (TFA al 0.05 %)/5-100 % de ACN en 20 min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, el ACN se eliminó, se añadió una solución saturada de NaHCO_3 (pH~ 7) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 41 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 542.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tr: 1.65 min (LC/MS-método A).

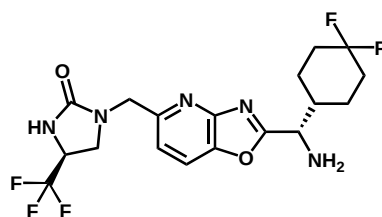
Etap 8: ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)carbamato de bencilo



En atmósfera de Ar se disolvió ((S)-(5-(((S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (40 mg) en THF seco (2.7 ml).

Después de agitar durante 5 min a 65 °C, se añadió CDI (36 mg). Después de 19.5 h se añadió CDI adicional (33 mg) y se continuó agitando a 65 °C durante 7 h. Después, la mezcla se vertió en solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se liofilizó para producir 19 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 568.2 [M+H]⁺; tr: 2.22 min (LC/MS-método A).

Intermedio 44: (S)-1-((2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona*

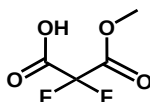


Se disolvió ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)carbamato de bencilo (15 mg) en IPA (1.5 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (1.4 mg). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando durante 1 h en una atmósfera de H₂ (globo). Después, se añadió metanol, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para producir 13 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 434.3 [M+H]⁺; tr: 0.63 min (LC/MS-método B).

*asignación provisional de estereoquímica

Intermedio 45: (S)-1-(4-(2-(Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,5-difluorotetrahidropirimidin-2(1H)-ona

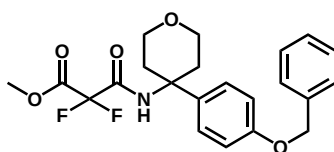
Etapas 1: Ácido 2,2-difluoro-3-Metoxi-3-oxopropanoico



A una solución de 2,2-difluoromalonato de dimetilo (20 g) en THF (100 ml) se le añadió LiOH.H₂O (3.99 g) en H₂O (100 ml). La mezcla se agitó a 20 °C

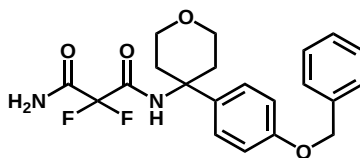
durante 2 h. Después, el THF se eliminó a presión reducida. La solución acuosa resultante se extrajo con PE/EA (5:1, 100 ml, 2 x) y las fases orgánicas se desecharon. La capa acuosa se ajustó a pH 1 usando ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con EA (200 ml, 3 x). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 13 g del compuesto del título.

Etapas 2: 3-((4-(4-(Benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2,2-difluoro-3-oxopropanoato de metilo



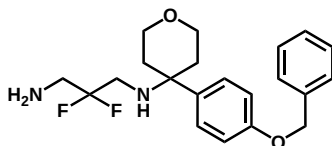
A una solución de ácido 2,2-difluoro-3-metoxi-3-oxopropanoico (4.08 g) en DMF (50 ml) se le añadieron HATU (10.06 g), DIEA (10.76 ml) y 4-(4-(benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-amina (Int. 46, Etapa 4; 5 g). Esta mezcla se agitó a 20 °C durante 0.1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (50 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = de 10/1 a 1/1) para producir 2 g del compuesto del título.

Etapas 3: N1-(4-(4-(Benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,2-difluoromalonamida



Se agitó 3-((4-(4-(benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2,2-difluoro-3-oxopropanoato de metilo (5.2 g) en solución metanólica de NH₃ (7 M, 34.67 ml) a 20 °C durante 0.2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 4.2 g del compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.62-8.84 (m, 1H), 8.24-8.43 (m, 1H), 8.07-8.21 (m, 1H), 7.26-7.49 (m, 7H), 6.84-7.06 (m, 2H), 5.02-5.22 (m, 2H), 3.66-3.85 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 2H), 2.38-2.47 (m, 2H), 1.82-1.97 (m, 2H).

Etapa 4: N1-(4-(4-(benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,2-difluoropropano-1,3-diamina



5

El compuesto del título se preparó mediante química de flujo modificada. Solución 1 = N1-(4-(4-(Benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,2-difluoromalonamida (3.7 g) en metoxiciclopentano (74 ml); Solución 2 = BH₃.THF (1 M en THF, 36.6 ml). La solución 1 se bombeó mediante la bomba 1 (3.24 ml/min) al reactor de flujo 1 (reactor de tanque agitado continuo (CSTR), 50 ml, 100 °C), el reactor de flujo 2 (CSTR, 50 ml, 100 °C) y el reactor de flujo 3 (CSTR, 50 ml, 100 °C). La solución 2 se bombeó mediante la bomba 2 (1.76 ml/min) al reactor de flujo 1 (GL, CSTR, 50 ml, 100 °C), el reactor de flujo 2 (GL, CSTR, 50 ml, 100 °C) y el reactor de flujo 3 (GL, CSTR, 50 ml, 100 °C). El tiempo de residencia en los reactores de flujo 1, 2 y 3 fue de 10 min cada uno. La transferencia de un reactor a otro se produjo cuando se alcanzó un volumen de 50 ml con presión de nitrógeno. Ambas bombas se pusieron en marcha al mismo tiempo. La recogida de la mezcla de reacción se detuvo después de 30 min. Después, la mezcla se inactivó con MeOH (30 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH/EA = de 0/1 a 1/6) para producir 2.8 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26-7.49 (m, 7H), 6.89-7.04 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 2.65-2.79 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 2H), 1.80 (a, 2H).

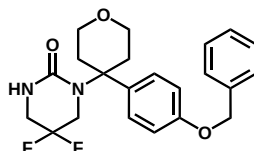
10

15

20

25

Etapa 5: 1-(4-(4-(Benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,5-difluorotetrahydro-pirimidin-2(1H)-ona

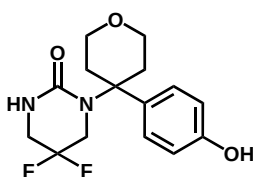


30

A una solución de N1-(4-(4-(benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,2-difluoropropano-1,3-diamina (2.8 g) en THF (40 ml) se le añadió CDI (6.03 g). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó

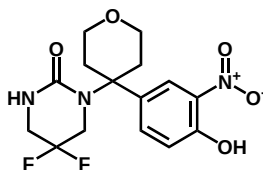
con HCl acuoso (1 M, 60 ml) y se extrajo con EA (50 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 2.9 g del compuesto del título. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7.22-7.63 (m, 7H), 6.89-7.05 (m, 2H), 6.50-6.78 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.53-3.70 (m, 4H), 3.38-3.52 (m, 4H), 2.64-2.76 (m, 2H), 2.04-2.21 (m, 2H).

Etapa 6: 5,5-Difluoro-1-(4-(4-hidroxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



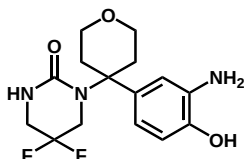
A una solución de 1-(4-(4-(benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,5-difluorotetrahydro-pirimidin-2(1H)-ona (2.9 g) en EA (50 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (767 mg) en atmósfera de N_2 . La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó en atmósfera de H_2 (15 psi) a 20 °C durante 2 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para producir 2.2 g del compuesto del título. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.15-7.35 (m, 2H), 6.65-6.82 (m, 2H), 6.56-6.63 (m, 1H), 3.53-3.70 (m, 4H), 3.37-3.50 (m, 4H), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.00-2.16 (m, 2H).

Etapa 7: 5,5-Difluoro-1-(4-(4-hidroxi-3-nitrofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



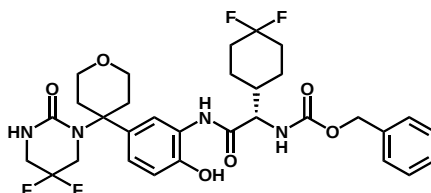
A una solución de 5,5-difluoro-1-(4-(4-hidroxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (1.7 g) en THF (20 ml) se le añadió nitrito de terc-butilo (1.12 g) y H_2O (0.196 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (10 ml), se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = de 10/1 a 0/1) para producir 800 mg del compuesto del título.

Etapa 8: 1-(4-(3-Amino-4-hidroxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,5-difluorotetrahydro-pirimidin-2(1H)-ona



A una solución de 5,5-difluoro-1-(4-(4-hidroxi-3-nitrofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (800 mg) en MeOH se le añadió Pd al 10 %/C (200 mg) en atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó y se purgó con H₂ 3 veces. La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (15 psi) a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para producir 700 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 350.0 [M+Na]⁺; tr: 0.31 min (LC/MS-método D).

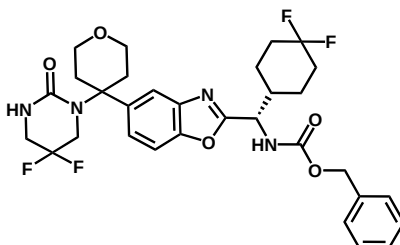
Etapa 9: (S)-2-(((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-hidroxifenil)amino)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo



A una solución de 1-(4-(3-amino-4-hidroxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,5-difluorotetrahydro-pirimidin-2(1H)-ona (750 mg), ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (825 mg) en piridina (10 ml) se le añadió EDCI (1.32 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con HCl acuoso (1 M, 150 ml) y el precipitado se recogió mediante filtración. La torta del filtro se secó a presión

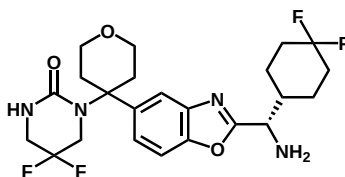
reducida para producir 1.4 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 637.3 $[M+H]^+$; tr: 0.50 min (LC/MS-método D).

Etapa 10: (S)-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo



A una solución de (S)-2-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-hidroxifenil)amino)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (1 g) en THF (10 ml) se le añadieron PPh_3 (824 mg) y DEAD (410 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml, 2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , (PE:DCM = 1:1)/(EA:MeOH = 5:1) - de 100/1 a 3/1) para producir 950 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 619.3 $[M+H]^+$; tr: 0.99 min (LC/MS-método F).

Intermedio 45: (S)-1-(4-(2-(Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,5-difluorotetrahidropirimidin-2(1H)-ona

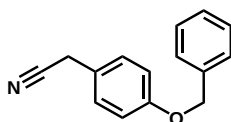


Se disolvió (S)-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (106 mg) en una mezcla de THF (4.0 ml) e IPA (1.5 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (9 mg). El matraz se purgó con H_2 y se continuó agitando durante 21 h en una atmósfera de H_2 . Después, se añadió metanol, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en

ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 85 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 485.2$ $[M+H]^+$; tr: 1.26 min (LC/MS-método A).

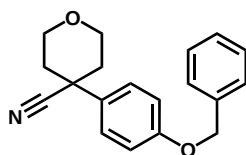
Intermedio 46: (S)-1-(4-(2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]-oxazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

5 Etapla 1: 2-(4-(Benciloxi)fenil)acetonitrilo



10 A una solución de 2-(4-hidroxifenil)acetonitrilo (90 g) en DMF (900 ml) se le añadieron K_2CO_3 (93.42 g) y bromometilbenceno (116 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (4500 ml). Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (100 ml, 3 x) y se secaron al vacío para producir 130 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 - 7.47 (m, 2 H), 7.38 (t, $J=7.27$ Hz, 2 H), 7.30 - 7.35 (m, 1 H), 7.26 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H), 7.03 (d, $J=8.44$ Hz, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 3.92 (s, 2 H).

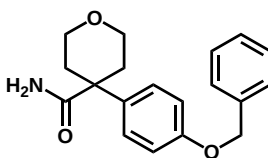
Etapla 2: 4-(4-(Benciloxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



20 A una solución de 2-(4-(benciloxi)fenil)acetonitrilo (130 g) en THF (1300 ml) se le añadió bis de litio (trimetilsilil)amida (1 M en THF, 1.91 l) a 0 °C, después de 30 min, se añadió 1-cloro-2-(2-cloroetoxi)etano (83.27 g). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, se añadió agua (1.5 l) a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con EA (300 ml, 4 x). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con PE:EA (1:1, 150 ml) a 25 °C durante 30 min para producir 150 g del compuesto del título.

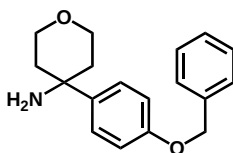
Etapla 3: 4-(4-(Benciloxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

30



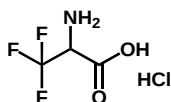
A una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (30 g) en DMSO (200 ml) se le añadieron K_2CO_3 (28.27 g) y H_2O_2 (19.65 ml, 30 % de pureza). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Después, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (300 ml) gota a gota. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EA (200 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se trituró con PE:EA (1:1, 150 ml) a 25 °C durante 10 min para producir 25.8 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.36 - 7.48 (m, 4 H), 7.24 - 7.35 (m, 3 H), 7.13 (a s, 1 H), 6.97 (a d, $J=8.80$ Hz, 3 H), 5.08 (s, 2 H), 3.65 - 3.78 (m, 2 H), 3.40 - 3.52 (m, 2 H), 2.39 (a d, $J=13.33$ Hz, 2 H), 1.68 - 1.83 (m, 2 H).

Etapas 4: 4-(4-(Benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-amina



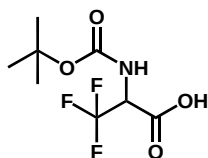
A una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (10.1 g) en la mezcla de ACN (150 ml) y H_2O (50 ml) se le añadió 2,2,2-trifluoroacetato de [fenilo-(2,2,2-trifluoroacetil)oxi-yodanilo] (15.3 g) en atmósfera de N_2 . Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, el ACN se eliminó a presión reducida y la mezcla en bruto se trató con HCl acuoso (1 N, 100 ml). Después de la filtración, la torta del filtro se disolvió en solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (100 ml) y se extrajo con EA (100 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se trituró con PE/EA (2:1, 80 ml) a 25 °C durante 15 min, se filtró y la torta del filtro se secó para producir 7.2 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 - 7.27 (m, 7H), 6.96 (a d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.82 (a t, $J = 10.1$ Hz, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 2.06 - 1.87 (m, 2H), 1.55 (a d, $J = 12.8$ Hz, 2H).

Etapas 5: Clorhidrato de ácido 2-amino-3,3,3-trifluoropropanoico



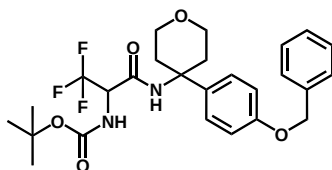
Una mezcla de 2-amino-3,3,3-trifluoropropanoato de etilo (5.0 g) y solución acuosa de HCl (6 M, 80 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 4.5 g del compuesto del título.

5 Etapa 6: Ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3,3-trifluoropropanoico



10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocaron clorhidrato de ácido 2-amino-3,3,3-trifluoropropanoico (4.5 g) e hidróxido de tetrametilamonio (9.14 g) en ACN (40 ml). Se permitió que la reacción se agitase a 25 °C hasta que la mezcla se volviera transparente (~30 min). A esta solución se le añadió (Boc)₂O (11.5 ml) y se dejó que la solución transparente se agitase a 25 °C durante 2.5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con H₂O (50 ml). La fase acuosa se extrajo con PE (50 ml, 3 x) y la fase acuosa se acidificó con solución acuosa de HCl (1 M). La fase acuosa se extrajo con EA (100 ml, 2 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir 7.0 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (a d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.86 (quin, J = 8.7 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

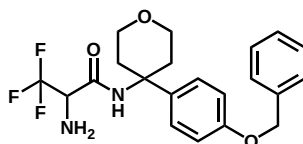
20 Etapa 7: (3-((4-(4-(Benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-1,1,1-trifluoro-3-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo



25 A una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-amina (5.0 g) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3,3-trifluoropropanoico (5.58 g) en THF (80 ml) se le añadieron HATU (10.1 g) y DIEA (9.06 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EA (100 ml, 2 x), se lavó con salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice

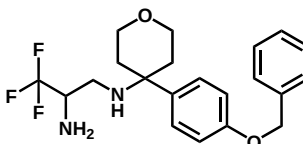
SepaFlash® de 40 g, eluyente del gradiente del 0~30 % de EA/PE a 100 ml/min) para producir 8.0 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 531.3 [M+Na]⁺; tr: 0.57 min (LC/MS-método D).

Etapa 8: (3-((4-(4-(Benciloxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-1,1,1-trifluoro-3-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo



A una solución de (3-((4-(4-(benciloxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-1,1,1-trifluoro-3-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (8.0 g) en DCM (20 ml) se le añadió HCl/dioxano (2 M, 78 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, se añadió solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (200 ml) a la solución de reacción y la mezcla resultante se ajustó a pH 8, después se extrajo con EA (100 ml, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 6.3 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 431.2 [M+Na]⁺; tr: 0.47 min (LC/MS-método D).

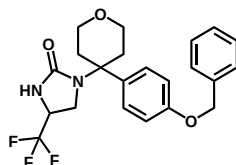
Etapa 9: N1-(4-(4-(benciloxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina



El compuesto del título se preparó mediante química de flujo: Solución 1: (3-((4-(4-(Benciloxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-1,1,1-trifluoro-3-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (7 g) en metoxiciclopentano (70 ml); Solución 2: BH₃-Me₂S (10 M, 5.14 ml) en metoxiciclopentano (70 ml). La Solución 1 se bombeó mediante la bomba 1 (2.482 ml/min) al reactor de flujo 1 (reactor de tanque agitado continuo (CSTR), 50 ml, 90 °C), el reactor de flujo 2 (CSTR, 50 ml, 90 °C) y el reactor de flujo 3 (GL, CSTR, 50 ml, 90 °C). La solución 2 se bombeó mediante la bomba 2 (2.518 ml/min) al reactor de flujo 1 (CSTR, 50 ml, 90 °C), el reactor de flujo 2 (CSTR, 50 ml, 90 °C) y el reactor de flujo 3 (CSTR, 50 ml, 90 °C). El tiempo de residencia en el reactor de flujo 1, 2 y 3 fue

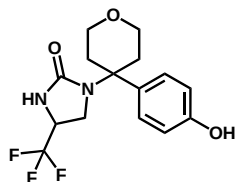
de 10 min para cada uno. La transferencia de un reactor a otro se produjo cuando se alcanzó un volumen de 50 ml con presión de nitrógeno. La bomba 1 y la bomba 2 se iniciaron al mismo tiempo. Después de 30 min, la mezcla recogida se inactivó con HCl acuoso (1 M, 30 ml) por debajo de 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (50 ml), se extrajo con EA (100 ml, 2 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir 5.4 g del compuesto del título.

Etapa 10: 1-(4-(4-(Benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona



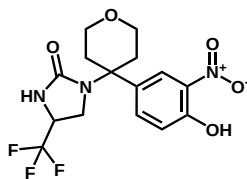
A una solución de N1-(4-(4-(benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (5.4 g) en THF (60 ml) se le añadió CDI (11.1 g). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se trituró con EA/PE (1:1, 50 ml) a 25 °C durante 30 min, el filtrado se lavó con solución acuosa de HCl (1 M, 100 ml) y después se extrajo con EA (50 ml, 2 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 1/0~1/1) para producir 4.1 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.41 - 4.25 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.27 (a dd, J = 3.9, 10.3 Hz, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.65 - 2.95 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H).

Etapa 11: (S)-1-(4-(4-Hidroxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona



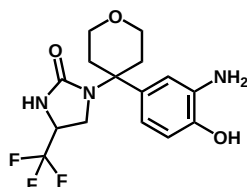
A una solución de 1-(4-(4-(benciloxi)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (4.1 g) en MeOH (100 ml) se le añadió Pd/C (1.0 g, 10 % de pureza) en atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó y se purgó con H₂ 3 veces. La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (15 psi) a 30 °C durante 12 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir 3.1 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 353.1 [M+Na]⁺; tr: 0.42 min (LC/MS-método D).

Etapa 12: 1-(4-(4-Hidroxi-3-nitrofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona



A una solución de (S)-1-(4-(4-hidroxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (2.5 g) en THF (40 ml) se le añadió nitrito de terc-butilo (2.34 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 5.0 g del compuesto del título en bruto.

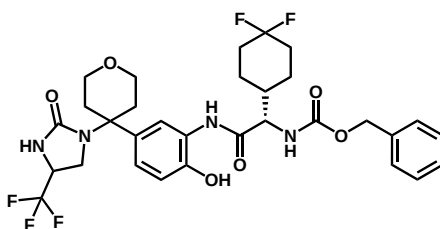
Etapa 13: 1-(4-(3-Amino-4-hidroxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona



A una solución de 1-(4-(4-hidroxi-3-nitrofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (5.0 g, en bruto) en DCM/IPA 3:1 (80 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (1.4 g) en atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó y

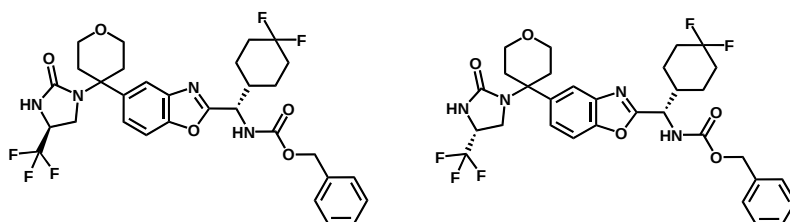
se purgó con H₂ 3 veces. La mezcla se agitó a H₂ (15 psi) a 30 °C durante 3 h. Después, la mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0~60 % de EA/DCM) para producir 2.4 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 346.1 [M+H]⁺; tr: 0.32 min (LC/MS-método D).

Etapa 14: ((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-(4-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo



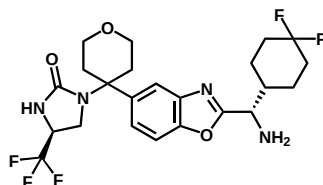
A una solución de 1-(4-(3-amino-4-hidroxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (1.5 g) y ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (1.7 g) en piridina (30 ml) se le añadió EDCI (2.5 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EA (100 ml, 2 x), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; Columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente del gradiente del 0~30 % de EA/PE a 100 ml/min) para producir 1.5 g del compuesto del título. LC/MS: m/z = 655.4 [M+H]⁺; tr: 0.51 min (LC/MS-método D).

Etapa 15: ((S)-(4,4-difluorociclohexil)5-(4-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo y ((S)-(4,4-difluorociclohexil)5-(4-((R)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo



Una mezcla de ((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2-hidroxi-5-(4-(2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)amino)-2-oxoetil)-carbamato de bencilo (1.5 g) y trifenilfosfano (1.8 g) en THF (20 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces. La mezcla se agitó a 60 °C durante 0.5 h. Después, se añadió DIAD (0.927 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (columna: Phenomenex luna C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: A: agua, B: ACN; gradiente: 10-50 % de B durante 10 min, caudal: 120 ml/min) para producir 1.2 g de una mezcla diastereomérica que se purificó mediante SFC preparativa (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: A: CO₂, B: IPA; B: 35 %, modo de elución isocrático, caudal: 70 ml/min) para obtener 290 mg de P1 que se asignó provisionalmente como ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(4-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo y 438 mg de P2 que se asignó provisionalmente como ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(4-((R)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo. Análisis quiral analítico (columna: Chiralpak AD-3, 50 mm x 4.6 mm, 3 µm; eluyentes: A: CO₂, B: IPA (DEA al 0.05 %); gradiente: B desde el 10-60 %; flujo: 3 ml/min; temperatura: 35 °C; contrapresión: 100 bar). Tr de P1: 1.37 min (>99.5 %), tr de P2: 1.61 min (>99.5 %).

Intermedio 46: ((S)-1-(4-(2-((S)-Amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona*



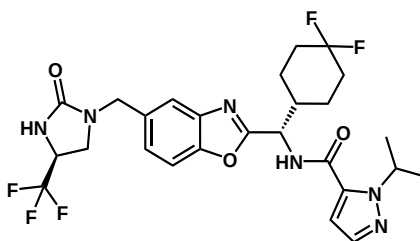
Se disolvió ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(4-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de bencilo (Etapa 15-P1; 65 mg) en IPA (4 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (5 mg). El matraz se purgó con H₂ y se continuó agitando durante 1.5 h en una atmósfera de H₂. Para completar la reacción, la mezcla se calentó a 50 °C durante 45 min.

Después, se añadió metanol, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en ACN/agua y se liofilizó durante la noche para producir 55 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 503.2$ $[M+H]^+$; tr: 1.29 min (LC/MS-método A).

*asignación provisional de estereoquímica

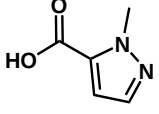
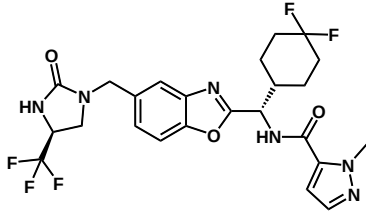
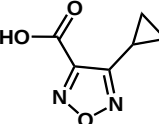
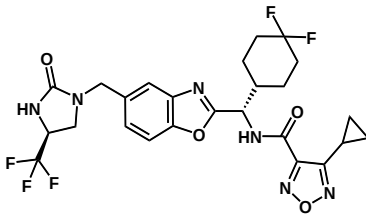
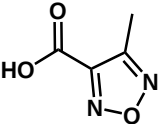
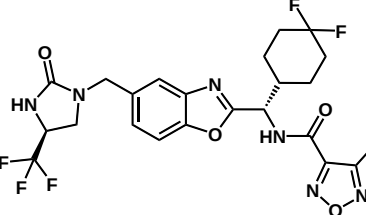
Compuestos de ejemplo

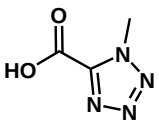
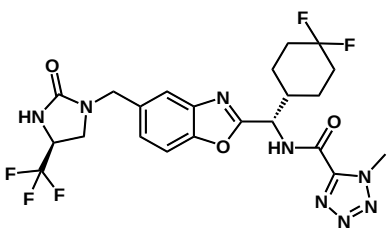
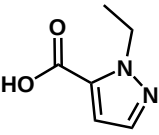
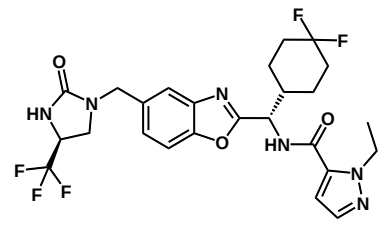
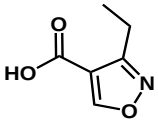
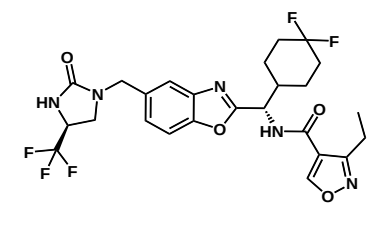
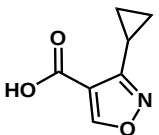
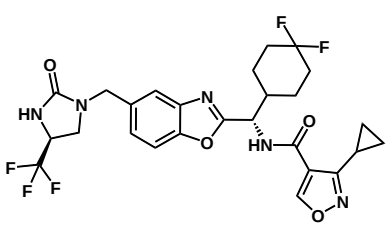
Ejemplo 1: N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida

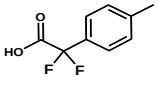
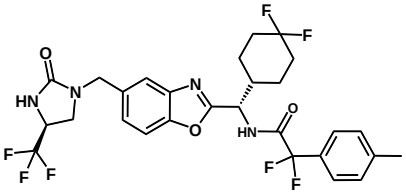
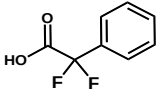
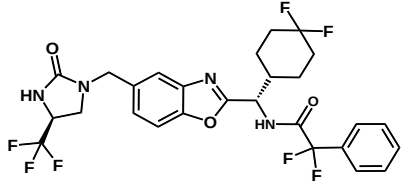
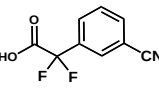
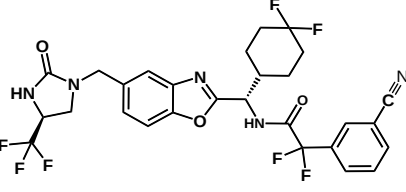
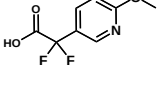
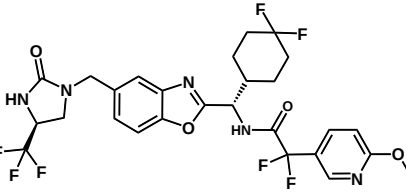


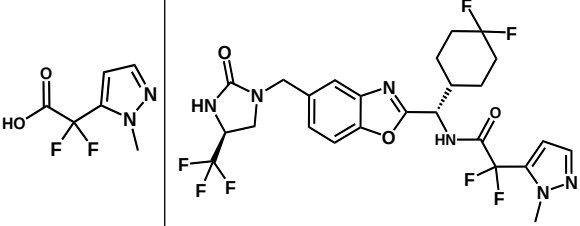
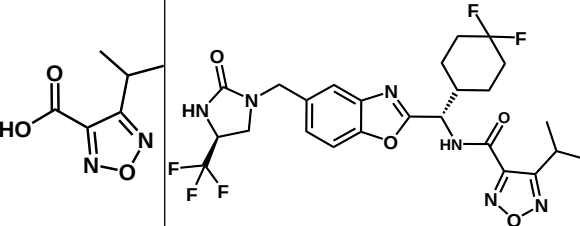
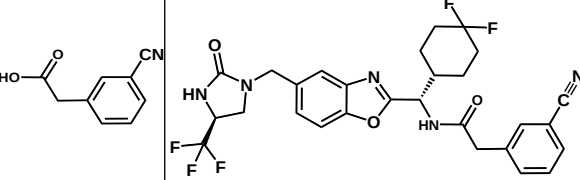
Se disolvieron (S)-1-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 1, 453 mg) y ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico (194 mg) en DCM (12 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (730 μ l) y T3P (2.18 ml). Después de 2 h, la agitación se detuvo y, después de reposar durante la noche, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Purosphere® STAR-RP18, 25 mm x 250 mm, 10 μ m; 30 ml/min, del 95 % de H_2O /5 % de ACN al 10 % de H_2O /90 % de ACN en 45 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 377 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 569.3$ $[M+H]^+$; tr: 2.24 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.36 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.25 – 5.20 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.57 – 3.51 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.13 – 1.65 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 8H).

De manera análoga al Ejemplo 1, usando (S)-1-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)-metil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 1) como material de partida, se prepararon:

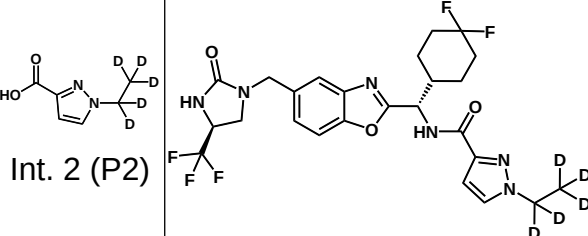
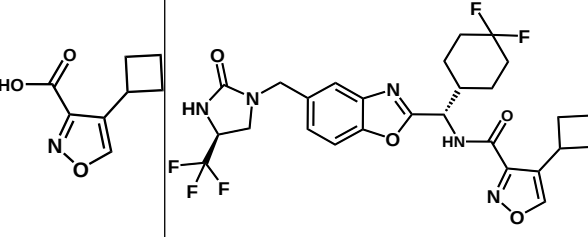
Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento
2			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	5.5 mg, 24 %
3			4-Ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	7.0 mg, 29 %
4			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	9.6 mg, 24 %

5	5			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-tetrazol-5-carboxamida	18 mg, 47 %
10	6			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	229 mg a, 60 %
15	7			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida	15.6 m g, 68 %
20	8			3-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-	16.3 m g, 69 %
25					
30					

			il)metil)isoxazol-4-carboxamida	
5	9			14.1 m g ^a , 58 %
10				
15	10			19.0 m g ^a , 70 %
20				
25	11			16.6 m g ^a , 59 %
30	12			21.0 m g ^a , 74 %

			benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoro-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetamida	
5			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acetamida	
10	13			18.7 m g ^a , 69 %
15	14		N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	17.3 m g ^a , 66 %
20				
25	15		2-(3-cianofenil)-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)acetamida	17.9 m g ^a , 67 %
30				

5	16			2-(3-cianofenil)-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)propanamida	17.5 m g ^a , 64 %
10	17			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetamida	22.2 m g ^a , 66 %
20	18			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-isopropillisoxazol-3-carboxamida	18.5 m g ^a , 70 %
25	19			(S)-1-((2-((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(1-(etil-d ₅)-1H-pirazol-5-il)-3-oxopropil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluoro-	17.2 m g ^a , 67 %

			metil)imidazolidin-2-ona	
5	20		N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-(etil- <i>d</i> ₅)-1H-pirazol-3-carboxamida	17.7 m g ^a , 68 %
10	21		4-ciclobutil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-3-carboxamida	18.7 m g ^a , 70 %

^a HPLC RP preparativa usando Agilent Prep C18, 30 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min).

Ejemplo 2:

LC/MS: *m/z* = 541.1 [M+H]⁺; tr: 1.99 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.26 – 5.20 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 10.0, 4.3 Hz, 1H, partially superposición water), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.13 – 1.64 (m, 6H), 1.50 – 1.29 (m, 2H).

Ejemplo 3:

LC/MS: *m/z* = 569.1 [M+H]⁺; tr: 2.39 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* =

1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.31 – 5.25 (m, 1H), 4.46 – 4.33 (m, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 1H, partially superposición water), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 2.13 – 1.67 (m, 6H), 1.53 – 1.31 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.02 – 0.93 (m, 2H).

5 **Ejemplo 4:**

LC/MS: m/z = 543.1 [M+H]⁺; tr: 2.22 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.29 – 5.22 (m, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 9.9, 4.2 Hz, 1H, partially superposición water), 2.48 (s, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.13 – 1.65 (m, 6H), 1.52 – 1.30 (m, 2H).

Ejemplo 5:

LC/MS: m/z = 543.3 [M+H]⁺; tr: 1.92 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 6H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 1H, partially superposición water), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.13 – 1.69 (m, 6H), 1.50 – 1.30 (m, 2H).

Ejemplo 6:

LC/MS: m/z = 555.2 [M+H]⁺; tr: 2.12 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.59 (m, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.26 – 5.20 (m, 1H), 4.49 – 4.31 (m, 5H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 10.0, 4.2 Hz, 1H, partially superposición water), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.13 – 1.65 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 7:

LC/MS: m/z = 556.2 [M+H]⁺; tr: 2.18 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.39 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.26 – 5.21 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.57 – 3.51 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 9.9, 4.2 Hz, 1H, partially superposición water), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.13 – 1.62 (m, 6H), 1.51 – 1.28 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

Ejemplo 8:

LC/MS: $m/z = 568.3 [M+H]^+$; tr: 2.21 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.36 (s, 1H), 9.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.27 – 5.21 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.42 (tt, $J = 8.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.13 – 1.62 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H), 1.04 – 0.93 (m, 2H), 0.93 – 0.83 (m, 2H).

Ejemplo 9:

LC/MS: $m/z = 601.3 [M+H]^+$; tr: 2.48 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.49 (a d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (a d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.10 – 5.03 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 9.9, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.38 – 2.26 (m, 4H), 2.09 – 1.60 (m, 6H), 1.40 – 1.21 (m, 2H).

Ejemplo 10:

LC/MS: $m/z = 587.2 [M+H]^+$; tr: 2.38 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 7H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 4.1$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.08 – 1.61 (m, 6H), 1.39 – 1.21 (m, 2H).

Ejemplo 11:

LC/MS: $m/z = 612.2 [M+H]^+$; tr: 2.31 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.12 (a s, 1H), 8.08 (a d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.96 (a d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 – 7.59 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.13 – 5.07 (m, 1H), 4.46 – 4.31 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.2, 4.6$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.09 – 1.61 (m, 6H), 1.41 – 1.19 (m, 2H).

Ejemplo 12:

LC/MS: $m/z = 618.3 [M+H]^+$; tr: 2.32 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.43 – 8.40 (m, 1H), 7.90 (dd, $J =$

8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 1H, partially superposición water), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.09 – 1.61 (m, 6H), 1.41 – 1.21 (m, 2H).

Ejemplo 13:

LC/MS: m/z = 591.2 [M+H]⁺; tr: 2.14 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.60 (m, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.59 – 6.56 (m, 1H), 5.16 – 5.09 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 9.9, 4.3 Hz, 1H, partially superposición water), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 2.12 – 1.64 (m, 6H), 1.47 – 1.25 (m, 2H).

Ejemplo 14:

LC/MS: m/z = 571.0 [M+H]⁺; tr: 2.50 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.30 – 5.26 (m, 1H), 4.46 – 4.33 (m, 3H), 3.57 – 3.52 (m, 1H), 3.38 – 3.30 (m, 1H, partially superposición water), 3.28 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.11 – 1.68 (m, 6H), 1.51 – 1.33 (m, 2H), 1.29 – 1.26 (m, 6H).

Ejemplo 15:

LC/MS: m/z = 576.2 [M+H]⁺; tr: 2.10 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 3H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 4.46 – 4.31 (m, 3H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 3.58 – 3.49 (m, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 1H, partially superposición water), 2.21 – 1.56 (m, 7H), 1.47 – 1.20 (m, 2H).

Ejemplo 16:

LC/MS: m/z = 590.1 [M+H]⁺; tr: 2.21 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 – 7.45 (m, 7H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 5.10 – 5.03 (m, 1H), 4.47 – 4.30 (m, 3H), 3.95 – 3.86 (m, 1H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 3.34 – 3.22 (m, 1H, partially superposición water), 2.21 – 1.03 (m, 12H).

Ejemplo 17:

LC/MS: $m/z = 582.1 [M+H]^+$; tr: 1.99 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 3H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.10 – 5.04 (m, 1H), 4.45 – 4.32 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.57 – 3.44 (m, 3H), 3.28 (dd, $J = 9.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.21 – 1.56 (m, 7H), 1.46 – 1.20 (m, 2H).

Ejemplo 18:

LC/MS: $m/z = 570.2 [M+H]^+$; tr: 2.45 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.26 – 5.20 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 10.0, 4.2$ Hz, 1H, partially superposición water), 3.07 – 2.95 (m, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 2.13 – 1.66 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Ejemplo 19:

LC/MS: $m/z = 560.2 [M+H]^+$; tr: 2.12 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 4.46 – 4.31 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 4.2$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.14 – 1.65 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H).

Ejemplo 20:

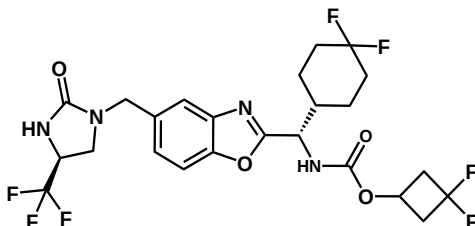
LC/MS: $m/z = 560.2 [M+H]^+$; tr: 2.10 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.25 – 5.19 (m, 1H), 4.45 – 4.32 (m, 3H), 3.57 – 3.49 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 2.12 – 1.67 (m, 6H), 1.45 – 1.26 (m, 2H).

Ejemplo 21:

LC/MS: $m/z = 582.2 [M+H]^+$; tr: 2.48 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4,$

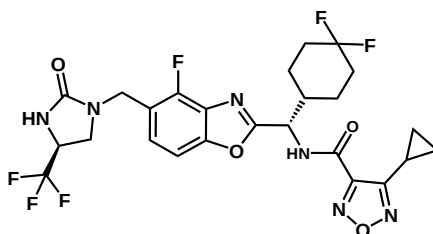
1.6 Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.58 – 3.44 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 1H, partially superposición water), 2.38 – 2.17 (m, 3H), 2.12 – 1.66 (m, 10H), 1.50 – 1.27 (m, 2H).

Ejemplo 22: ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de 3,3-difluorociclobutilo



Se disolvió (4S)-1-[[2-[(S)-amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]-1,3-benzoxazol-5-il]metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 1, 20 mg) en ACN seco (0.5 ml) y se añadieron (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de (3,3-difluorociclobutilo) (I-003, 17.3 mg disueltos en 0.5 ml de ACN). Después de la adición de TEA (18 µl), la mezcla se agitó durante 1.5 h. Después, se añadió carbonato adicional (9 mg). Después de reposar durante la noche, se añadió EA y agua, y la mezcla se lavó con salmuera (1 x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 16 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 567.0 [M+H]⁺; tr: 2.23 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 2H), 4.46 – 4.31 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.33 – 3.25 (m, 1H, partially superposición water), 3.10 – 2.95 (m, 2H), 2.71 – 2.54 (m, 2H), 2.20 – 1.55 (m, 7H), 1.48 – 1.22 (m, 2H).

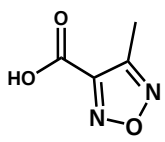
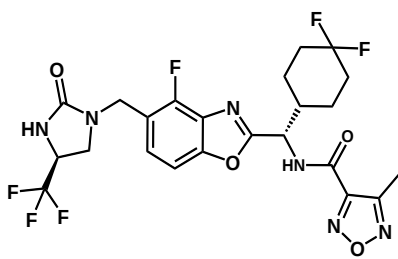
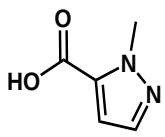
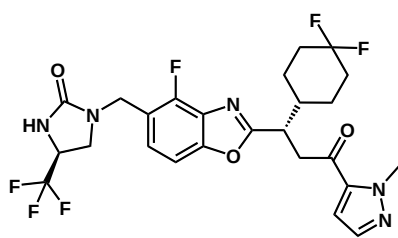
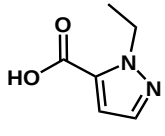
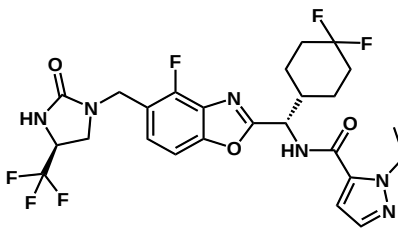
Ejemplo 23: 4-Ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

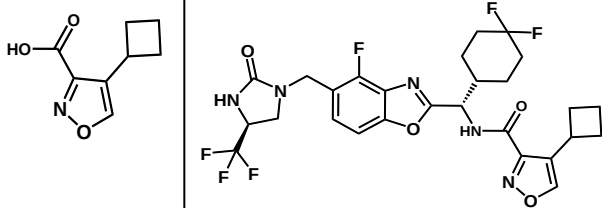


Se disolvieron (4S)-1-[[2-[(S)-amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]-4-fluoro-1,3-benzoxazol-5-il]metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 4, 20 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (8 mg) en DCM (1.0 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (39 µl) y T3P (79 µl). Después de 20 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 18 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 587.2 [M+H]⁺; tr: 2.46 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 5.34 – 5.28 (m, 1H), 4.52 – 4.32 (m, 3H), 3.62 – 3.54 (m, 1H), 3.32 – 3.27 (m, 1H, partially superposición water), 2.41 – 2.25 (m, 2H), 2.14 – 1.67 (m, 6H), 1.54 – 1.32 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.02 – 0.93 (m, 2H).

De manera análoga al Ejemplo 23, usando (4S)-1-[[2-[(S)-amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]-4-fluoro-1,3-benzoxazol-5-il]metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 4) como material de partida, se prepararon:

Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento

5	24			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	18.0 mg, 72 %)
10					
15	25			(S)-1-((2-((S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-oxopropil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona	18.2 mg, 73 %)
20					
25	26			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-	17.4 mg, 68 %)
30					

			pirazol-5-carboxamida	
5			4-ciclobutil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)metil)-isoxazol-3-carboxamida	
10	27			50.0 mg, 75 %
15				

Ejemplo 24:

LC/MS: $m/z = 561.1$ $[M+H]^+$; tr: 2.29 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 6.7$ Hz, 1H), 5.32 – 5.25 (m, 1H), 4.52 – 4.31 (m, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.32 – 3.26 (m, 1H, partially superposición water), 2.48 (s, 3H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.13 – 1.65 (m, 6H), 1.52 – 1.31 (m, 2H).

Ejemplo 25:

LC/MS: $m/z = 559.1$ $[M+H]^+$; tr: 2.05 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.28 – 5.21 (m, 1H), 4.52 – 4.32 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.32 – 3.26 (m, 1H, partially superposición water), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.14 – 1.65 (m, 6H), 1.50 – 1.30 (m, 2H).

Ejemplo 26:

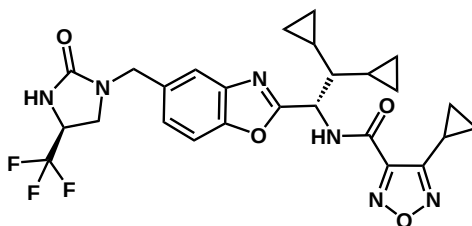
LC/MS: $m/z = 573.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.17 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.5, 6.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J =$

2.0 Hz, 1H), 5.28 – 5.22 (m, 1H), 4.52 – 4.32 (m, 5H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 1H, partially superposición water), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.14 – 1.65 (m, 6H), 1.51 – 1.30 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 27:

LC/MS: m/z = 600.2 [M+H]⁺; tr: 2.52 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 5.26 – 5.20 (m, 1H), 4.52 – 4.32 (m, 3H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H, partially superposición water), 2.40 – 2.16 (m, 3H), 2.12 – 1.66 (m, 10H), 1.50 – 1.29 (m, 2H).

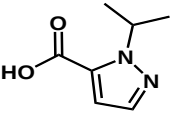
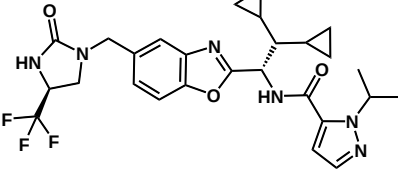
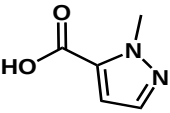
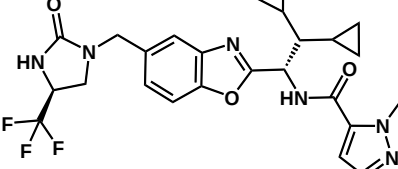
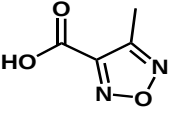
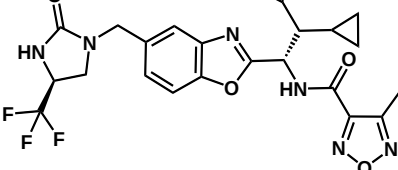
Ejemplo 28: 4-Ciclopropil-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

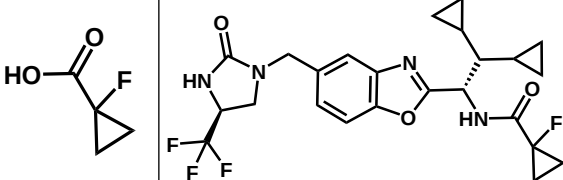
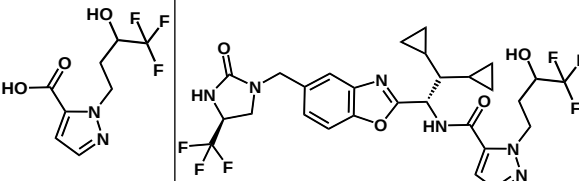
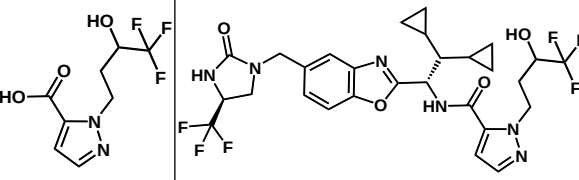


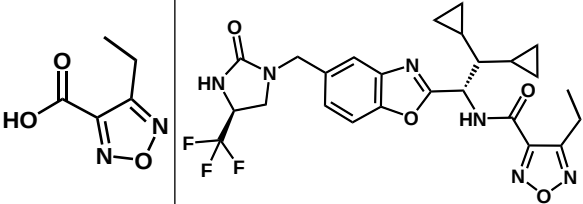
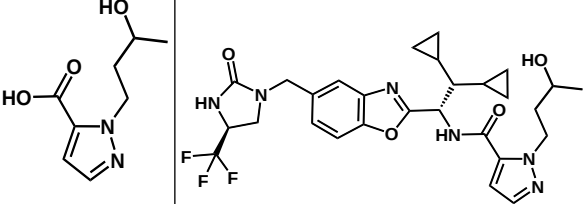
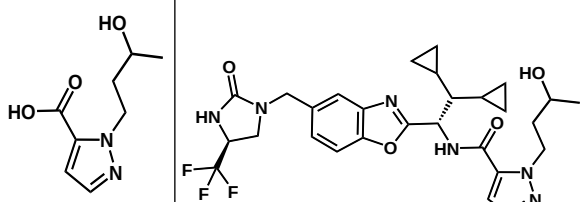
Se disolvieron (S)-1-((2-((S)-1-amino-2,2-diciclopropiletil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 5-P2, 25 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (10 mg) en DCM (1.5 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (53 µl) y T3P (109 µl). Después de 1 h, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 30 mm x 100 mm, 5 µm; 40 ml/min, del 97 % de H₂O/3 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 22 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 545.2 [M+H]⁺; tr: 2.58 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.57 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 3H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H, partially superposición water), 2.28 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.16 – 1.10 (m, 2H), 1.05 – 0.92 (m, 4H),

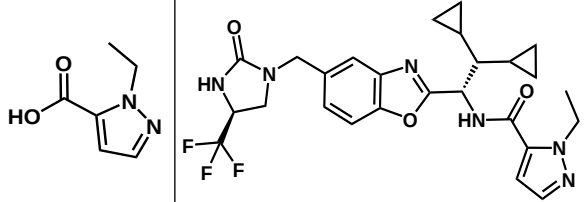
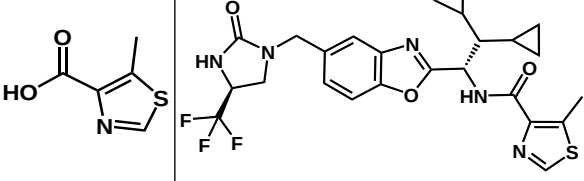
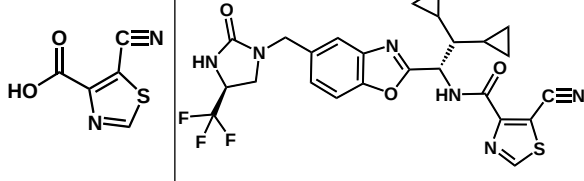
0.89 – 0.79 (m, 1H), 0.48 – 0.37 (m, 2H), 0.30 – 0.10 (m, 4H), 0.08 – -0.00 (m, 1H, partially superposición reference), -0.07 – -0.14 (m, 1H).

De manera análoga al Ejemplo 28, usando (S)-1-((2-((S)-1-amino-2,2-diciclopropil-etil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 5-P2) como material de partida, se prepararon:

Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento
29			N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	18.7 mg, 56 %
30			N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	19.0 mg, 60 %
31			N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-	29.0 mg, 91 %

			metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	
5	32		N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-fluorociclo-propano-1-carboxamida	18.2 mg, 75 %
10				
15	33	 Int. 6-P1	N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-((S o R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxiutil)-1H-pirazol-5-carboxamida	16.5 mg, 54 %
20				
25	34	 Int. 6-P2	N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-((S o R)-4,4,4-trifluoro-3-	19.4 mg, 63 %
30				

			hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxamida	
5	35		N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	17.7 mg, 68 %
10				
15	36		N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-((R o S)-3-hidroxibutil)-1H-pirazol-5-carboxamida	7.5 mg, 31 %
20				
25	37		N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-((R o S)-3-hidroxibutil)-1H-	11.0 mg, 47 %
30				

			pirazol-5-carboxamida	
5	38		N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	18.6 mg, 72 %
10				
15	39		N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-5-metiltiazol-4-carboxamida	16.1 mg, 49 %
20				
25	40		5-ciano-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)tiazol-4-carboxamida	19.4 mg, 58 %

Ejemplo 29:

LC/MS: $m/z = 545.2 [M+H]^+$; tr: 2.37 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 8.4, 7.0$ Hz, 1H), 5.37 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.48 – 4.31

(m, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 4.2$ Hz, 1H, partially superposición water), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.03 – 0.91 (m, 2H), 0.87 – 0.77 (m, 1H), 0.45 – 0.36 (m, 2H), 0.27 – 0.13 (m, 4H), 0.11 – 0.02 (m, 1H), -0.18 – -0.26 (m, 1H).

5 **Ejemplo 30:**

LC/MS: $m/z = 517.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.13 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 8.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 1.05 – 0.92 (m, 2H), 0.87 – 0.75 (m, 1H), 0.46 – 0.35 (m, 2H), 0.27 – 0.14 (m, 4H), 0.10 – 0.02 (m, 1H), -0.18 – -0.26 (m, 1H).

Ejemplo 31:

LC/MS: $m/z = 519.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.44 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 3H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 10.0, 4.2$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.49 (s, 3H, partially superposición solvent), 1.08 – 0.90 (m, 2H), 0.88 – 0.77 (m, 1H), 0.48 – 0.36 (m, 2H), 0.30 – 0.03 (m, 5H), -0.08 – -0.16 (m, 1H).

Ejemplo 32:

LC/MS: $m/z = 495.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.31 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.40 – 5.34 (m, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 3H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 1.42 – 1.13 (m, 4H), 1.09 – 1.00 (m, 1H), 0.94 – 0.83 (m, 1H), 0.80 – 0.69 (m, 1H), 0.44 – 0.35 (m, 2H), 0.33 – 0.16 (m, 4H), 0.11 – 0.02 (m, 1H), -0.18 – -0.26 (m, 1H).

Ejemplo 33:

LC/MS: $m/z = 629.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.33 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 3H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 6.6$

Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.68 – 4.59 (m, 1H), 4.58 – 4.49 (m, 1H), 4.48 – 4.30 (m, 3H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.04 – 0.91 (m, 2H), 0.86 – 0.76 (m, 1H), 0.45 – 0.35 (m, 2H), 0.27 – 0.02 (m, 5H), -0.18 – -0.25 (m, 1H).

Ejemplo 34:

LC/MS: $m/z = 629.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.33 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 3H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 4.68 – 4.59 (m, 1H), 4.59 – 4.50 (m, 1H), 4.49 – 4.30 (m, 3H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.04 – 0.93 (m, 2H), 0.87 – 0.77 (m, 1H), 0.46 – 0.36 (m, 2H), 0.27 – 0.03 (m, 5H), -0.17 – -0.25 (m, 1H).

Ejemplo 35:

LC/MS: $m/z = 533.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.55 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 3H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H, partially superposición water), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.06 – 0.92 (m, 2H), 0.88 – 0.78 (m, 1H), 0.48 – 0.37 (m, 2H), 0.30 – 0.00 (m, 5H, partially superposición reference), -0.07 – -0.15 (m, 1H).

Ejemplo 36:

LC/MS: $m/z = 577.3$ $[M+H]^+$; tr: 2.31 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 8.5, 6.4$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 3H), 3.66 – 3.52 (m, 2H), 3.27 (dd, $J = 9.9, 4.2$ Hz, 1H, partially superposición water), 3.00 (ddd, $J = 15.6, 9.6, 5.9$ Hz, 1H), 2.88 (ddd, $J = 15.6, 9.6, 6.4$ Hz, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 2H), 1.09 – 0.92 (m, 5H), 0.88 – 0.78 (m, 1H), 0.48 – 0.37 (m, 2H), 0.30 – 0.10 (m, 4H), 0.06 – 0.00 (m, 1H, partially superposición reference), -0.06 – -0.14 (m, 1H).

Ejemplo 37:

LC/MS: $m/z = 577.2 [M+H]^+$; tr: 2.32 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 8.5, 6.3$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 3H), 3.66 – 3.52 (m, 2H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 2H), 1.77 – 1.60 (m, 2H), 1.06 – 0.93 (m, 5H), 0.89 – 0.78 (m, 1H), 0.48 – 0.37 (m, 2H), 0.30 – 0.10 (m, 4H), 0.08 – -0.00 (m, 1H, partially superposición reference), -0.06 – -0.15 (m, 1H).

Ejemplo 38:

LC/MS: $m/z = 531.3 [M+H]^+$; tr: 2.27 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1H), 4.49 – 4.31 (m, 5H), 3.55 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 – 0.91 (m, 2H), 0.87 – 0.76 (m, 1H), 0.46 – 0.35 (m, 2H), 0.27 – 0.12 (m, 4H), 0.11 – 0.02 (m, 1H), -0.17 – -0.26 (m, 1H).

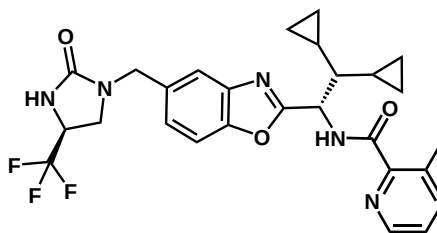
Ejemplo 39:

LC/MS: $m/z = 534.2 [M+H]^+$; tr: 2.44 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.99 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.47 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 9.9, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.74 (s, 3H), 1.00 (td, $J = 9.3, 5.5$ Hz, 1H), 0.88 – 0.71 (m, 2H), 0.50 – 0.38 (m, 2H), 0.35 – 0.21 (m, 4H), 0.10 – -0.04 (m, 2H, partially superposición reference).

Ejemplo 40:

LC/MS: $m/z = 545.2 [M+H]^+$; tr: 2.26 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.52 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 4.46 – 4.33 (m, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 9.9, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 1.10 (td, $J = 9.3, 6.3$ Hz, 1H), 0.94 – 0.84 (m, 1H), 0.84 – 0.73 (m, 1H), 0.49 – 0.37 (m, 2H), 0.34 – 0.10 (m, 5H), -0.02 – -0.10 (m, 1H).

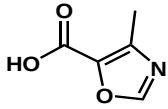
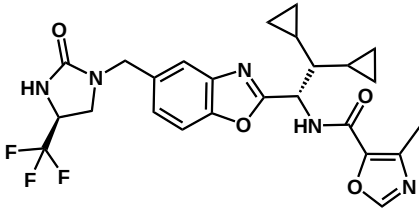
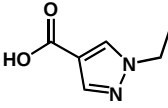
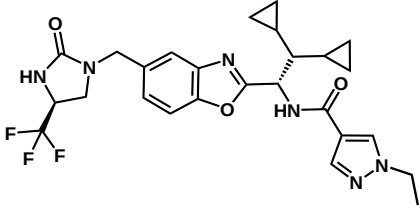
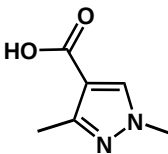
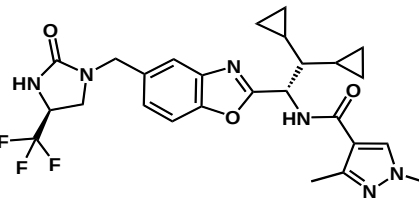
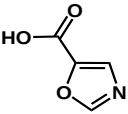
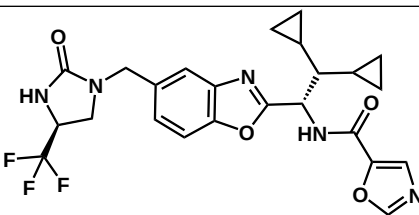
Ejemplo 41: N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-3-metilpicolinamida



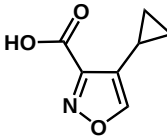
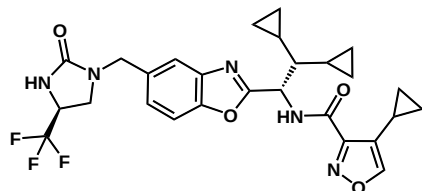
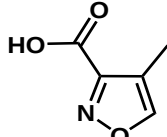
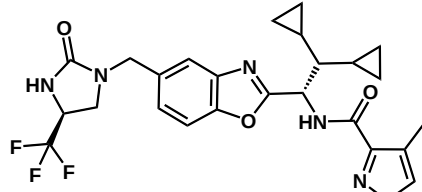
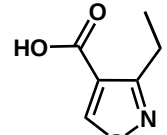
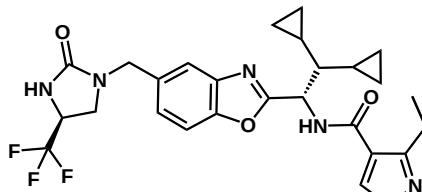
Se disolvió 6-bromo-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-3-metilpicolinamida (Intermedio 8, 31 mg) en MeOH (3 ml) y se añadió un catalizador de Pd/C (2.8 mg). Se conectó un globo H₂ al matraz y la mezcla se agitó durante 3 h. El catalizador se separó por filtración y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 30 mm x 100 mm, 5 µm; 40 ml/min, del 97 % de H₂O/3 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 22 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 528.3 [M+H]⁺; tr: 2.50 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 1H, partially superposición water), 2.57 (s, 3H), 0.98 (td, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 0.93 – 0.74 (m, 2H), 0.50 – 0.39 (m, 2H), 0.33 – 0.21 (m, 4H), 0.06 – -0.04 (m, 2H, partially superposición reference).

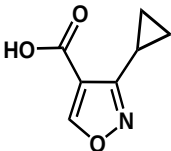
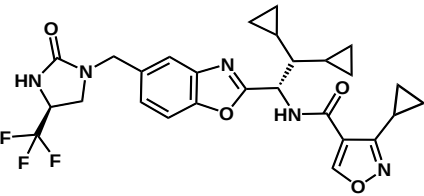
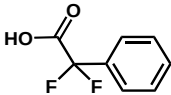
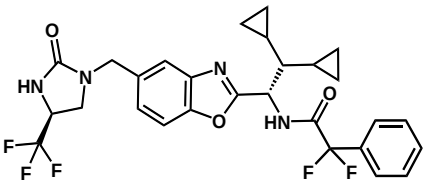
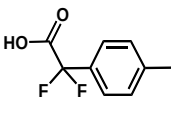
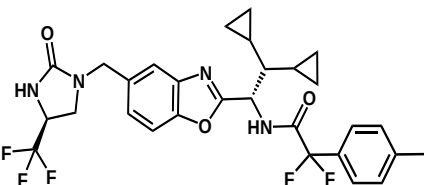
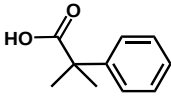
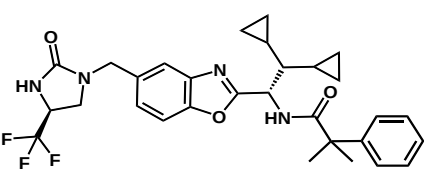
De manera análoga al Ejemplo 28, usando (S)-1-((2-((S)-1-amino-2,2-diciclopropil-etil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 5-P2) como material de partida, se prepararon (se usó el Intermedio 5-P1 para los ejemplos 59-61):

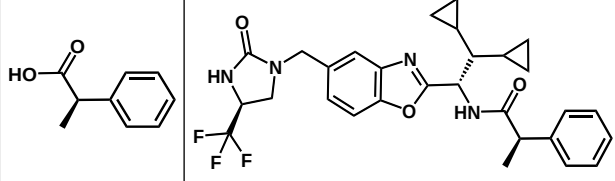
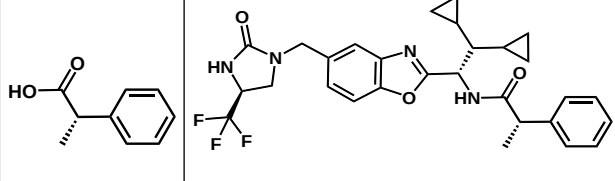
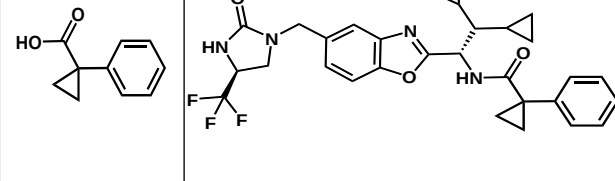
Ej	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento
.				

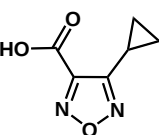
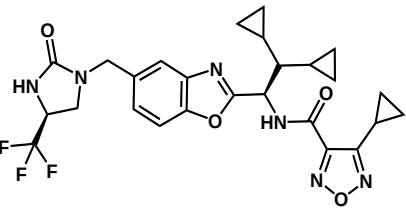
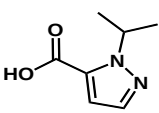
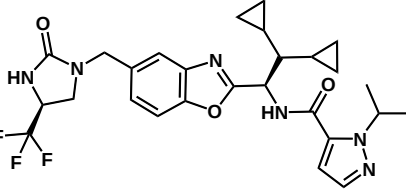
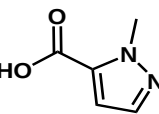
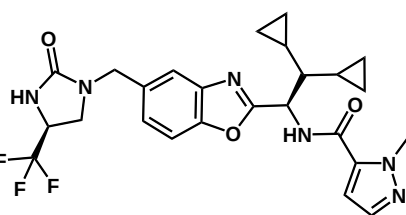
5	4 2			N-((S)-2,2-dicyclopropyl-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)imidazolidin-1-yl)methyl)benzo[d]oxazol-2-yl)ethyl)-4-methyloxazol-5-carboxamida	19.3 mg, 61 %
10	4 3			N-((S)-2,2-dicyclopropyl-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)imidazolidin-1-yl)methyl)benzo[d]oxazol-2-yl)ethyl)-1-ethyl-1H-pyrazol-4-carboxamida	13.3 mg, 41 %
20	4 4			N-((S)-2,2-dicyclopropyl-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)imidazolidin-1-yl)methyl)benzo[d]oxazol-2-yl)ethyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-carboxamida	6.6 mg, 20 %
30	4 5			N-((S)-2,2-dicyclopropyl-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)imidazolidin-1-yl)methyl)benzo[d]oxazol-2-yl)ethyl)-4-methyloxazol-5-carboxamida	17.7 mg, 57 %

5			metil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)oxazol-5-carboxamida	
10	4 6		N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)acetamida	19.0 mg, 58 %
15	4 7		N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida	12.9 mg, 51 %
25	4 8		N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-isopropil-1H-imidazol-2-carboxamida	16.3 mg, 61 %
30				

			imidazol-2-carboxamida	
5	4 9			22.7 mg ^a , 85 %
10				
15	5 0			16.1 mg ^a , 51 %
20				
25	5 1			16.8 mg, 65 %
30				

5	5 2			3-ciclopropil-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)etil)isoxazol-4-carboxamida	12.6 mg ^a , 50 %
10	5 3			N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida	17.6 mg ^a , 64 %
20	5 4			N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2,2-difluoro-2-(p-tolil)acetamida	17.0 mg ^a , 60 %)
25	5 5			N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida	11.8 mg, 43 %

			il)metil)benzo[d] oxazol-2-il)etil)-2- metil-2- fenilpropanamida	
5			(R)-N-((S)-2,2- diciclopropil-1-(5- (((S)-2-oxo-4- (trifluorometil) imidazolidin-1- il)metil)-benzo[d] oxazol-2-il)etil)-2- fenilpropanamida	17.8 mg, 67 %
10	5 6		(S)-N-((S)-2,2- diciclopropil-1-(5- (((S)-2-oxo-4- (trifluorometil)- imidazolidin-1- il)metil)-benzo[d] oxazol-2-il)etil)-2- fenilpropanamida	12.2 mg, 46 %
15	5 7		N-((S)-2,2- diciclopropil-1-(5- (((S)-2-oxo-4- (trifluoro- metil)imidazolidin-1- il)metil)benzo[d] oxazol-2-il)etil)-1- fenil-ciclopropano-1- carboxamida	15.9 mg, 59 %
20				
25	5 8			
30				

5	59			4-Ciclopropil-N-((R)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	18.8 mg ^a , 56 %
15	60			N-((R)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	18.8 mg ^a , 56 %
25	61			N-((R)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	18.7 mg, 59 %

^a HPLC RP preparativa usando Purosphere® STAR-RP18, 25 mm x 250 mm, 10 µm; 30 ml/min, del 95 % de H₂O/5 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 45 min.

Ejemplo 42:

LC/MS: $m/z = 518.2 [M+H]^+$; tr: 2.13 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.36 (s, 3H), 1.11 – 1.03 (m, 1H), 1.00 – 0.90 (m, 1H), 0.84 – 0.73 (m, 1H), 0.45 – 0.36 (m, 2H), 0.28 – 0.05 (m, 5H), -0.14 – -0.23 (m, 1H).

Ejemplo 43:

LC/MS: $m/z = 531.3 [M+H]^+$; tr: 2.06 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 – 7.53 (m, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 3H), 4.16 (c, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 1.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.04 – 0.88 (m, 2H), 0.86 – 0.76 (m, 1H), 0.45 – 0.35 (m, 2H), 0.27 – 0.15 (m, 3H), 0.12 – 0.04 (m, 2H), -0.15 – -0.23 (m, 1H).

Ejemplo 44:

LC/MS: $m/z = 531.3 [M+H]^+$; tr: 2.04 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 – 7.53 (m, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 8.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 9.9, 4.2$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.28 (s, 3H), 1.02 – 0.76 (m, 3H), 0.45 – 0.35 (m, 2H), 0.26 – 0.16 (m, 3H), 0.14 – 0.01 (m, 2H), -0.14 – -0.22 (m, 1H).

Ejemplo 45:

LC/MS: $m/z = 504.2 [M+H]^+$; tr: 2.00 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 8.6, 7.0$ Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 1.05 – 0.90 (m, 2H), 0.86 – 0.75 (m, 1H), 0.46 – 0.36 (m, 2H), 0.27 – 0.04 (m, 5H), -0.15 – -0.24 (m, 1H).

Ejemplo 46:

LC/MS: $m/z = 532.2 [M+H]^+$; tr: 2.08 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.34 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 3H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 10.2, 4.0$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.19 (s, 3H), 0.95 – 0.73 (m, 3H), 0.46 – 0.36 (m, 2H), 0.28 – 0.11 (m, 4H), -0.05 – -0.13 (m, 1H), -0.14 – -0.22 (m, 1H).

Ejemplo 47:

LC/MS: $m/z = 517.3 [M+H]^+$; tr: 2.21 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 – 7.56 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 1.02 (td, $J = 9.3, 5.7$ Hz, 1H), 0.89 – 0.71 (m, 2H), 0.49 – 0.39 (m, 2H), 0.35 – 0.21 (m, 4H), 0.12 – 0.04 (m, 1H), 0.03 – -0.04 (m, 1H, partially superposición reference).

Ejemplo 48:

LC/MS: $m/z = 545.4 [M+H]^+$; tr: 2.46 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.55 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 3.32 – 3.24 (m, 1H, partially superposición water), 1.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.00 (td, $J = 9.3, 5.6$ Hz, 1H), 0.88 – 0.71 (m, 2H), 0.49 – 0.38 (m, 2H), 0.35 – 0.21 (m, 4H), 0.11 – 0.04 (m, 1H), 0.03 – -0.04 (m, 1H, superposición reference).

Ejemplo 49:

LC/MS: $m/z = 544.2 [M+H]^+$; tr: 2.49 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 8.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 3H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 9.9, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.06 – 0.90 (m, 2H), 0.89

– 0.76 (m, 3H), 0.62 – 0.57 (m, 2H), 0.47 – 0.37 (m, 2H), 0.28 – 0.19 (m, 3H), 0.18 – 0.04 (m, 2H), -0.08 – -0.16 (m, 1H).

Ejemplo 50:

LC/MS: $m/z = 518.3 [M+H]^+$; tr: 2.37 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.85 (c, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 3H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.10 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.07 – 0.89 (m, 2H), 0.85 – 0.75 (m, 1H), 0.46 – 0.36 (m, 2H), 0.28 – 0.19 (m, 3H), 0.17 – 0.08 (m, 2H), -0.09 – -0.17 (m, 1H).

Ejemplo 51:

LC/MS: $m/z = 532.3 [M+H]^+$; tr: 2.32 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.43 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 – 7.55 (m, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 8.6, 6.4$ Hz, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.00 – 0.79 (m, 3H), 0.46 – 0.36 (m, 2H), 0.29 – 0.07 (m, 4H), 0.06 – -0.02 (m, 1H, superposición reference), -0.11 – -0.20 (m, 1H).

Ejemplo 52:

LC/MS: $m/z = 544.3 [M+H]^+$; tr: 2.35 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.39 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 8.6, 6.4$ Hz, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 3H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.44 (tt, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.05 – 0.80 (m, 7H), 0.47 – 0.36 (m, 2H), 0.30 – 0.17 (m, 3H), 0.17 – 0.08 (m, 1H), 0.07 – -0.01 (m, 1H, superposición reference), -0.11 – -0.19 (m, 1H).

Ejemplo 53:

LC/MS: $m/z = 563.3 [M+H]^+$; tr: 2.54 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 5H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.35 – 5.29 (m, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 3H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 0.88 – 0.77 (m, 1H), 0.73 –

0.63 (m, 1H), 0.39 – 0.26 (m, 2H), 0.21 – 0.06 (m, 3H), 0.05 – -0.09 (m, 2H, superposición reference), -0.26 – -0.37 (m, 1H).

Ejemplo 54:

LC/MS: $m/z = 577.3$ $[M+H]^+$; tr: 2.65 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.35 – 5.28 (m, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 3H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 2.34 (s, 3H), 1.57 – 1.42 (m, 1H), 0.90 – 0.78 (m, 1H), 0.74 – 0.63 (m, 1H), 0.39 – 0.28 (m, 2H), 0.21 – 0.09 (m, 3H), 0.08 – -0.08 (m, 2H, superposición reference), -0.26 – -0.36 (m, 1H).

Ejemplo 55:

LC/MS: $m/z = 555.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.61 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 – 7.53 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.36 – 7.18 (m, 6H), 5.27 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 3H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H, partially superposición water), 1.52 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.91 – 0.83 (m, 1H), 0.77 – 0.66 (m, 1H), 0.65 – 0.55 (m, 1H), 0.38 – 0.24 (m, 2H), 0.17 – -0.05 (m, 5H, superposición reference), -0.30 – -0.38 (m, 1H).

Ejemplo 56:

LC/MS: $m/z = 541.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.47 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 5.29 (dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 3H), 3.89 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H, partially superposición water), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.79 – 0.64 (m, 2H), 0.59 – 0.48 (m, 1H), 0.31 – 0.21 (m, 2H), 0.16 – 0.02 (m, 2H), -0.01 – -0.17 (m, 2H), -0.23 – -0.32 (m, 2H).

Ejemplo 57:

LC/MS: $m/z = 541.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.44 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.15 (m, 4H), 5.33 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 3H), 3.90 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 10.0, 4.2$ Hz, 1H, partially superposición water), 1.37

(d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95 – 0.84 (m, 1H), 0.84 – 0.74 (m, 2H), 0.45 – 0.35 (m, 2H), 0.27 – 0.09 (m, 4H), -0.03 – -0.18 (m, 2H).

Ejemplo 58:

LC/MS: $m/z = 553.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.62 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 4H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 7.9, 5.7$ Hz, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 1.45 – 1.40 (m, 1H), 1.35 – 1.29 (m, 1H), 1.11 – 1.02 (m, 2H), 0.76 – 0.68 (m, 1H), 0.59 – 0.45 (m, 2H), 0.36 – -0.04 (m, 6H, superposición reference), -0.05 – -0.13 (m, 1H), -0.31 – -0.40 (m, 1H).

Ejemplo 59:

LC/MS: $m/z = 545.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.57 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 3H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 1H, partially superposición water), 2.28 (tt, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 1.16 – 1.10 (m, 2H), 1.06 – 0.92 (m, 4H), 0.89 – 0.79 (m, 1H), 0.48 – 0.37 (m, 2H), 0.30 – 0.10 (m, 4H), 0.09 – 0.01 (m, 1H), -0.07 – -0.15 (m, 1H).

Ejemplo 60:

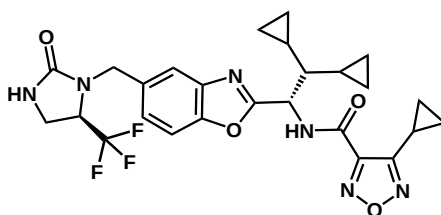
LC/MS: $m/z = 545.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.36 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.51 – 5.45 (m, 1H), 5.37 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.49 – 4.30 (m, 3H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.04 – 0.92 (m, 2H), 0.88 – 0.77 (m, 1H), 0.46 – 0.36 (m, 2H), 0.27 – 0.13 (m, 4H), 0.11 – 0.02 (m, 1H), -0.18 – -0.26 (m, 1H).

Ejemplo 61:

LC/MS: $m/z = 517.3$ $[M+H]^+$; tr: 2.12 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.1$

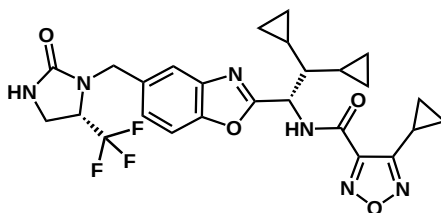
Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 1H, partially superposición water), 1.05 – 0.90 (m, 2H), 0.87 – 0.76 (m, 1H), 0.45 – 0.36 (m, 2H), 0.27 – 0.14 (m, 4H), 0.11 – 0.02 (m, 1H), -0.18 – -0.26 (m, 1H).

Ejemplo 62: 4-Ciclopropil-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((R)-2-oxo-5-(trifluoro-metil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, pero usando (R)-1-((2-((S)-1-amino-2,2-diciclopropiletil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-5-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 9, 15 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (6 mg), se produjeron 14 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 545.3 [M+H]⁺; tr: 2.62 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.56 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.53 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.35 – 4.22 (m, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 1H), 3.32 – 3.26 (m, 1H, partially superposición water), 2.28 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.18 – 1.09 (m, 2H), 1.06 – 0.92 (m, 4H), 0.90 – 0.79 (m, 1H), 0.49 – 0.37 (m, 2H), 0.31 – 0.11 (m, 4H), 0.10 – 0.02 (m, 1H), -0.05 – -0.14 (m, 1H).

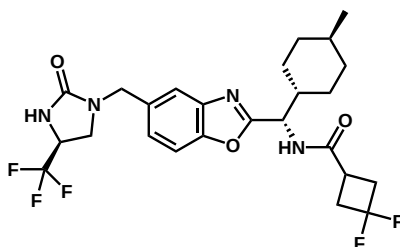
Ejemplo 63: 4-Ciclopropil-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-(((S)-2-oxo-5-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, pero usando (S)-1-((2-((S)-1-amino-2,2-diciclopropiletil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-5-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 10, 15 mg) y ácido 4-ciclopropil-

1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (6 mg), se produjeron 13 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 545.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.62 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (a s, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.01 (a s, 1H), 5.53 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.35 – 4.22 (m, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 1H), 3.32 – 3.25 (m, 1H, partially superposición water), 2.28 (tt, $J = 8.3, 5.1$ Hz, 1H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.06 – 0.92 (m, 4H), 0.90 – 0.79 (m, 1H), 0.49 – 0.37 (m, 2H), 0.31 – 0.11 (m, 4H), 0.10 – 0.02 (m, 1H), -0.05 – -0.14 (m, 1H).

Ejemplo 64: 3,3-Difluoro-N-((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)ciclobutano-1-carboxamida



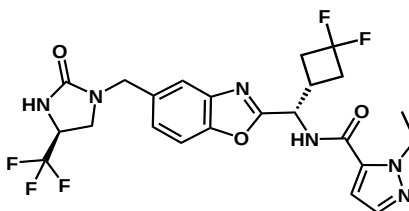
Se

disolvió

(S)-1-((2-((S)-amino((1r,4S)-4-

metilciclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 15, 40 mg) en DMF seco y se añadió gota a gota a una mezcla de 13 mg de ácido 3,3-Difluorociclobutanocarboxílico en 1 ml de DMF seco que contenía 56 mg de HATU y 0.051 ml de DIPEA, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó antes de purificarse mediante HPLC-RP preparativa (Waters Sunfire Prep C18 OBD 5 μ m 50 x 100 mm; 120 ml/min, H_2O (+ TFA al 0.1 %)/10 % de ACN al 10 % de H_2O (+TFA al 0.1 %)/90 %) para proporcionar 4 mg del compuesto del título después de liofilizar las fracciones que contenían producto puro. LC/MS: $m/z = 529.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.43 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.25 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.97 – 4.90 (m, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 3H), 3.57 – 3.50 (m, 1H, partially superposición water), 3.28 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 1H), 2.78 – 2.59 (m, 4H), 1.92 – 1.58 (m, 4H), 1.45 – 1.37 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 1H), 1.17 – 0.99 (m, 2H), 0.94 – 0.80 (m, 5H).

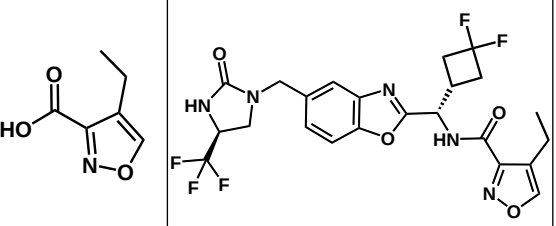
Ejemplo 65: N-((S)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó (S)-1-((2-((S)-amino(3,3-difluorociclobutil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona como se describió para la (S)-1-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (Intermedio 1) y se acopló con ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico como se describe en el Ejemplo 1 para proporcionar 31 mg del compuesto del título en un 95 % de rendimiento. LC/MS: $m/z = 527.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.01 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.50 – 5.43 (m, 1H), 4.54 – 4.31 (m, 5H), 3.58 – 3.50 (m, 1H, partially superposición water), 3.26 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.03 – 2.90 (m, 1H), 2.87 – 2.53 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

De manera análoga al Ejemplo 65, usando (S)-1-((2-((S)-amino(3,3-difluorociclobutil)-metil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona como material de partida, se prepararon:

Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento
66			N-((S)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)	16 mg, 49 %

			metil)-4-etilisoxazol-5-carboxamida	
5	67		N-((S)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etil-isoxazol-3-carboxamida	17 mg, 52 %

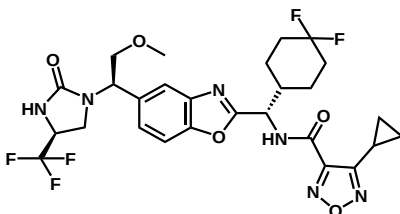
Ejemplo 66:

LC/MS: $m/z = 528.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.15 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.48 – 5.41 (m, 1H), 4.46 – 4.31 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H, partially superposición water), 3.26 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.07 – 2.93 (m, 1H), 2.88 – 2.54 (m, 6H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Ejemplo 67:

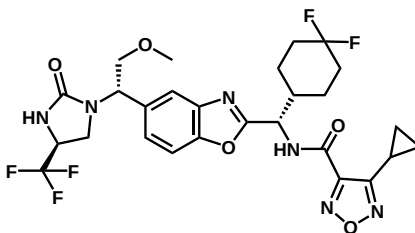
LC/MS: $m/z = 528.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.20 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.91 – 8.88 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.49 – 5.42 (m, 1H), 4.46 – 4.31 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H, partially superposición water), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.87 – 2.48 (m, 6H, partially superposición solvent), 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Ejemplo 68: 4-Ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



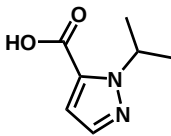
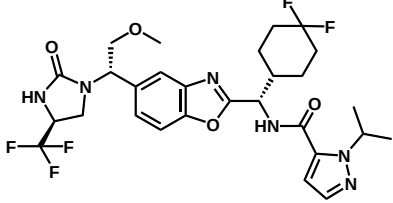
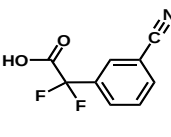
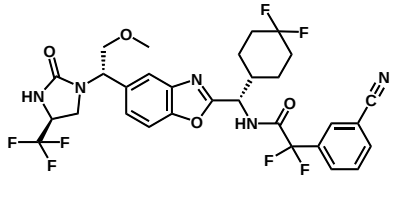
Se disolvieron sal clorhidrato de (S)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 11-P1, 25 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (9 mg) en DCM (3 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (34 µl) y T3P (102 µl). Después de 2 h, la agitación se detuvo y la mezcla se mantuvo durante la noche. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Purosphere® STAR-RP18, 25 mm x 250 mm, 10 µm; 30 ml/min, del 95 % de H₂O/5 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 45 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 20 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 613.3 [M+H]⁺; tr: 2.47 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 5.29 – 5.24 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 2H), 3.30 (s, 3H, partially superposición water), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 2.13 – 1.67 (m, 6H), 1.53 – 1.31 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.02 – 0.93 (m, 2H).

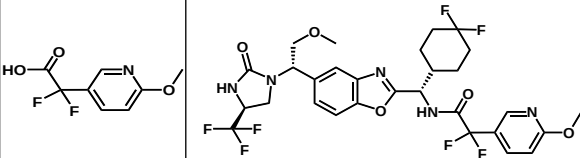
Ejemplo 69: 4-Ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Usando la sal clorhidrato de (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 11-P2, 25 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (9 mg), se prepararon 11 mg del compuesto del título. En este caso, se requirió una segunda HPLC RP preparativa (mismas condiciones que para el Ejemplo 68) para obtener la pureza deseada. LC/MS: m/z = 613.2 [M+H]⁺; tr: 2.44 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.66 (m, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.31 – 5.25 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.34 – 3.30 (m, 4H, superposición water), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 2.13 – 1.67 (m, 6H), 1.53 – 1.31 (m, 2H), 1.17 – 1.08 (m, 2H), 1.01 – 0.93 (m, 2H).

De manera análoga al Ejemplo 68, pero usando sal clorhidrato de (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (Intermedio 11-P2), se prepararon:

Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento
70			N-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	13.2 mg, 59 %
71			2-(3-cianofenil)-N-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	16.1 mg, 68 %

5			(trifluorometil) imidazolidin-1-il)etil)- benzo[d]oxazol-2- il)metil)-2,2- difluoroacetamida	
10	72		N-((S)-(4,4- difluorociclo-hexil)(5- ((S)-2-metoxi-1-((S)- 2-oxo-4-(trifluoro- metil)imidazolidin-1- il)etil)benzo[d] oxazol-2-il)metil)- 2,2-difluoro-2-(6- metoxi-piridin-3- il)acetamida	13.1 mg, 54 %
15				

Ejemplo 70:

LC/MS: m/z = 613.3 [M+H]⁺; tr: 2.27 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.33 – 3.30 (m, 4H, superposición water), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.13 – 1.65 (m, 6H), 1.50 – 1.30 (m, 8H).

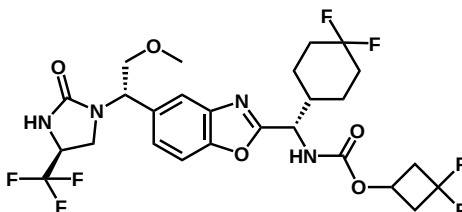
Ejemplo 71:

LC/MS: m/z = 656.2 [M+H]⁺; tr: 2.34 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 5.16 – 5.07 (m, 2H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.35 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.09 – 1.63 (m, 6H), 1.41 – 1.20 (m, 2H).

Ejemplo 72:

LC/MS: $m/z = 662.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.34 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.43 – 8.40 (m, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.16 – 5.06 (m, 2H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 4H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.33 – 3.30 (m, 4H, superposición water), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.09 – 1.62 (m, 6H), 1.41 – 1.21 (m, 2H).

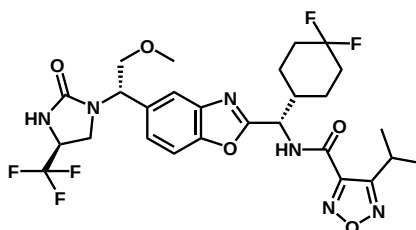
Ejemplo 73: ((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)carbamato de 3,3-difluorociclobutilo



Se disolvió sal clorhidrato de (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 11-P2, 20 mg) en ACN seco (0.5 ml) y se añadió (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de 3,3-difluorociclobutilo (Intermedio 3, 10 mg) disuelto en ACN seco (0.5 ml). Después de 2 h, se añadió carbonato adicional (5 mg). Después de reposar durante la noche, se añadió EA, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 μm ; 50 ml/min, del 90 % de H_2O /10 % de ACN al 10 % de H_2O /90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 13 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 611.1$ $[M+H]^+$; tr: 2.25 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (a s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.86 – 4.75 (m, 2H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.4, 8.9$

Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 2.20 – 1.55 (m, 7H), 1.48 – 1.22 (m, 2H).

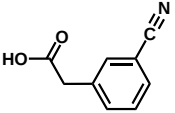
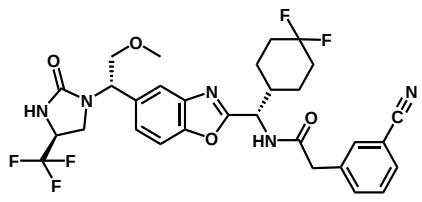
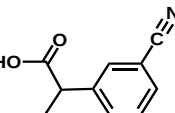
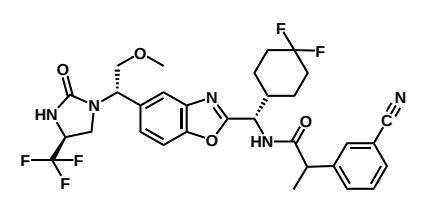
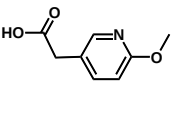
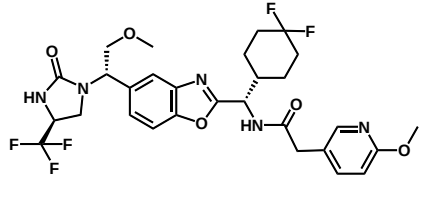
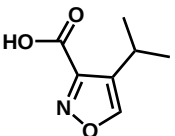
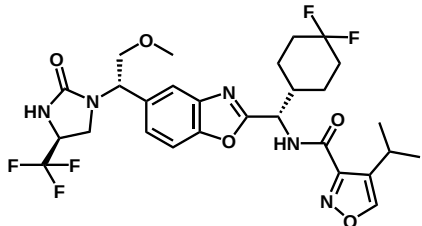
Ejemplo 74: N-((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



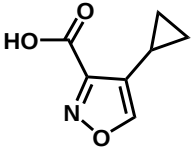
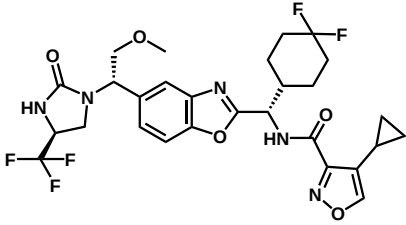
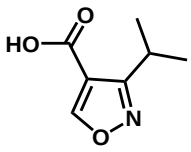
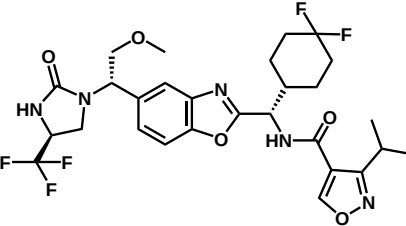
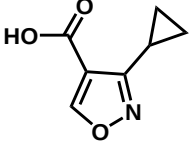
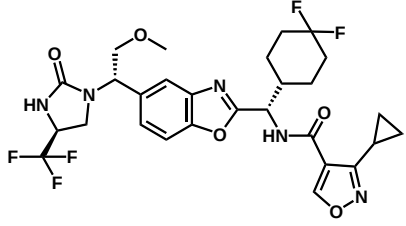
Se disolvieron sal clorhidrato de (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 11-P2, 20 mg) y ácido 4-isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (7 mg) en DCM (1.0 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (30 µl) y T3P (70 µl). Después de 1 h, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 11 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 615.1 [M+H]⁺; tr: 2.53 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 5.30 – 5.25 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 2H), 3.37 – 3.29 (m, 5H, superposición water), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.12 – 1.68 (m, 6H), 1.51 – 1.34 (m, 2H), 1.29 – 1.26 (m, 6H).

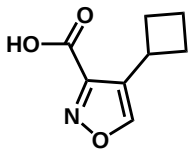
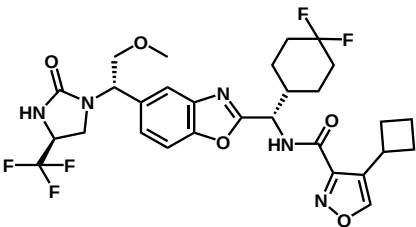
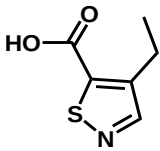
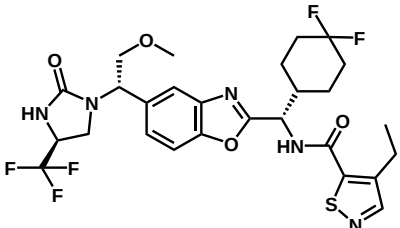
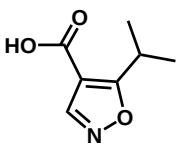
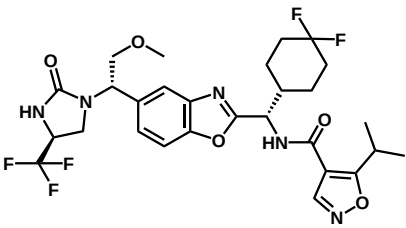
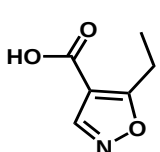
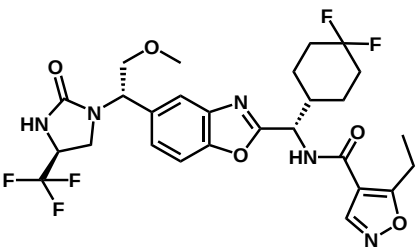
De manera análoga al Ejemplo 74 se prepararon, usando el Intermedio 11-P2, el Intermedio 11-P2-A o el Intermedio 11-P2-B como material de partida, los siguientes compuestos:

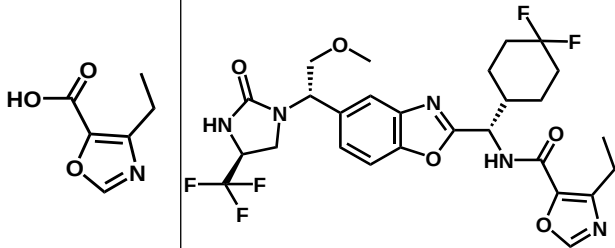
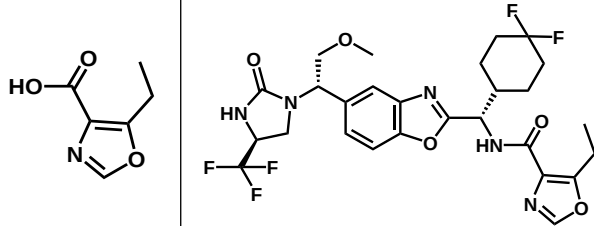
Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento
-----	-------	------------	--------	-------------

5	75			2-(3-cianofenil)-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)acetamida	14.8 mg, 61 %
10	76			2-(3-cianofenil)-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)propanamida	15.6 mg, 63 %
20	77			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetamida	15.8 mg, 65 %
25	78			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-(5-isoxazol-3-il)acetamida	14.0 mg, 59 %

5			din-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-isopropilisoxazol-3-carboxamida	
10	79			12.2 mg, 52 %
15	80			15.3 mg, 67 %
25	81			14.8 mg, 63 %
30		Int. 2-P2		

5	82			4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-3-carboxamida	15.1 mg, 63 %
10					
15	83			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-isopropil-isoxazol-4-carboxamida	14.2 mg, 59 %
20					
25	84			3-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-4-carboxamida	17.4 mg, 73 %
30					

5	85			4-ciclobutil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)isoxazol-3-carboxamida	16.7 mg, 69 %
10	86			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etilisotiazol-5-carboxamida	17.4 mg, 67 %
15	87			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-isopropilisoxazol-4-carboxamida	14.0 mg, 61 %
20	88			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-isopropilisoxazol-4-carboxamida	16.1 mg, 64 %
25					
30					

			2-il)metil)-5-etil- isoxazol-4- carboxamida	
5	89		N-((S)-(4,4-difluoro- ciclohexil)(5-((S)-2- metoxi-1-((S)-2-oxo-4- (trifluorometil)imidazoli din-1-il)etil)benzo[d] oxazol-2-il)metil)-4- etiloxazol-5- carboxamida	16.6 mg, 66 %
10				
15	90		N-((S)-(4,4-difluoro- ciclohexil)(5-((S)-2- metoxi-1-((S)-2-oxo-4- (trifluorometil)imidazoli din-1-il)etil)benzo[d] oxazol-2-il)metil)-5- etiloxazol-4- carboxamida	16.2 mg, 64 %

Ejemplo 75:

LC/MS: $m/z = 620.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.13 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.77 – 7.57 (m, 5H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.16 – 5.05 (m, 2H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.6, 8.7$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.33 – 3.30 (m, 4H, superposición water), 2.22 – 1.57 (m, 7H), 1.47 – 1.21 (m, 2H).

Ejemplo 76:

LC/MS: $m/z = 634.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.23 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.80 – 7.46 (m, 7H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 5.17 – 5.03 (m, 2H), 4.50 – 4.38 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 2H), 3.82 – 3.71 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 2.22 – 1.04 (m, 12H).

Ejemplo 77:

LC/MS: $m/z = 626.2 [M+H]^+$; tr: 2.03 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 5.10 – 5.04 (m, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.4, 8.9$ Hz, 5H), 3.56 – 3.43 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.21 – 1.56 (m, 7H), 1.46 – 1.19 (m, 2H).

Ejemplo 78:

LC/MS: $m/z = 614.2 [M+H]^+$; tr: 2.45 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.26 – 5.20 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.35 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 3.07 – 2.95 (m, 1H), 2.13 – 1.66 (m, 7H), 1.51 – 1.29 (m, 2H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Ejemplo 79:

LC/MS: $m/z = 600.2 [M+H]^+$; tr: 2.36 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.87 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 – 7.65 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.4, 8.9$ Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.33 – 3.30 (m, 4H, superposición water), 2.58 – 2.50 (m, 2H, partially superposición solvent), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.12 – 1.66 (m, 6H), 1.50 – 1.28 (m, 2H), 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Ejemplo 80:

LC/MS: $m/z = 586.2 [M+H]^+$; tr: 2.23 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.85 (c, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (a s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.14 – 1.67 (m, 9H), 1.50 – 1.28 (m, 2H).

Ejemplo 81:

LC/MS: $m/z = 604.2 [M+H]^+$; tr: 2.12 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (a s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.34 – 3.26 (m, 4H, superposición water), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.12 – 1.67 (m, 6H), 1.45 – 1.26 (m, 2H).

Ejemplo 82:

LC/MS: $m/z = 612.2 [M+H]^+$; tr: 2.34 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (a s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.28 – 5.22 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.2, 8.7$ Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.14 – 1.65 (m, 7H), 1.52 – 1.30 (m, 2H), 0.88 – 0.79 (m, 2H), 0.62 – 0.54 (m, 2H).

Ejemplo 83:

LC/MS: $m/z = 614.2 [M+H]^+$; tr: 2.33 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.34 (s, 1H), 9.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.45 – 3.28 (m, 5H, superposición water), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.12 – 1.63 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Ejemplo 84:

LC/MS: $m/z = 612.2 [M+H]^+$; tr: 2.25 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.35 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (a s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.27 – 5.21 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.3, 8.9$ Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.14 – 1.63 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H), 1.03 – 0.93 (m, 2H), 0.93 – 0.83 (m, 2H).

Ejemplo 85:

LC/MS: $m/z = 626.2 [M+H]^+$; tr: 2.52 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 3.34 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.38 – 2.18 (m, 3H), 2.12 – 1.67 (m, 10H), 1.50 – 1.28 (m, 2H).

Ejemplo 86:

LC/MS: $m/z = 616.2 [M+H]^+$; tr: 2.43 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (a s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.27 – 5.21 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 2.87 – 2.77 (m, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.14 – 1.66 (m, 6H), 1.54 – 1.30 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

Ejemplo 87:

LC/MS: $m/z = 614.2 [M+H]^+$; tr: 2.51 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.02 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (a s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.28 – 5.21 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 3H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.13 – 1.62 (m, 6H), 1.50 – 1.28 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Ejemplo 88:

LC/MS: $m/z = 600.2 [M+H]^+$; tr: 2.39 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.04 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (a s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.28 – 5.21 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.6, 8.7$ Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 3.06 (c, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.14 – 1.62 (m, 6H), 1.50 – 1.28 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

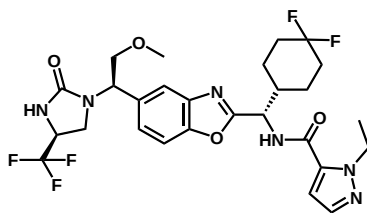
Ejemplo 89:

LC/MS: $m/z = 600.2 [M+H]^+$; tr: 2.28 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (a s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.23 – 5.17 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.4, 8.7$ Hz, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 2.80 (c, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.12 – 1.64 (m, 6H), 1.47 – 1.27 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Ejemplo 90:

LC/MS: $m/z = 600.2 [M+H]^+$; tr: 2.44 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 3.01 (c, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.12 – 1.67 (m, 6H), 1.43 – 1.26 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

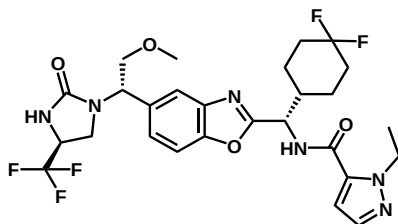
Ejemplo 91: N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida



Se disolvieron (S)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 11-P1-A, 95 mg) y ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (35 mg) en DCM (3.0 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (174 μ l) y T3P (356 μ l). Después de 2 h, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 (24 g), DCM/EtOH = de 10/0 a 90/10, 60 min) para producir 79 mg del compuesto del título, que se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa (Chiralpak IC 58; 30 mm x 250 mm, 5 μ m; 120 ml/min; eluyente A: CO_2 , B MeOH;

20 % de B; T 40 °C). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 44 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 599.2 [M+H]⁺; tr: 2.14 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.25 – 5.19 (m, 1H), 5.16 – 5.11 (m, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 2H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 3.30 (s, 3H, partially superposición water), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.13 – 1.66 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

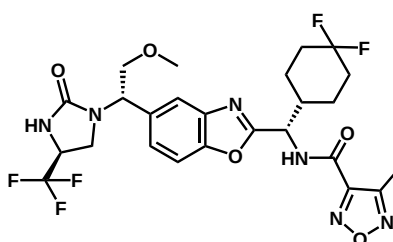
Ejemplo 92: N-((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida



Se disolvieron (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 11-P2-B, 376 mg) y ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (140 mg) en DCM (5 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (686 µl) y T3P (1.41 ml). Después de 6 h, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂ (40 g), DCM/EtOH = de 10/0 a 90/10, 60 min) para producir 505 mg del compuesto del título, que se purificó adicionalmente mediante HPLC RP preparativa (4 ejecuciones, Agilent Prep C18, 30 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 260 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 599.2 [M+H]⁺; tr: 2.14 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (a d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (a d, J = 2.3 Hz,

1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.26 – 5.20 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 3H), 3.89 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.14 – 1.66 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

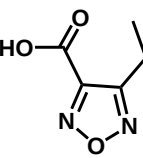
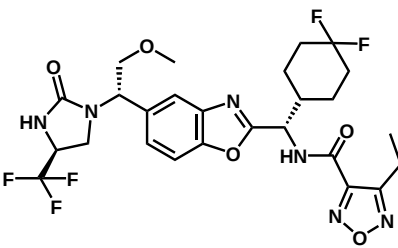
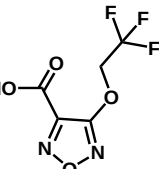
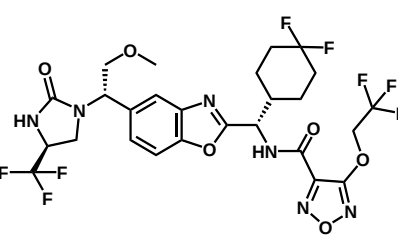
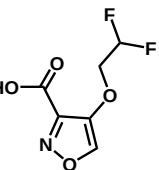
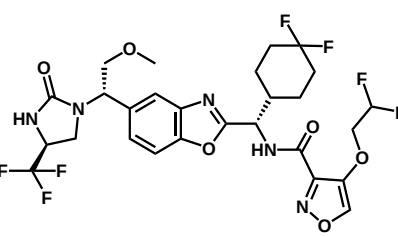
Ejemplo 93: N-((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

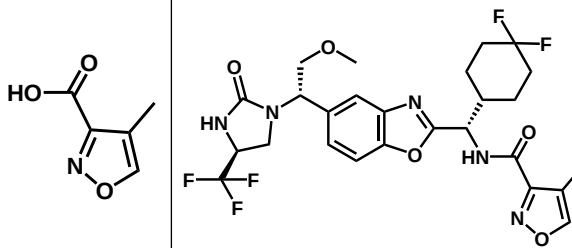
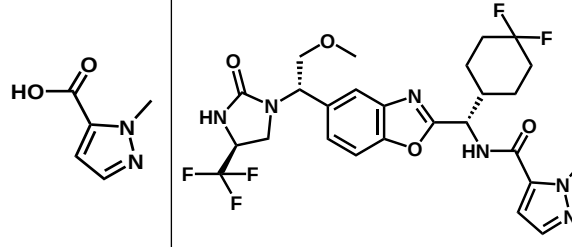
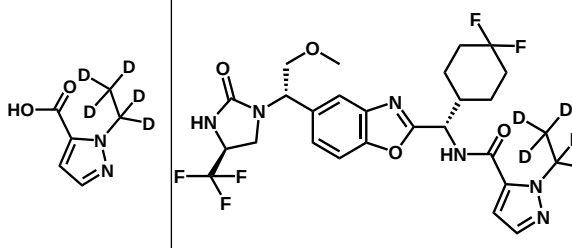


Se disolvieron (S)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-

difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 11-P2-B, 354 mg) y ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (120 mg) en DCM (5.0 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (647 µl) y T3P (1.33 ml). Después de 2 h, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂ (40 g), DCM/EtOH = de 10/0 a 90/10, 60 min) para producir 385 mg del compuesto del título, que se purificó adicionalmente mediante HPLC RP preparativa (4 ejecuciones, Agilent Prep C18, 30 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 281 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 587.2 [M+H]⁺; tr: 2.28 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.29 – 5.22 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.48 (s, 3H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.14 – 1.64 (m, 6H), 1.52 – 1.30 (m, 2H).

Análogamente al Ejemplo 74, usando (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluoro-ciclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 11-P2-A o B), se prepararon:

Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento
94			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	18.0 mg, 71 %
95			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	21.7 mg, 69 %
96			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	19.3 mg, 71 %

			il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-(2,2-difluoroetoxi)isoxazol-3-carboxamida	
5				
10	97		N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metilisoxazol-3-carboxamida	18.7 mg, 76 %
15				
20	98		N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	19.5 mg, 80 %
25				
30	99		N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-(etil-d5)-	16.4 mg, 65 %

			1H-pirazol-5-carboxamida	
--	--	--	--------------------------	--

Ejemplo 94:

LC/MS: $m/z = 601.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.41 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.4, 8.6$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.94 – 2.87 (m, 2H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.13 – 1.66 (m, 6H), 1.52 – 1.30 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Ejemplo 95:

LC/MS: $m/z = 671.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.37 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 – 7.65 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 5.31 – 5.24 (m, 1H), 5.18 – 5.11 (m, 3H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.4, 8.8$ Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.11 – 1.66 (m, 6H), 1.51 – 1.32 (m, 2H).

Ejemplo 96:

LC/MS: $m/z = 652.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.16 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.34 (tt, $J = 54.2, 3.5$ Hz, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.30 (td, $J = 14.5, 3.6$ Hz, 2H), 3.89 (dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.12 – 1.64 (m, 6H), 1.50 – 1.29 (m, 2H).

Ejemplo 97:

LC/MS: $m/z = 586.3$ $[M+H]^+$; tr: 2.09 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.41 (s, 1H), 9.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.26 – 5.20 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.5, 8.8$ Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.36 (s, 3H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.14 – 1.61 (m, 6H), 1.51 – 1.28 (m, 2H).

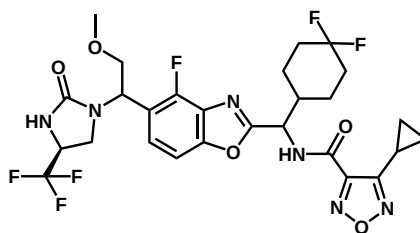
Ejemplo 98:

LC/MS: $m/z = 585.3 [M+H]^+$; tr: 2.03 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.6$, 5.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (dd, $J = 10.5$, 8.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.14 – 1.64 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H).

Ejemplo 99:

LC/MS: $m/z = 604.3 [M+H]^+$; tr: 2.14 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (a s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.6$, 5.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.4$, 8.9 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.13 – 1.65 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H).

Ejemplo 100: 4-Ciclopropil-N-((R o S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((R o S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, diastereómero 4



Se disolvieron (S)-1-((R o S)-1-(2-((R o S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-fluoro-benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 12-P4, 20 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (7 mg) en DCM (1.0 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (33 μ l) y T3P (67 μ l). Después de 0.5 h, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 μ m; 50 ml/min, del 90 % de H_2O /10 % de ACN al 10 % de H_2O /90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente

al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 15 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 631.1$ $[M+H]^+$; tr: 2.51 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.6, 6.5$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 1H), 5.33 – 5.27 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 2H), 3.70 (dd, $J = 10.5, 5.6$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.1, 4.0$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H, partially superposición water), 2.41 – 2.25 (m, 2H), 2.13 – 1.68 (m, 6H), 1.54 – 1.31 (m, 2H), 1.17 – 1.08 (m, 2H), 1.01 – 0.93 (m, 2H).

Ejemplo 101: 4-Ciclopropil-N-((R o S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((R o S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, diastereómero 1

El Ejemplo 101 se preparó de manera análoga al Ejemplo 100 usando el Intermedio 12-P1 (20 mg) para producir 6 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 631.1$ $[M+H]^+$; tr: 2.55 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1H RMN (400Mhz, DMSO) δ : 10.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.6, 6.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 8.0, 6.5$ Hz, 1H), 5.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 10.2, 8.3$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 10.3, 6.4$ Hz, 1H), 3.58 – 3.46 (m, 2H), 3.29 (s, 3H, partially superposición water), 2.40 – 2.24 (m, 2H), 2.14 – 1.66 (m, 6H), 1.54 – 1.31 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.02 – 0.93 (m, 2H).

Ejemplo 102: 4-Ciclopropil-N-((R o S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((R o S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, diastereómero 2

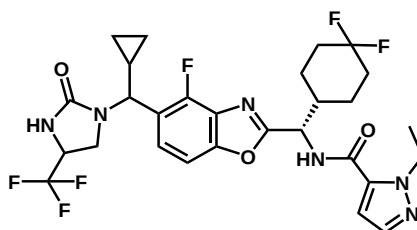
El Ejemplo 102 se preparó de manera análoga al Ejemplo 100 usando el Intermedio 12-P2 (20 mg) para producir 7 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 631.1$ $[M+H]^+$; tr: 2.55 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.01 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.6, 6.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.43 – 5.36 (m, 1H), 5.32 – 5.25 (m, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 10.3, 8.4$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.3, 6.3$ Hz, 1H), 3.58 – 3.46 (m, 2H), 3.29 (s, 3H, partially superposición water), 2.40 – 2.25 (m,

2H), 2.14 – 1.66 (m, 6H), 1.54 – 1.31 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.02 – 0.93 (m, 2H).

Ejemplo 103: 4-Ciclopropil-N-((R o S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluoro-5-((R o S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, diastereómero 3

El Ejemplo 103 se preparó de manera análoga al Ejemplo 100 usando el Intermedio 12-P3 (20 mg) para producir 7 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 631.1 [M+H]⁺; tr: 2.51 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H, partially superposición water), 2.41 – 2.25 (m, 2H), 2.14 – 1.69 (m, 6H), 1.54 – 1.32 (m, 2H), 1.17 – 1.08 (m, 2H), 1.01 – 0.93 (m, 2H).

Ejemplo 104: N-((S)-(5-((R o S)-Ciclopropil((R o S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)-metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, diastereómero 2



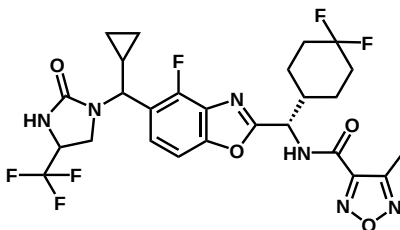
Se disolvieron (R o S)-1-((R o S)-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)(ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 13-P2, 15 mg) y ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (5 mg) en DCM (0.8 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (27 µl) y T3P (55 µl). Después de 10 min, se añadió T3P adicional (24 µl) y 10 min después la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por

congelación para producir 12 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 613.3 $[M+H]^+$; tr: 2.38 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 4.49 – 4.27 (m, 4H), 3.66 (dd, J = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 1.62 (m, 7H), 1.51 – 1.23 (m, 5H), 0.66 – 0.49 (m, 2H), 0.41 – 0.33 (m, 1H), 0.31 – 0.23 (m, 1H).

Ejemplo. 105: N-((S)-(5-((R o S)-Ciclopropil((R o S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)-metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, diastereómero 1

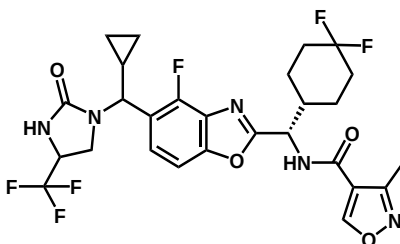
Se disolvieron (R o S)-1-((R o S)-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-fluorobenzo-[d]oxazol-5-il)(ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 13-P1, 15 mg) y ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (5 mg) en DCM (0.8 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (27 μ l) y T3P (55 μ l). Después de 15 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 μ m; 50 ml/min, del 90 % de H_2O /10 % de ACN al 10 % de H_2O /90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 12 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 613.2 $[M+H]^+$; tr: 2.37 min (LC/MS-método A) ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 4.48 – 4.28 (m, 4H), 3.66 (dd, J = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 1.60 (m, 7H), 1.51 – 1.22 (m, 5H), 0.66 – 0.49 (m, 2H), 0.41 – 0.33 (m, 1H), 0.31 – 0.22 (m, 1H).

Ejemplo 106: N-((S)-(5-((R o S)-Ciclopropil((R o S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)-metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, diastereómero 2



Se disolvieron (R o S)-1-((R o S)-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)(ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 13-P2, 15 mg) y ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (5 mg) en DCM (1.0 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (27 μ l) y T3P (64 μ l). Después de 1.5 h, se añadió T3P adicional (20 μ l) y 10 min después la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 μ m; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 12 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 601.2 [M+H]⁺; tr: 2.50 min (LC/MS-método A) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.29 – 5.22 (m, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.14 – 1.61 (m, 7H), 1.52 – 1.30 (m, 2H), 0.66 – 0.49 (m, 2H), 0.41 – 0.33 (m, 1H), 0.31 – 0.23 (m, 1H).

Ejemplo 107: N-((S)-(5-((R o S)-ciclopropil((R o S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)-metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida, diastereómero 2



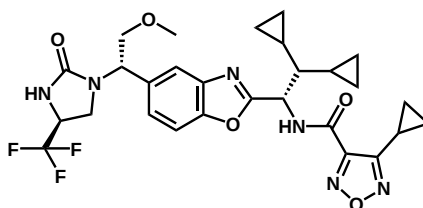
Se disolvieron (R o S)-1-((R o S)-2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-fluorobenzo[d]oxazol-5-il)(ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 13-P2, 15 mg) y ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (5 mg) en DCM (1.0 ml). Con agitación, se añadieron

5 DIPEA (27 µl) y T3P (64 µl). Después de 1.5 h, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que

10 contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 12 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 600.2 [M+H]⁺; tr: 2.34 min (LC/MS-método A) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.42 (s, 1H), 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 2.35

15 (s, 3H), 2.30 – 2.17 (m, 1H), 2.14 – 1.60 (m, 7H), 1.51 – 1.28 (m, 2H), 0.66 – 0.49 (m, 2H), 0.41 – 0.33 (m, 1H), 0.31 – 0.22 (m, 1H).

Ejemplo 108: 4-Ciclopropil-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, diastereómero 2



Se disolvieron clorhidrato de (S)-1-((S)-1-(2-((S)-1-amino-2,2-diciclopropiletil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 14-P2, 20 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (7 mg) en DCM (1.0 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (40 µl) y T3P (70 µl). Después de 0.5 h, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm

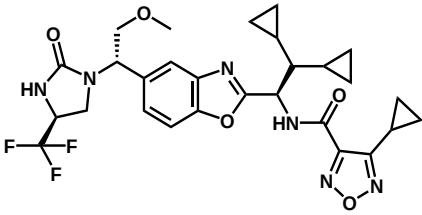
25 x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por

30

congelación para producir 18 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 589.2 $[M+H]^+$; tr: 2.62 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.28 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.17 – 1.07 (m, 2H), 1.07 – 0.92 (m, 4H), 0.91 – 0.78 (m, 1H), 0.50 – 0.36 (m, 2H), 0.32 – 0.09 (m, 4H), 0.09 – -0.01 (m, 1H, superposición reference), -0.05 – -0.15 (m, 1H).

De manera análoga al Ejemplo 108, usando ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico, se prepararon:

Ej.	Int.	Estructura	Nombre	Rendimiento
109	Int. 14-P1		4-ciclopropil-N-((R)-2,2-diciclopropil-1-(5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazol-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	18 mg, 82 %
110	Int. 14-P3		4-ciclopropil-N-((R)-2,2-diciclopropil-1-(5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazol-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-	5 mg, 22 %

			oxadiazol-3-carboxamida	
5	111	Int. 14-P4		15 mg, 64 %
10			4-ciclopropil-N-((R)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazol-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	

Ejemplo 109:

LC/MS: $m/z = 589.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.64 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.3, 5.9$ Hz, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.4, 8.4$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 10.4, 5.9$ Hz, 1H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 3.35 – 3.29 (m, 3H, superposición water), 2.28 (tt, $J = 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.17 – 1.10 (m, 2H), 1.08 – 0.93 (m, 4H), 0.90 – 0.80 (m, 1H), 0.49 – 0.38 (m, 2H), 0.30 – 0.12 (m, 4H), 0.11 – 0.03 (m, 1H), -0.04 – -0.12 (m, 1H).

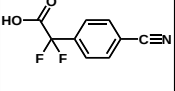
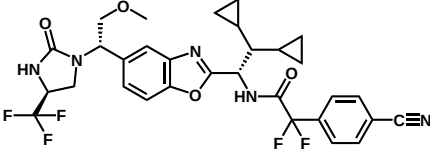
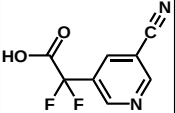
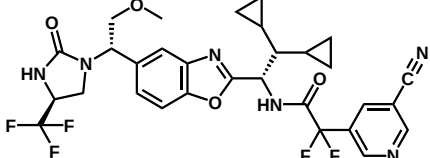
Ejemplo 110:

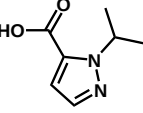
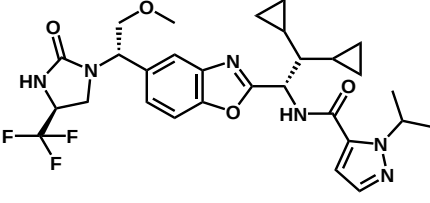
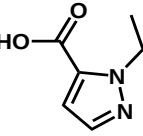
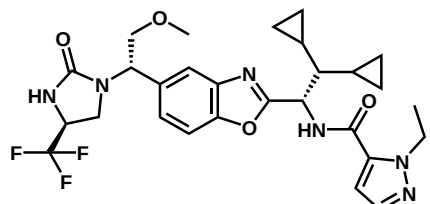
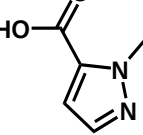
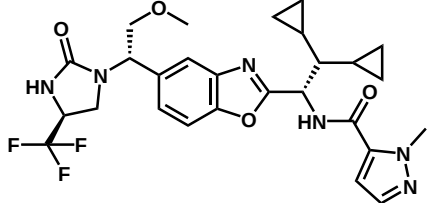
LC/MS: $m/z = 589.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.64 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.4, 5.9$ Hz, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.4, 8.4$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 10.4, 5.9$ Hz, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 3H, superposición water), 2.28 (tt, $J = 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.17 – 1.10 (m, 2H), 1.08 – 0.92 (m, 4H), 0.90 – 0.79 (m, 1H), 0.49 – 0.38 (m, 2H), 0.31 – 0.11 (m, 4H), 0.10 – 0.02 (m, 1H), -0.04 – -0.12 (m, 1H).

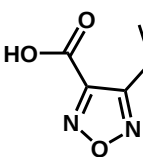
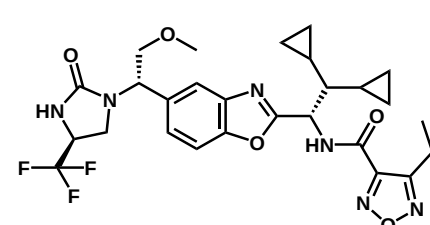
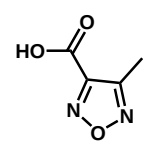
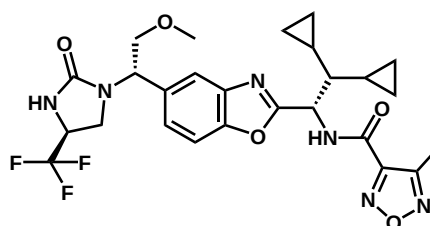
Ejemplo 111:

LC/MS: $m/z = 589.2 [M+H]^+$; tr: 2.62 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.5, 8.8$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 2.28 (tt, $J = 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.16 – 1.09 (m, 2H), 1.06 – 0.92 (m, 4H), 0.89 – 0.79 (m, 1H), 0.49 – 0.37 (m, 2H), 0.30 – 0.10 (m, 4H), 0.09 – -0.01 (m, 1H, superposición reference), -0.06 – -0.14 (m, 1H).

Análogamente al Ejemplo 108, usando clorhidrato de (S)-1-((S)-1-(2-((S)-1-amino-2,2-diciclopropiletil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 14-P2), se prepararon:

Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento
11 2			2-(4-cianofenil)-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2,2-difluoroacetamida	17.0 mg, 65 %
11 3			2-(5-cianopiridin-3-il)-N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)etil)-2,2-difluoroacetamida	13.7 mg, 53 %

5	11 4			N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)-benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	15.5 mg, 64 %
10					
15	11 5			N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)-benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	14.9 mg, 63 %
20					
25	11 6			N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)-benzo[d]oxazol-2-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	15.8 mg, 69 %
30					

5	11			N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)-benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	15.9 mg, 67 %
10	7				
15	11			N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)-benzo[d]oxazol-2-il)etil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	11.0 mg, 67 %
20	8				

Ejemplo 112:

LC/MS: $m/z = 632.0$ $[M+H]^+$; tr: 2.47 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.36 – 5.29 (m, 1H), 5.16 (dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.5, 8.8$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 1.04 – 0.95 (m, 1H), 0.87 – 0.76 (m, 1H), 0.74 – 0.63 (m, 1H), 0.39 – 0.26 (m, 2H), 0.22 – 0.04 (m, 3H), 0.04 – -0.08 (m, 2H, superposición reference), -0.26 – -0.35 (m, 1H).

Ejemplo 113:

LC/MS: $m/z = 633.1$ $[M+H]^+$; tr: 2.36 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 9.25 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.12 (d, $J =$

2.2 Hz, 1H), 8.69 – 8.67 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.63 (m, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.38 – 5.32 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 1.04 – 0.93 (m, 1H), 0.89 – 0.78 (m, 1H), 0.77 – 0.67 (m, 1H), 0.41 – 0.28 (m, 2H), 0.24 – 0.13 (m, 2H), 0.11 – -0.06 (m, 3H, superposición reference), -0.24 – -0.33 (m, 1H).

Ejemplo 114:

LC/MS: m/z = 589.2 [M+H]⁺; tr: 2.42 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 5.37 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.04 – 0.91 (m, 2H), 0.88 – 0.77 (m, 1H), 0.46 – 0.36 (m, 2H), 0.28 – 0.13 (m, 4H), 0.11 – 0.02 (m, 1H), -0.17 – -0.26 (m, 1H).

Ejemplo 115:

LC/MS: m/z = 575.2 [M+H]⁺; tr: 2.29 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 3H), 3.90 (dd, J = 10.6, 8.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 – 0.92 (m, 2H), 0.88 – 0.77 (m, 1H), 0.46 – 0.35 (m, 2H), 0.27 – 0.13 (m, 4H), 0.11 – 0.03 (m, 1H), -0.17 – -0.25 (m, 1H).

Ejemplo 116:

LC/MS: m/z = 561.1 [M+H]⁺; tr: 2.17 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (dd, J = 10.6, 8.7 Hz, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 2H), 3.33 – 3.26 (m, 4H, superposición water), 1.05 – 0.90

(m, 2H), 0.87 – 0.76 (m, 1H), 0.46 – 0.36 (m, 2H), 0.27 – 0.14 (m, 4H), 0.11 – 0.02 (m, 1H), -0.18 – -0.26 (m, 1H).

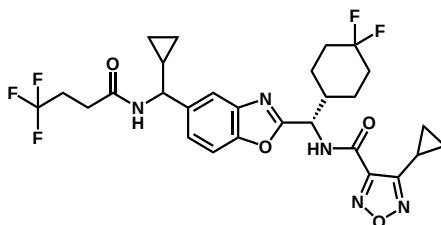
Ejemplo 117:

LC/MS: $m/z = 577.1$ $[M+H]^+$; tr: 2.60 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 8.5, 6.6$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.5, 8.8$ Hz, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.08 – 0.91 (m, 2H), 0.89 – 0.78 (m, 1H), 0.48 – 0.36 (m, 2H), 0.30 – 0.09 (m, 4H), 0.09 – 0.01 (m, 1H), -0.07 – -0.15 (m, 1H).

Ejemplo 118:

LC/MS: $m/z = 563.1$ $[M+H]^+$; tr: 2.46 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.4, 8.9$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.33 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 2.49 (s, 3H, partially superposición solvent), 1.08 – 0.91 (m, 2H), 0.88 – 0.78 (m, 1H), 0.47 – 0.37 (m, 2H), 0.29 – 0.18 (m, 3H), 0.17 – 0.04 (m, 2H), -0.08 – -0.16 (m, 1H).

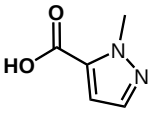
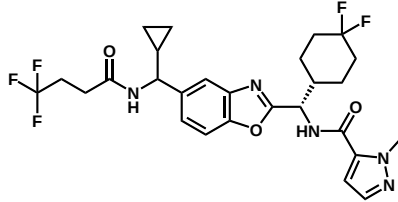
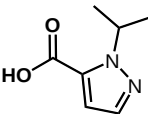
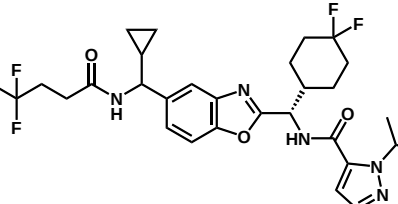
Ejemplo 119: 4-(S o R)-ciclopropil-N-((1S)-(5-(ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamido)-metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Se disolvió ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (12 mg) en DCM (2.0 ml) con agitación y se añadieron DIPEA (38 μ l) y T3P (130 μ l) seguidos de la adición gota a gota de N-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il) ((S o R)-ciclopropil)metil)-4,4,4-trifluorobutanamida (Intermedio 16, 33 mg) disuelta en 1 ml de DCM. Después

de 4 h, la agitación se detuvo y la mezcla de reacción se evaporó antes de purificarse mediante HPLC-RP preparativa (Waters Sunfire Prep C18 OBD 5 μ m 50 x 100 mm; 120 ml/min, H₂O (+ TFA al 0.1 %)/10 % de ACN al 10 % de H₂O (+TFA al 0.1 %)/90 %) para proporcionar 3.7 mg del compuesto del título después de liofilizar las fracciones que contenían producto puro. LC/MS: m/z = 596.3 [M+H]⁺; tr: 2.66 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.28 – 5.23 (m, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 2.54 – 2.25 (m, 6H, parcialmente superposición solvent), 2.13 – 1.66 (m, 6H), 1.53 – 1.30 (m, 2H), 1.19 – 1.08 (m, 3H), 1.01 – 0.91 (m, 2H), 0.56 – 0.42 (m, 2H), 0.41 – 0.29 (m, 2H).

De manera análoga al Ejemplo 119, usando N-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclo-hexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)(ciclopropil)metil)-4,4,4-trifluorobutano-amida (Intermedio 16), se prepararon:

Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento
120			N-((1S)-(5-((S o R)-ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamido)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	5 mg, 13 %
121			N-((1S)-(5-((S o R)-ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamida)metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-isopropil-	4 mg, 9 %

			1H-pirazol-5-carboxamida	
--	--	--	--------------------------	--

5

Ejemplo 120:

LC/MS: $m/z = 568.3$ $[M+H]^+$; tr: 2.28 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.28 – 5.23 (m, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 2.54 – 2.25 (m, 6H, partially superposición solvent), 2.14 – 1.66 (m, 6H), 1.53 – 1.30 (m, 2H), 1.21 – 1.07 (m, 3H), 1.03 – 0.91 (m, 2H), 0.57 – 0.42 (m, 2H), 0.42 – 0.27 (m, 2H).

10

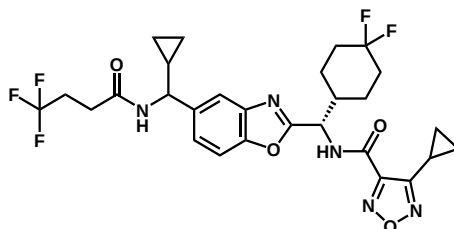
Ejemplo 121:

LC/MS: $m/z = 596.4$ $[M+H]^+$; tr: 2.49 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.35 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.22 – 5.17 (m, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 2.54 – 2.38 (m, 4H, partially superposición solvent), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.13 – 1.64 (m, 6H), 1.51 – 1.28 (m, 8H), 1.20 – 1.10 (m, 1H), 0.55 – 0.42 (m, 2H), 0.41 – 0.30 (m, 2H).

15

20

Ejemplo 122: 4-(R o S)-ciclopropil-N-((1S)-(5-(ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamido)-metil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



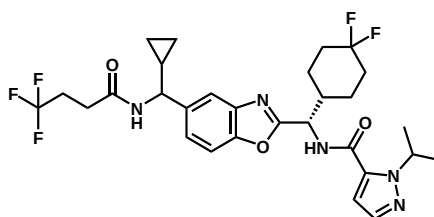
25

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 119, usando 60 mg de N-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)((S o R)-ciclopropil)metil)-4,4,4-trifluorobutanamida (Intermedio 17), se produjeron 16 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 596.3$ $[M+H]^+$; tr: 2.66 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.64 (d, J

30

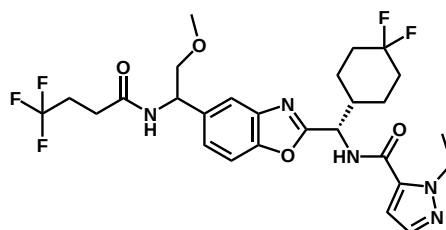
= 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.28 – 5.23 (m, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 2.54 – 2.25 (m, 6H, partially superposición solvent), 2.14 – 1.66 (m, 6H), 1.53 – 1.30 (m, 2H), 1.21 – 1.07 (m, 3H), 1.03 – 0.91 (m, 2H), 0.57 – 0.42 (m, 2H), 0.42 – 0.27 (m, 2H).

Ejemplo 123: N-((1S)-5-((R o S)-ciclopropil(4,4,4-trifluorobutanamida)metil)-benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 119, usando N-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)(ciclopropil)metil)-4,4,4-trifluorobutanamida (Intermedio 17, 60 mg) y ácido 1-isopropilo-1H-pirazol-5-carboxílico (22 mg), se produjeron 11 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 596.4 [M+H]⁺; tr: 2.51 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.35 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 5.22 – 5.17 (m, 1H), 4.38 – 4.33 (m, 1H), 2.54 – 2.38 (m, 4H, partially superposición solvent), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.14 – 1.64 (m, 6H), 1.51 – 1.28 (m, 8H), 1.21 – 1.10 (m, 1H), 0.56 – 0.43 (m, 2H), 0.42 – 0.30 (m, 2H).

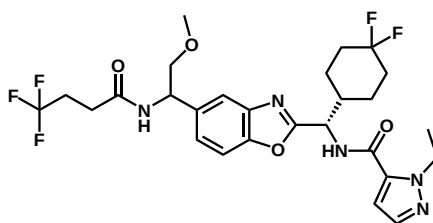
Ejemplo 124: N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S o R)-2-metoxi-1-(4,4,4-trifluoro-butanamida)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 64, se acopló N-(1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-(S o R)-2-metoxietil)-4,4,4-trifluoro-butanamida (Intermedio 19, 37 mg) con ácido 1-etil-1H-pirazol-5-

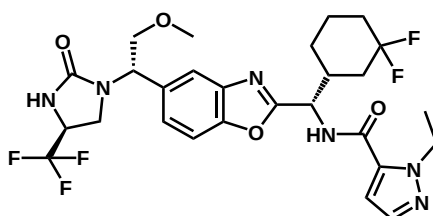
carboxílico (12.3 mg) para proporcionar 24 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 586.3$ $[M+H]^+$; tr: 2.22 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.15 – 8.50 (m, 2H), 7.72 – 7.18 (m, 4H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 5.25 – 4.35 (m, 4H), 3.58 – 3.35 (m, 2H, partially superposición water), 3.28 – 3.20 (m, 3H), 2.55 – 2.40 (m, 4H, partially superposición solvent), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 1.52 (m, 6H), 1.52 – 1.20 (m, 5H).

Ejemplo 125: N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R o S)-2-metoxi-1-(4,4,4-trifluoro-butanamida)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 64, se acopló N-(1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-(R o S)-2-metoxietil)-4,4,4-trifluoro-butanamida (Intermedio 20, 37 mg) con ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (12.3 mg) para proporcionar 25 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 586.3$ $[M+H]^+$; tr: 2.22 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.15 – 8.50 (m, 2H), 7.72 – 7.16 (m, 4H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 5.25 – 4.35 (m, 4H), 3.60 – 3.40 (m, 2H, partially superposición water), 3.30 – 3.20 (m, 3H), 2.55 – 2.40 (m, 4H, partially superposición solvent), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 1.53 (m, 6H), 1.52 – 1.20 (m, 5H).

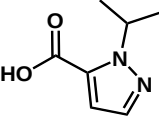
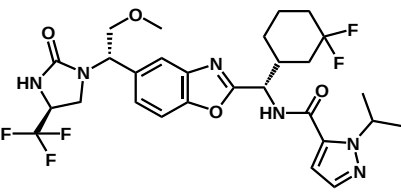
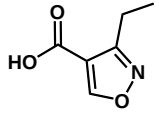
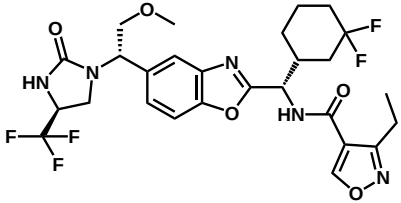
Ejemplo 126: N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 64, se acopló (4S)-1-(1-(2-((S)-amino((S)-3,3-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (Intermedio 21, 31 mg) con ácido

1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (9.3 mg) para proporcionar 22 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 599.2 [M+H]⁺; tr: 2.32 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.13 – 9.06 (m, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.02 – 6.99 (m, 1H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 3H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 4H), 2.53 – 2.42 (m, 1H, partially superposición solvent), 2.30 – 1.58 (m, 6H), 1.50 – 1.17 (m, 5H).

De manera análoga al Ejemplo 126, usando (4S)-1-(1-(2-((S)-amino((S)-3,3-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (Intermedio 21), se prepararon:

Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento
127			N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	20 mg, 54 %
128			N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida	19 mg, 52 %

5	12		N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etilisoxazol-3-carboxamida	3.5 mg, 10 %
---	----	--	---	-----------------

Ejemplo 127:

LC/MS: $m/z = 613.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.44 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.12 – 9.05 (m, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 6.97 – 6.94 (m, 1H), 5.42 – 5.26 (m, 2H), 5.16 – 5.11 (m, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 2H), 3.38 – 3.29 (m, 4H, partially superposición water), 2.53 – 2.42 (m, 1H, partially superposición solvent), 2.30 – 1.58 (m, 6H), 1.50 – 1.15 (m, 8H).

Ejemplo 128:

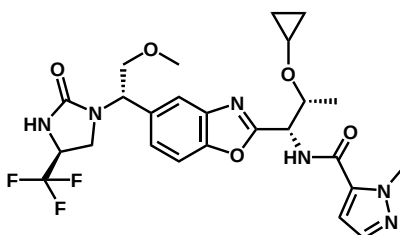
LC/MS: $m/z = 600.1$ $[M+H]^+$; tr: 2.38 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.40 – 9.38 (m, 1H), 9.06 – 9.01 (m, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.55 – 7.53 (m, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 5.33 – 5.27 (m, 1H), 5.16 – 5.11 (m, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.31 – 1.53 (m, 6H), 1.50 – 1.36 (m, 1H), 1.33 – 1.12 (m, 4H).

Ejemplo 129:

LC/MS: $m/z = 600.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.52 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.25 – 5.19 (m, 1H), 5.16 – 5.11 (m, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 2H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 10.4$, 8.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.4$, 6.0 Hz, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 3.30 (s, 3H, partially superposición

water), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.13 – 1.66 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

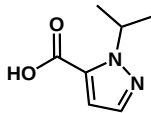
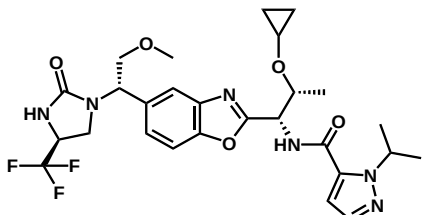
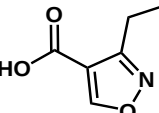
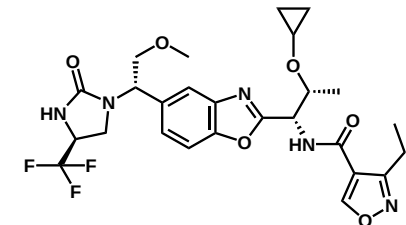
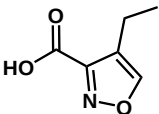
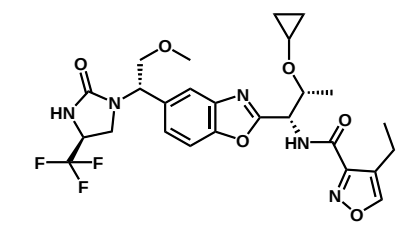
Ejemplo 130: N-((1S,2R)-2-ciclopropoxi-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)propil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

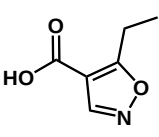
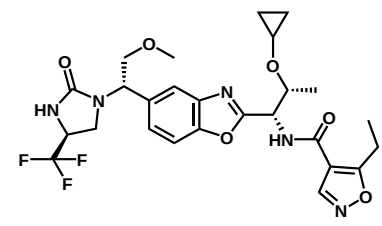


Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 64, se acopló (4S)-1-(1-(2-((1S,2R)-1-amino-2-ciclopropoxipropil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (Intermedio 22, 35 mg) con ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (12 mg) para proporcionar 42 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 549.1 [M+H]⁺; tr: 1.94 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 3H), 4.27 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 10.6, 8.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 1H, partially superposición water), 3.33 – 3.27 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.48 – 0.33 (m, 4H).

Análogamente al Ejemplo 130, usando (4S)-1-(1-(2-((1S,2R)-1-amino-2-ciclopropoxipropil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (Intermedio 22), se prepararon:

Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento
13 1			N-((1S,2R)-2-ciclopropoxi-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-	40 mg, 89 %

5			imidazolidin-1-il)etil)- benzo[d]oxazol-2- il)propil)-1-etil-1H- pirazol-5- carboxamida	
10	13 2			37 mg, 81 %
15				
20	13 3			3.5 mg, 10 %
25				
30	13 4			32 mg, 71 %

			il)propil)-4-etilisoxazol-3-carboxamida	
13 5			N-((1S,2R)-2-ciclopropoxi-1-(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)-benzo[d]oxazol-2-il)propil)-5-etilisoxazol-4-carboxamida	27 mg, 60 %

Ejemplo 131:

LC/MS: $m/z = 563.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.07 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 8.5$, 5.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.6$, 5.3 Hz, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 3H), 4.27 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.6$, 8.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 1H, partially superposición water), 3.33 – 3.27 (m, 4H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.48 – 0.33 (m, 4H).

Ejemplo 132:

LC/MS: $m/z = 579.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.20 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5$, 1.7 Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.44 – 5.32 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 8.6$, 5.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.26 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.5$, 8.7 Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.51 – 3.39 (m, 1H, partially superposición water), 3.34 – 3.27 (m, 4H), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.49 – 0.33 (m, 4H).

Ejemplo 133:

LC/MS: $m/z = 566.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.13 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.48 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.47 (dd, $J = 8.5, 4.9$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 1H, partially superposición water), 3.33 – 3.26 (m, 4H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.45 – 0.31 (m, 4H).

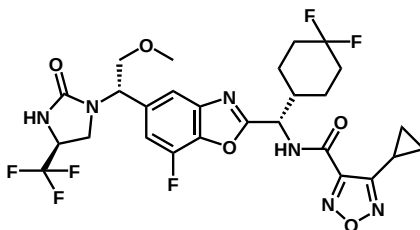
Ejemplo 134:

LC/MS: $m/z = 566.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.32 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.92 – 8.88 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.52 – 3.36 (m, 1H, partially superposición water), 3.34 – 3.27 (m, 4H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.49 – 0.29 (m, 4H).

Ejemplo 135:

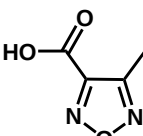
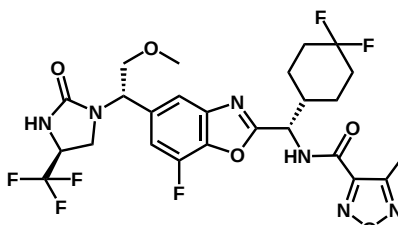
LC/MS: $m/z = 566.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.15 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.15 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.47 (dd, $J = 8.5, 5.1$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 4H), 3.13 – 3.04 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.47 – 0.32 (m, 4H).

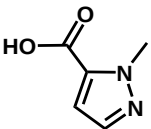
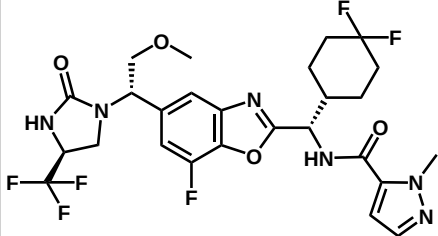
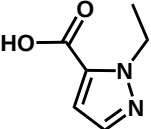
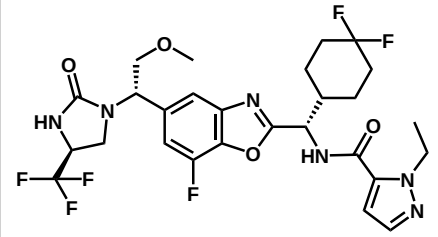
Ejemplo 136: 4-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Se disolvieron (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 23, 15 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (6 mg) en DCM (1.0 ml). Con agitación, se añadieron DIPEA (26 µl) y T3P (54 µl). Después de 15 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 13 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 631.3 [M+H]⁺; tr: 2.54 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.00 (d, J=7.70 Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.96 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (d, J=11.37 Hz, 1H), 5.31 (t, J=7.82 Hz, 1H), 5.12 (dd, J=8.44, 5.38 Hz, 1H), 4.54 – 4.38 (m, 1H), 3.91 – 3.74 (m, 3H), 3.42 – 3.37 (m, 1H, partially superposición water), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 2.09 – 1.92 (m, 3H), 1.90 – 1.69 (m, 3H), 1.53 – 1.34 (m, 2H), 1.17 – 1.08 (m, 2H), 1.01 – 0.94 (m, 2H).

Análogamente al Ejemplo 136, usando (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 23), se prepararon:

Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento
137			N-((S)-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	10 mg, 54 %

5	13			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	11 mg, 59 %
10	13			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	12 mg, 60 %
15	9				
20					

Ejemplo 137:

LC/MS: m/z = 605.2 [M+H]⁺; tr: 2.38 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.96 (a d, J=6.11 Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.96 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.27 (d, J=11.00 Hz, 1H), 5.32 - 5.25 (a m, 1H), 5.12 (dd, J=8.44, 5.26 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H) 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 1H, superposición water), 2.48 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1 H), 2.13 - 1.66 (m, 6H), 1.50 - 1.33 (m, 2H).

Ejemplo 138:

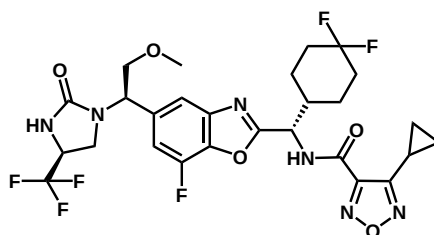
LC/MS: m/z = 603.3 [M+H]⁺; tr: 2.15 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.14 (d, J=8.19 Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.96 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, J=1.96 Hz, 1H), 7.26 (d, J=11.49 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.08 Hz, 1H), 5.25 (t, J=8.25 Hz, 1H), 5.12 (dd, J=8.50, 5.20 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.01 (s,

3H) 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 1H, superposición water), 2.37 - 2.27 (m, 1H) 2.13 – 1.65 (m, 6H), 1.33 - 1.49 (m, 2H).

Ejemplo 139:

LC/MS: m/z = 617.3 [M+H]⁺; tr: 2.26 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.15 (d, J=8.07 Hz, 1H) 7.61 (d, J=2.08 Hz, 1H), 7.49 - 7.53 (m, 2H), 7.26 (d, J=11.49 Hz, 1H), 6.99 (d, J=1.96 Hz, 1H), 5.25 (t, J=8.19 Hz, 1H), 5.12 (dd, J=8.44, 5.38 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 3 H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 1H, partially superposición water), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 2.14 – 1.66 (m, 6H), 1.51 – 1.30 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.09 Hz, 3H).

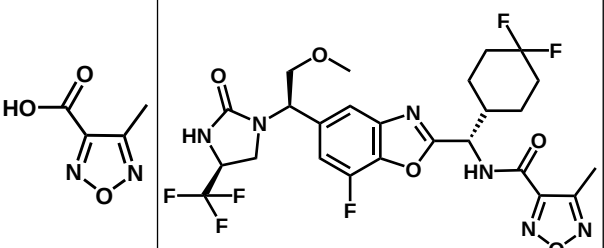
Ejemplo 140: 4-Ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Se trató (S)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 24, 15 mg) como se describe en el Ejemplo 136 para producir 13 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 631.3 [M+H]⁺; tr: 2.57 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.01 (d, J=7.58 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, J=2.20 Hz, 1H), 7.34 (d, J=11.25 Hz, 1H), 5.30 (t, J=7.76 Hz, 1H), 5.09 - 5.15 (m, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 1 H), 3.89 - 3.76 (m, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.30 (s, 3H, superposición water), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.15 – 1.66 (m, 6H), 1.53 - 1.34 (m, 2H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 1.01 – 0.94 (m, 2H).

Análogamente al Ejemplo 140, usando (S)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclo-hexil)metil)-7-fluorobenzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-imidazolidin-2-ona (Intermedio 24), se preparó:

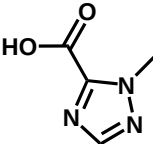
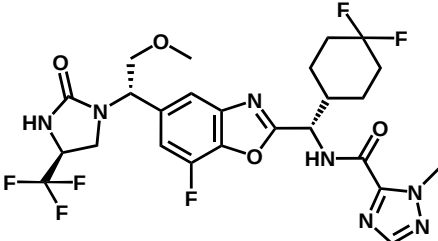
Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento

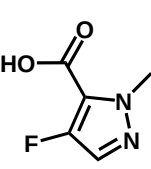
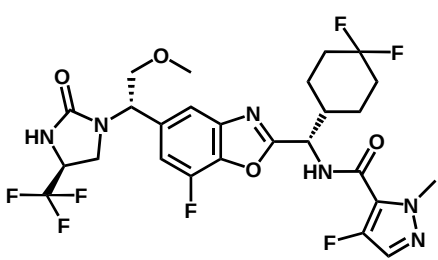
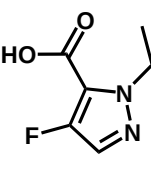
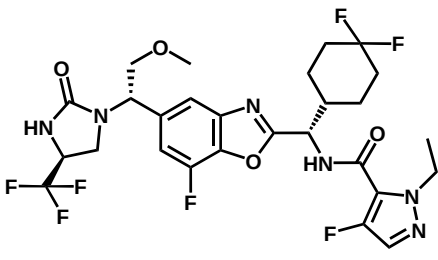
5	14 1		N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((R)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	9 mg, 50 %)
---	---------	---	---	----------------

Ejemplo 141:

LC/MS: m/z = 605.2 [M+H]⁺; tr: 2.42 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.96 (a d, J=5.62 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, J=2.08 Hz, 1H), 7.33 (d, J=11.00 Hz, 1H), 5.23 - 5.30 (m, 1H), 5.12 (t, J=6.91 Hz, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.30 (s, 3 H, superposición water), 2.47 (s, 3 H) 2.42 – 2.28 (m, 1H), 2.13 – 1.64 (m, 6H), 1.52 - 1.32 (m, 2H).

Análogamente al Ejemplo 136, usando (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 23), se prepararon:

Ej.	Ácido	Estructura	Nombre	Rendimiento
142			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-	7 mg, 29 %)

			metil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida	
5 10 15	14 3 		N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	10 mg, 54 %
20 25 30	14 4 		N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxamida	10 mg, 48 %

5	14 5			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-fluoro-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	13 mg, 49 %
15	14 6			N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-fluoro-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	13 mg, 71 %

Ejemplo 142:

LC/MS: $m/z = 604.0$ $[M+H]^+$; tr: 2.15 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.27 – 5.21 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.88 (dd, $J = 10.4, 8.6$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.37 (dd, $J = 10.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H, superposición water), 2.54 – 2.37 (m, 1H, partially superposición solvent), 2.13 – 1.68 (m, 6H), 1.47 – 1.30 (m, 2H).

Ejemplo 143:

LC/MS: $m/z = 621.0$ $[M+H]^+$; tr: 2.27 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.31 – 5.25 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 4H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 3.39 (dd, $J = 10.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H, superposición water), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.14 – 1.67 (m, 6H), 1.52 – 1.32 (m, 2H).

Ejemplo 144:

LC/MS: $m/z = 635.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.39 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 3.88 (dd, $J = 10.7, 8.6$ Hz, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 3.39 (dd, $J = 10.1, 4.0$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H, superposición water), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 1.69 (m, 6H), 1.54 – 1.33 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

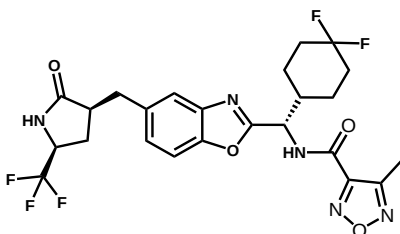
Ejemplo 145:

LC/MS: $m/z = 649.0$ $[M+H]^+$; tr: 2.51 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.30 – 5.22 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.89 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 10.5, 8.6$ Hz, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 3.39 (dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.14 – 1.69 (m, 6H), 1.55 – 1.29 (m, 8H).

Ejemplo 146:

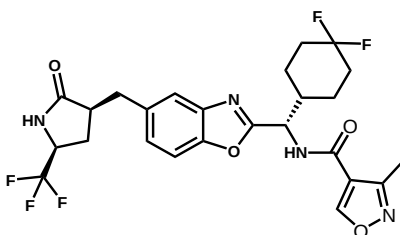
LC/MS: $m/z = 618.1$ $[M+H]^+$; tr: 2.29 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.28 – 5.21 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 8.5, 5.3$ Hz, 1H), 4.54 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 10.5, 8.5$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.37 (dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H, superposición water), 2.54 – 2.36 (m, 1H, partially superposición solvent), 2.13 – 1.69 (m, 6H), 1.47 – 1.30 (m, 5H).

Ejemplo 147: **N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida**



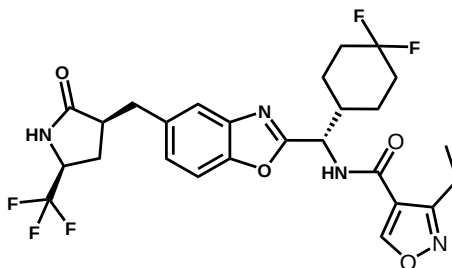
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 119 se empleó (3S,5S)-3-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-5-(trifluorometil)-pirrolidin-2-ona (Intermedio 31; 33 mg) para proporcionar 28 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 542.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.32 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.29 – 5.22 (m, 1H), 4.28 – 4.16 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.7, 9.9$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 – 2.19 (m, 2H), 2.15 – 1.55 (m, 7H), 1.51 – 1.29 (m, 2H).

Ejemplo 148: **N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida**



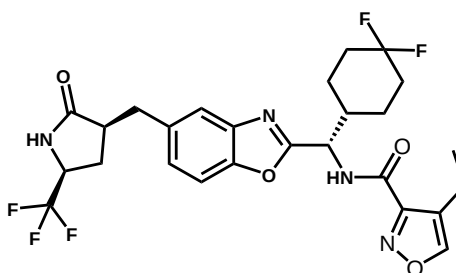
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 119, se empleó el Intermedio 31 (33 mg) para proporcionar 16 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 541.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.14 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 4.28 – 4.16 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 13.7, 4.3$ Hz, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.7, 9.9$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 – 2.18 (m, 2H), 2.14 – 1.72 (m, 5H), 1.72 – 1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.26 (m, 2H).

Ejemplo 149: **N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida**



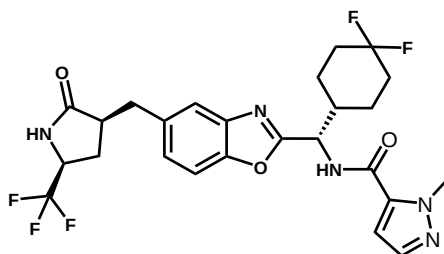
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 119, se empleó el Intermedio 31 (33 mg) para proporcionar 17 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 555.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.27 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 4.28 – 4.16 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 3H), 2.70 (dd, $J = 13.7, 9.8$ Hz, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 2H), 2.14 – 1.72 (m, 5H), 1.72 – 1.55 (m, 2H), 1.50 – 1.28 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Ejemplo 150: **N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-etilisoxazol-3-carboxamida**



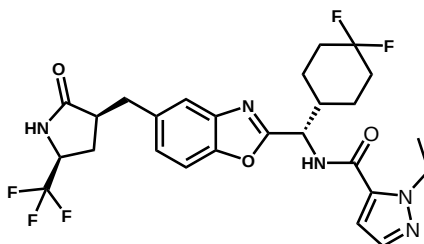
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 119, se empleó el Intermedio 31 (33 mg) para proporcionar 28 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 555.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.40 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.26 – 5.18 (m, 1H), 4.28 – 4.16 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.7, 9.9$ Hz, 1H), 2.58 – 2.50 (m, 2H, partially superposición solvent), 2.40 – 2.20 (m, 2H), 2.13 – 1.55 (m, 7H), 1.50 – 1.28 (m, 2H), 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Ejemplo 151: **N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida**



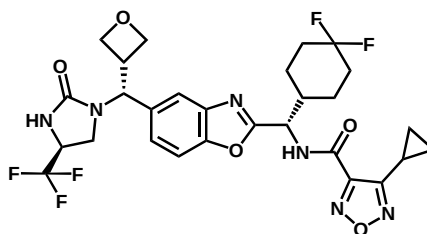
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 64, se empleó el Intermedio 31 (33 mg) para proporcionar 28 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 538.2$ $[M-H]^+$; tr: 2.09 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 4.28 – 4.16 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.7, 9.9$ Hz, 1H), 2.37 – 2.19 (m, 2H), 2.16 – 1.54 (m, 7H), 1.51 – 1.28 (m, 2H).

Ejemplo 152: **N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida**



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 64, se empleó el Intermedio 31 (33 mg) para proporcionar 21 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 554.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.20 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 4.45 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.7, 9.9$ Hz, 1H), 2.37 – 2.19 (m, 2H), 2.15 – 1.55 (m, 7H), 1.51 – 1.22 (m, 5H).

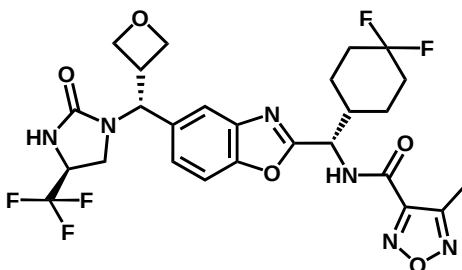
Ejemplo 153: 4-Ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-oxetan-3-il)((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



Se disolvieron (4S)-1-[(R)-[2-[(S)-amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]-1,3-benzoxazol-5-il]-(oxetan-3-il)metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona* (Intermedio 25; 15 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (6 mg) en DCM (1.0 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (30 µl) y T3P (50 µl). Después de 15 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 13 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 625.1 [M+H]⁺; tr: 2.35 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.32 – 5.25 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 7.6, 6.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 7.7, 6.1 Hz, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 2H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 2.40 – 2.25 (m, 2H), 2.13 – 1.69 (m, 6H), 1.54 – 1.31 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.02 – 0.93 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

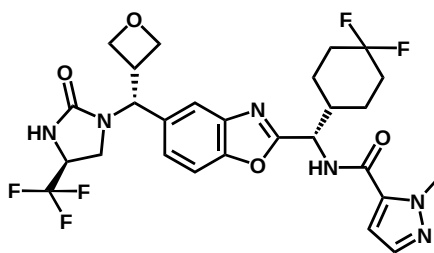
Ejemplo 154: N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-((R)-oxetan-3-il((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



El Ejemplo 154 se preparó de manera análoga al Ejemplo 153 con un rendimiento de 9 mg (57 %). LC/MS: m/z = 599.1 [M+H]⁺; tr: 2.18 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.30 – 5.22 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 7.6, 6.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 7.8, 6.1 Hz, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 1H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.12 – 1.67 (m, 6H), 1.51 – 1.30 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

Ejemplo 155: N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-((R)-oxetan-3-il((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida*

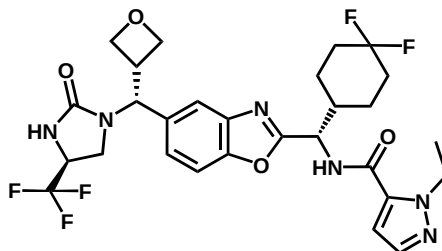


El Ejemplo 155 se preparó de manera análoga al Ejemplo 153 con un rendimiento de 12 mg (71 %). LC/MS: m/z = 597.1 [M+H]⁺; tr: 1.94 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 7.6, 6.0 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 7.8, 6.1 Hz, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 – 3.86 (m,

1H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.14 – 1.66 (m, 6H), 1.50 – 1.29 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

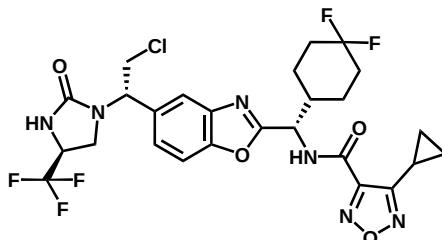
Ejemplo 156: N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-((R)-oxetan-3-il((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)metil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida*



El Ejemplo 156 se preparó de manera análoga al Ejemplo 153 con un rendimiento de 12 mg (70 %). LC/MS: m/z = 611.2 [M+H]⁺; tr: 2.05 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.28 – 5.21 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 7.6, 6.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 7.7, 6.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.30 (m, 4H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 1H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.14 – 1.68 (m, 6H), 1.52 – 1.23 (m, 5H).

*asignación provisional de estereoquímica

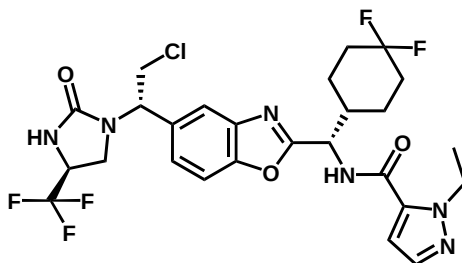
Ejemplo 157: N-((S)-(5-((S)-2-Cloro-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Se disolvieron (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-cloroetil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 26; 11 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (4 mg) se disolvieron en DCM (0.7 ml). Con

agitación se añadieron DIPEA (20 μ l) y T3P (40 μ l). Después de 15 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 μ m; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 6 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 617.1 [M+H]⁺; tr: 2.49 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.33 – 5.26 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 9.1, 6.4 Hz, 1H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 2.41 – 2.25 (m, 2H), 2.14 – 1.68 (m, 6H), 1.54 – 1.32 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.02 – 0.93 (m, 2H).

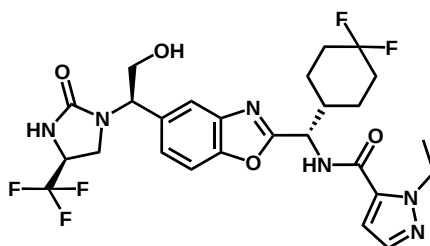
Ejemplo 158: N-((S)-(5-((S)-2-cloro-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida



El Ejemplo 158 se preparó de manera análoga al Ejemplo 157 con un rendimiento de 6 mg (47 %). LC/MS: m/z = 603.1 [M+H]⁺; tr: 2.21 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.28 – 5.21 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 9.2, 6.3 Hz, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 3H), 4.31 – 4.19 (m, 2H), 3.83

– 3.74 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 10.1, 4.4 Hz, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.14 – 1.66 (m, 6H), 1.52 – 1.22 (m, 5H).

Ejemplo 159: N-((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((R)-2-hidroxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida



Etapa 1:

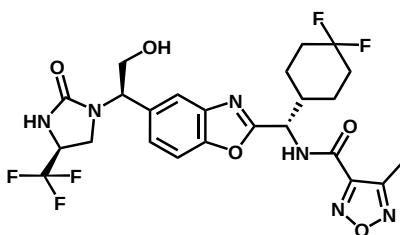
Se disolvieron (S)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 27, 29 mg) y ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (9 mg) en DCM (2 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (40 µl) y T3P (90 µl). Después de 10 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 19 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 699.3 [M+H]⁺; tr: 2.96 min (LC/MS-método A).

Etapa 2:

Se disolvió N-((S)-(5-((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (15 mg) en THF (1 ml) y se añadió solución de TBAF (1 M en THF, 20 µl). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se vertió en agua y la solución acuosa se extrajo con EA (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en

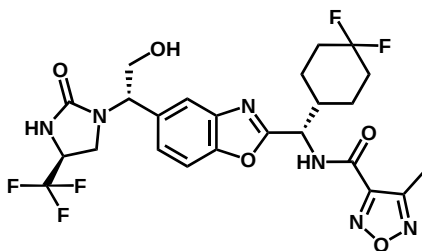
12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 9 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 585.2 $[M+H]^+$; tr: 1.96 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 5.00 – 4.91 (m, 2H), 4.44 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 1.64 (m, 6H), 1.51 – 1.22 (m, 5H).

Ejemplo 160: N-((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((R)-2-hidroxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



El Ejemplo 160 se preparó de manera análoga al Ejemplo 159 con un rendimiento de 14 mg. LC/MS: m/z = 573.1 $[M+H]^+$; tr: 2.07 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 5.00 – 4.90 (m, 2H), 4.41 – 4.29 (m, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.14 – 1.63 (m, 6H), 1.52 – 1.29 (m, 2H).

Ejemplo 161: N-((S)-(4,4-Difluorociclohexil)(5-((S)-2-hidroxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Etapas 1:

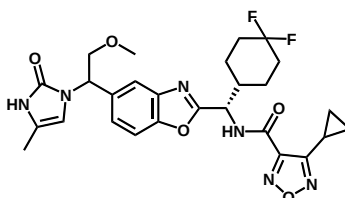
Se disolvieron (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 28, 30 mg) y ácido 1-etilo-1H-pirazol-5-carboxílico (9 mg) en DCM (1.5 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (50 µl) y T3P (90 µl). Después de 1 h, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 18 mg del compuesto del título.

Etapas 2:

Se disolvió N-((S)-5-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (13 mg) en THF (1 ml) y se añadió solución de TBAF (1 M en THF, 20 µl). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se vertió en agua y la solución acuosa se extrajo con EA (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 7 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 573.2 [M+H]⁺; tr: 2.09 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.29 – 5.22 (m, 1H), 5.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.99 – 4.92 (m, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 3H), 3.32 – 3.26 (m, 1H, partially

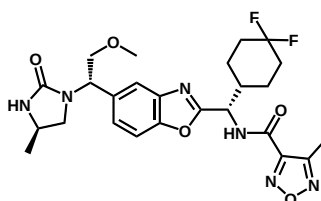
superposición water), 2.48 (s, 3H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.14 – 1.65 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H).

Ejemplo 162: 4-Ciclopropil-N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(2-metoxi-1-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



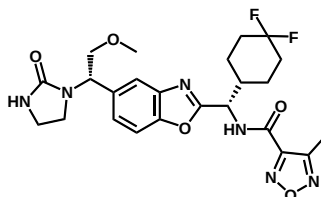
Se disolvieron 1-(1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-metil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (Intermedio 29, 15 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (7 mg) en DCM (1 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (30 μ l) y T3P (60 μ l). Después de 20 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 μ m; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 8 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 557.3 [M+H]⁺; tr: 2.28 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.38 – 6.35 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 5.29 – 5.22 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 10.4, 8.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 10.4, 5.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 2.15 – 1.65 (m, 9H), 1.53 – 1.29 (m, 2H), 1.17 – 1.09 (m, 2H), 1.00 – 0.94 (m, 2H).

Ejemplo 163: N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((R)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



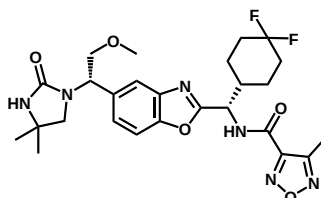
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 119, se empleó (R)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-metilimidazolidin-2-ona (Intermedio 37; 135 mg), para proporcionar 145 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 533.2 [M+H]⁺; tr: 2.13 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.50 (a s, 1H), 5.29 – 5.21 (m, 1H), 5.15 – 5.08 (m, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 2H), 3.68 – 3.47 (m, 2H, superposición water), 3.30 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.14 – 1.65 (m, 6H), 1.52 – 1.30 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

Ejemplo 164: N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



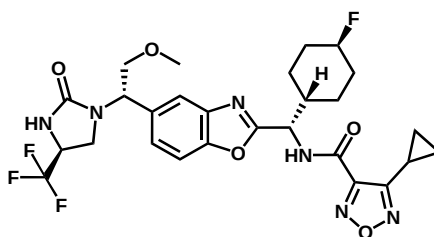
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 119, se empleó 1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 38; 96 mg), para proporcionar 90 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 519.2 [M+H]⁺; tr: 2.04 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 6.33 (a s, 1H), 5.28 – 5.21 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29 – 3.10 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.14 – 1.64 (m, 6H), 1.52 – 1.30 (m, 2H).

Ejemplo 165: N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-1-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 119, se empleó 1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (Intermedio 39; 36 mg), para proporcionar 20 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 547.2 [M+H]⁺; tr: 2.23 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.49 (a s, 1H), 5.29 – 5.21 (m, 1H), 5.16 – 5.09 (m, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.14 – 1.64 (m, 6H), 1.51 – 1.30 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

Ejemplo 166: 4-Ciclopropil-N-((S)-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*

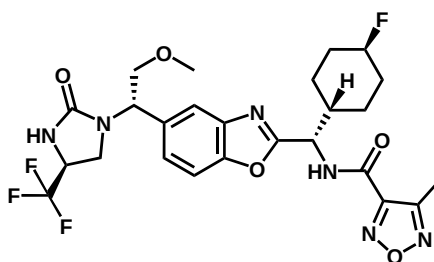


Se disolvieron (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona* (Intermedio 32; 22 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (9 mg) en DCM (1 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (40 µl) y T3P (90 µl). Después de 30 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó

parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 21 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 595.3 $[M+H]^+$; tr: 2.40 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.21 – 5.10 (m, 2H), 4.63 – 4.39 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.24 – 1.92 (m, 4H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.51 – 1.15 (m, 4H), 1.15 – 1.08 (m, 2H), 1.00 – 0.93 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

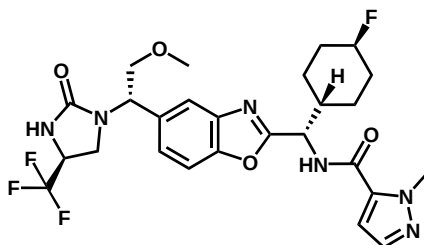
Ejemplo 167: N-((S)-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



El Ejemplo 167 se preparó de manera análoga al Ejemplo 166 con un rendimiento de 113 mg (72 %). LC/MS: m/z = 569.2 $[M+H]^+$; tr: 2.23 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 2H), 4.63 – 4.39 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 2.47 (s, 3H), 2.25 – 1.93 (m, 4H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.50 – 1.14 (m, 4H).

*asignación provisional de estereoquímica

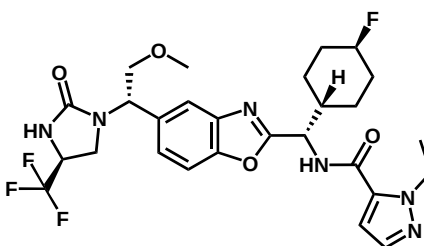
Ejemplo 168: N-((S)-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida*



El Ejemplo 168 se preparó de manera análoga al Ejemplo 166 con un rendimiento de 7 mg (48 %). LC/MS: m/z = 567.3 [M+H]⁺; tr: 1.98 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.17 – 5.10 (m, 2H), 4.64 – 4.37 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.37 – 3.26 (m, 4H, superposición water), 2.21 – 1.92 (m, 4H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.51 – 1.34 (m, 2H), 1.33 – 1.13 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

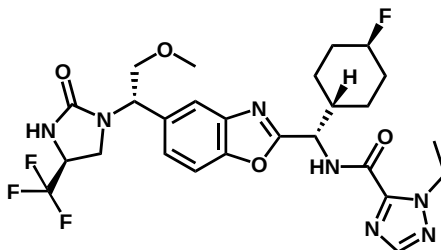
Ejemplo 169: 1-etil-N-((S)-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida*



El Ejemplo 169 se preparó de manera análoga al Ejemplo 166 con un rendimiento de 10 mg (48 %). LC/MS: m/z = 581.3 [M+H]⁺; tr: 2.10 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.17 – 5.10 (m, 2H), 4.64 – 4.38 (m, 4H), 3.89 (dd, J = 10.4, 8.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.21 – 1.91 (m, 4H), 1.67 – 1.57 (m, 1H), 1.51 – 1.13 (m, 7H).

10

15



20

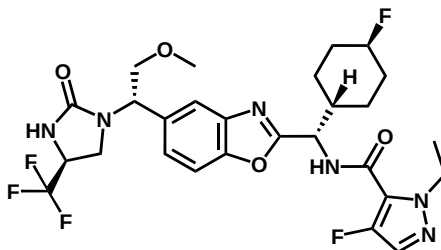
25

COC1=CC=C2C(=C1)N=C(O[C@H]3C(=C(C=C3)C(=O)N[C@@H]4C=CN(C4)F)C5=CC=CC=C5C2)C(=O)N[C@@H](C(F)(F)F)C6=CC=CC=C6

30

*asignación provisional de estereoquímica

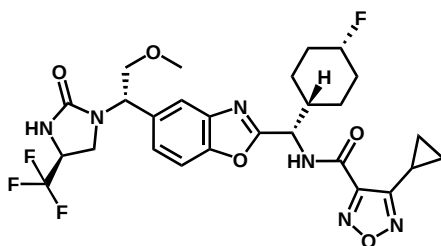
Ejemplo 172: 1-etil-4-fluoro-N-((S)-((1r,4S)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida*



El Ejemplo 172 se preparó de manera análoga al Ejemplo 166 con un rendimiento de 11 mg (52 %). LC/MS: m/z = 599.2 [M+H]⁺; tr: 2.26 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.17 – 5.10 (m, 2H), 4.62 – 4.38 (m, 2H), 4.24 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.19 – 1.89 (m, 4H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.50 – 1.14 (m, 7H).

*asignación provisional de estereoquímica

Ejemplo 173: 4-Ciclopropil-N-((S)-((1s,4R)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*

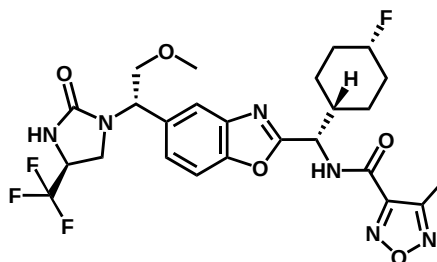


Se disolvieron (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino((1s,4R)-4-fluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona* (Intermedio 33, 22 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (9 mg) en DCM (1 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (40 µl) y T3P (90 µl). Después de 30 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 %

de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 20 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 595.3 [M+H]⁺; tr: 2.38 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 Mhz, DMSO) δ 9.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.24 – 5.17 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 4.83 (a d, J = 48.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.36 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 2.02 – 1.84 (m, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.31 (m, 5H), 1.17 – 1.08 (m, 2H), 1.01 – 0.93 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

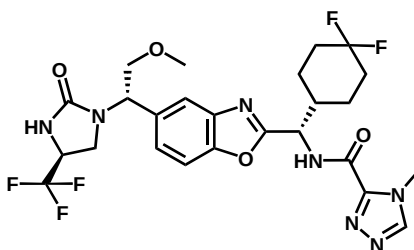
Ejemplo 174: N-((S)-((1s,4R)-4-fluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



El Ejemplo 174 se preparó de manera análoga al Ejemplo 173 con un rendimiento de 6 mg (22 %). LC/MS: m/z = 569.3 [M+H]⁺; tr: 2.22 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (a s, 1H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.22 – 5.10 (m, 2H), 4.83 (a d, J = 48.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 2.47 (s, 3H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.29 (m, 5H).

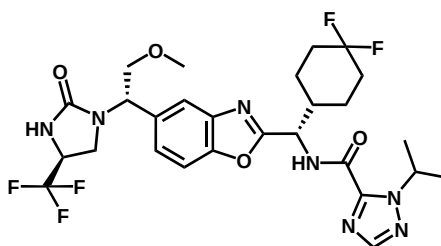
*asignación provisional de estereoquímica

Ejemplo 175: N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



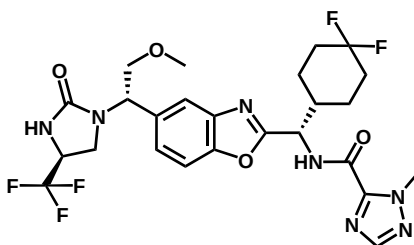
El Ejemplo 175 se preparó usando el Intermedio 11-P2-A o -B, de manera análoga al Ejemplo 74, con un rendimiento de 6 mg (24 %). LC/MS: m/z = 586.2 $[M+H]^+$; tr: 1.88 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.24 – 5.17 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.14 – 1.94 (m, 3H), 1.94 – 1.66 (m, 3H), 1.49 – 1.28 (m, 2H).

Ejemplo 176: N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluoro-metil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida



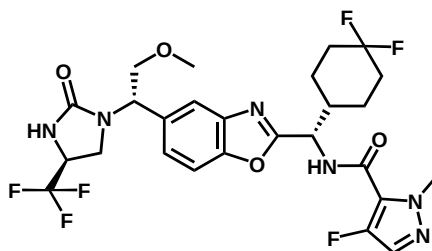
El Ejemplo 176 se preparó usando el Intermedio 11-P2-A o -B, de manera análoga al Ejemplo 74, con un rendimiento de 18 mg (70 %). LC/MS: m/z = 614.1 $[M+H]^+$; tr: 2.33 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.47 (hept, J = 6.5 Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 10.4, 8.6 Hz, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.13 – 1.68 (m, 6H), 1.48 – 1.28 (m, 8H).

Ejemplo 177: N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluoro-metil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida



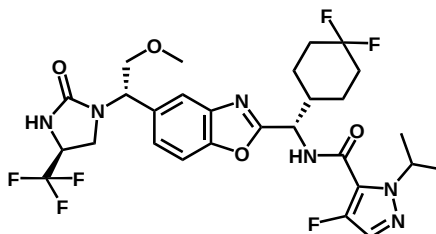
El Ejemplo 177 se preparó usando el Intermedio 11-P2-A o -B, de manera análoga al Ejemplo 74, con un rendimiento de 7 mg (40 %). LC/MS: m/z = 586.1 [M+H]⁺; tr: 2.05 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.24 – 5.18 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.89 (dd, J = 10.5, 8.6 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.33 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.13 – 1.68 (m, 6H), 1.47 – 1.28 (m, 2H).

Ejemplo 178: N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



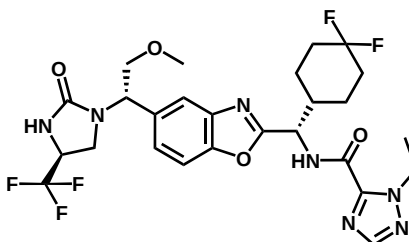
El Ejemplo 178 se preparó usando el Intermedio 11-P2-A o -B, de manera análoga al Ejemplo 74, con un rendimiento de 10 mg (53 %). LC/MS: m/z = 603.1 [M+H]⁺; tr: 2.17 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.29 – 5.22 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 4H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.14 – 1.66 (m, 6H), 1.52 – 1.30 (m, 2H).

Ejemplo 179: N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-fluoro-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



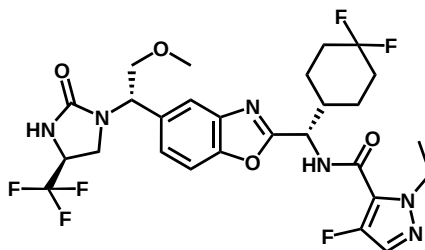
El Ejemplo 179 se preparó usando el Intermedio 11-P2-A o -B, de manera análoga al Ejemplo 74, con un rendimiento de 11 mg (48 %). LC/MS: m/z = 631.2 [M+H]⁺; tr: 2.44 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 4.90 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.51 – 4.38 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 10.4, 8.7 Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.35 – 3.30 (m, 4H, superposición water), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.14 – 1.67 (m, 6H), 1.54 – 1.28 (m, 8H).

Ejemplo 180: N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida



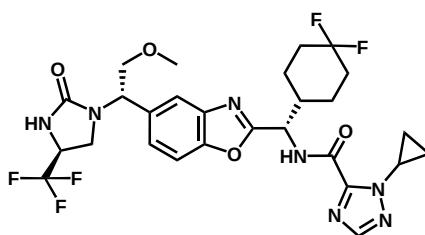
El Ejemplo 180 se preparó usando el intermedio 11-P2-A o -B, de manera análoga al Ejemplo 74, con un rendimiento de 18 mg (70 %). LC/MS: m/z = 600.1 [M+H]⁺; tr: 2.19 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 5.25 – 5.19 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 4.54 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 10.5, 8.6 Hz, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.14 – 1.68 (m, 6H), 1.47 – 1.28 (m, 5H).

Ejemplo 181: N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxamida



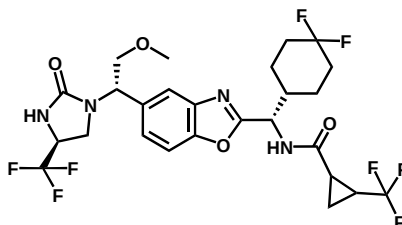
El Ejemplo 181 se preparó usando el Intermedio 11-P2-A o -B, de manera análoga al Ejemplo 74, con un rendimiento de 11 mg (53 %). LC/MS: m/z = 617.2 $[M+H]^+$; tr: 2.31 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.28 – 5.21 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H, superposición water), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.14 – 1.67 (m, 6H), 1.54 – 1.30 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 182: 1-ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida



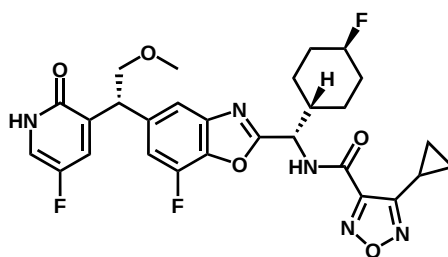
El Ejemplo 182 se preparó usando el Intermedio 11-P2-A o -B, de manera análoga al Ejemplo 74, con un rendimiento de 14 mg (74 %). LC/MS: m/z = 612.3 $[M+H]^+$; tr: 2.24 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 4.55 – 4.38 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 10.5, 8.6 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.37 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.14 – 1.70 (m, 6H), 1.49 – 1.29 (m, 2H), 1.18 – 0.99 (m, 4H).

Ejemplo 183: (1R,2R y 1S,2S)-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida



El Ejemplo 183 se preparó usando el intermedio 11-P2-A o -B, de manera análoga al Ejemplo 74, con un rendimiento de 14 mg (71 %) en forma de una mezcla aproximadamente 1:1 de diastereoisómeros. LC/MS: $m/z = 613.2 [M+H]^+$; tr: 2.29 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 – 9.10 (m, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 5.16 – 5.07 (m, 2H), 4.51 – 4.38 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.36 – 3.28 (m, 4H, superposición water), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.22 – 1.70 (m, 7H), 1.69 – 1.58 (m, 1H), 1.50 – 1.09 (m, 4H).

Ejemplo 184: 4-Ciclopropil-N-((S)-(7-fluoro-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

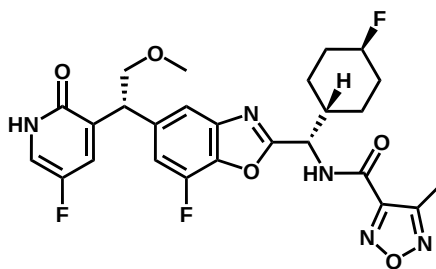


Se disolvieron 3-((R)-1-(2-((S)-amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-5-fluoropiridin-2(1H)-ona* (Intermedio 34, 15 mg) y 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (6 mg) en DCM (1 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (30 μ l) y T3P (60 μ l). Después de 15 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 30 mm x 100 mm, 10 μ m; 40 ml/min, del 97 % de H_2O /3 % de ACN al 10 % de H_2O /90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para

producir 9 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 572.3 $[M+H]^+$; tr: 2.40 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (600 Mhz, DMSO) δ 11.55 (a s, 1H), 9.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.31 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.19 – 5.14 (m, 1H), 4.59 – 4.43 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 2.11 – 1.93 (m, 3H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 2H), 1.34 – 1.16 (m, 2H), 1.15 – 1.08 (m, 2H), 1.00 – 0.91 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

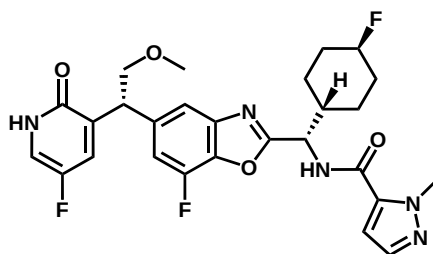
Ejemplo 185: N-((S)-(7-fluoro-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il))((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



El Ejemplo 185 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 con un rendimiento de 4 mg (28 %). LC/MS: m/z = 546.2 $[M+H]^+$; tr: 2.23 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (a s, 1H), 9.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 1H), 7.31 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.17 – 5.12 (m, 1H), 4.59 – 4.43 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 2.11 – 1.94 (m, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 2H), 1.32 – 1.16 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

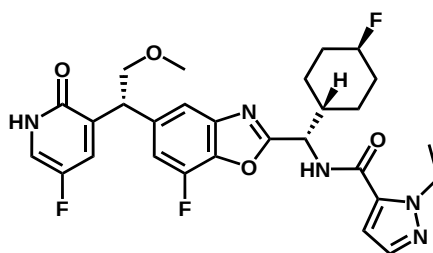
Ejemplo 186: N-((S)-(7-fluoro-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il))((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida*



El Ejemplo 186 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 con un rendimiento de 4 mg (28 %). LC/MS: m/z = 544.2 [M+H]⁺; tr: 1.99 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.30 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.13 – 5.08 (m, 1H), 4.60 – 4.44 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (dd, J = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.18 – 1.94 (m, 4H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.30 – 1.15 (m, 2H). NH de la piridinona no se observa debido al rápido intercambio con el agua.

*asignación provisional de estereoquímica

Ejemplo 187: 1-etil-N-((S)-(7-fluoro-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il))((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida*

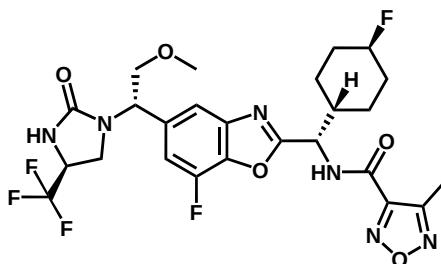


El Ejemplo 187 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 con un rendimiento de 5 mg (34 %). LC/MS: m/z = 558.3 [M+H]⁺; tr: 2.10 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (a s, 1H), 9.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.30 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.13 – 5.08 (m, 1H), 4.60 – 4.38 (m, 4H), 3.90 (dd, J = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 3.25 (s,

3H), 2.18 – 1.92 (m, 4H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 1.31 – 1.14 (m, 5H).

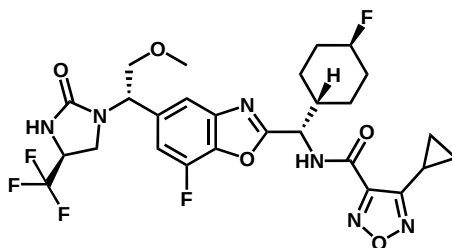
*asignación provisional de estereoquímica

Ejemplo 188: N-((S)-(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



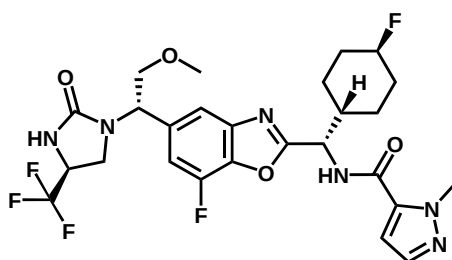
Se disolvieron (S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-7-fluorobenzo[d]-oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (Intermedio 35, 25 mg) y ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (8 mg) en DCM (1 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (50 µl) y T3P (90 µl). Después de 20 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 15 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 587.3 [M+H]⁺; tr: 2.31 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.22 – 5.15 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 4.63 – 4.39 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 10.6, 8.5 Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 10.2, 4.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H, superposición water), 2.47 (s, 3H), 2.26 – 1.93 (m, 4H), 1.67 – 1.57 (m, 1H), 1.51 – 1.14 (m, 4H).

Ejemplo 189: 4-ciclopropil-N-((S)-(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



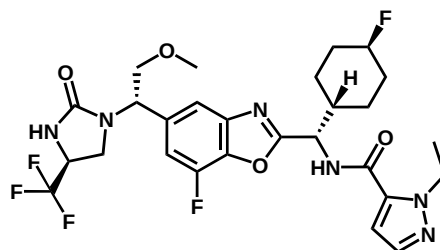
El Ejemplo 189 se preparó de manera análoga al Ejemplo 188 con un rendimiento de 8 mg (54 %). LC/MS: $m/z = 613.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.48 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.24 – 5.17 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 8.5, 5.3$ Hz, 1H), 4.64 – 4.40 (m, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 2H), 3.40 (dd, $J = 10.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H, superposición water), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.25 – 1.92 (m, 4H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.52 – 1.06 (m, 6H), 1.01 – 0.93 (m, 2H).

Ejemplo 190: N-((S)-(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]-oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



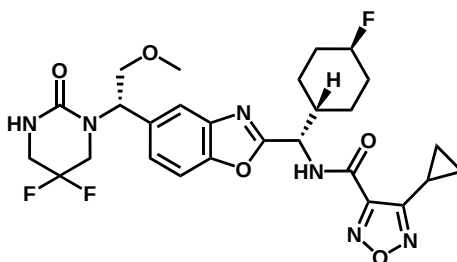
El Ejemplo 190 se preparó de manera análoga al Ejemplo 188 con un rendimiento de 6 mg (41 %). LC/MS: $m/z = 585.3$ $[M+H]^+$; tr: 2.08 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 2H), 4.64 – 4.39 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (dd, $J = 10.5, 8.6$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.39 (dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H, superposición water), 2.23 – 1.92 (m, 4H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.50 – 1.14 (m, 4H).

Ejemplo 191: 1-etil-N-((S)-(7-fluoro-5-((S)-2-metoxi-1-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida



El Ejemplo 191 se preparó de manera análoga al Ejemplo 188 con un rendimiento de 6 mg (51 %). LC/MS: m/z = 599.3 [M+H]⁺; tr: 2.19 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 2H), 4.64 – 4.38 (m, 4H), 3.87 (dd, J = 10.6, 8.6 Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H, superposición water), 2.21 – 1.92 (m, 4H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 1.51 – 1.14 (m, 7H).

Ejemplo 192: 4-Ciclopropil-N-((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*

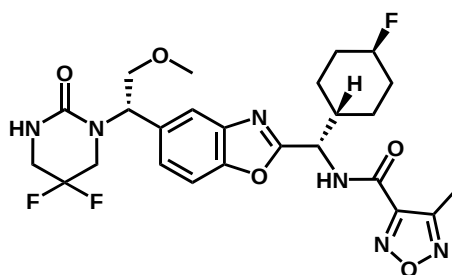


Se disolvieron 1-((S)-1-(2-((S)-amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-5,5-difluorotetrahidropirimidin-2(1H)-ona* (Intermedio 36, 16 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (7 mg) en DCM (1 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (30 µl) y T3P (60 µl). Después de 15 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las

fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 14 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 577.2 $[M+H]^+$; tr: 2.33 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.82 (a s, 1H), 5.70 – 5.63 (m, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 1H), 4.64 – 4.40 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.71 – 3.42 (m, 3H), 3.42 – 3.25 (m, 4H, superposición water), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.24 – 1.92 (m, 4H), 1.69 – 1.58 (m, 1H), 1.51 – 1.07 (m, 6H), 1.01 – 0.93 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

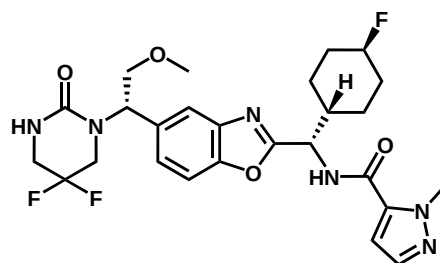
Ejemplo 193: N-((S)-5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



El Ejemplo 193 se preparó de manera análoga al Ejemplo 192 con un rendimiento de 6 mg (44 %). LC/MS: m/z = 551.2 $[M+H]^+$; tr: 2.15 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.82 (a s, 1H), 5.70 – 5.63 (m, 1H), 5.19 – 5.12 (m, 1H), 4.64 – 4.40 (m, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 2H), 3.71 – 3.42 (m, 3H), 3.42 – 3.26 (m, 4H, superposición water), 2.47 (s, 3H), 2.25 – 1.93 (m, 4H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.51 – 1.14 (m, 4H).

*asignación provisional de estereoquímica

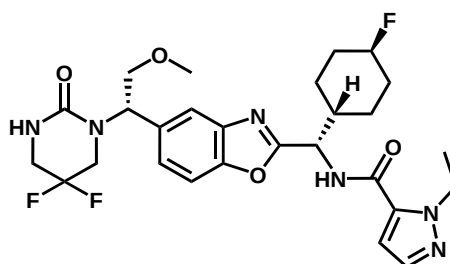
Ejemplo 194: N-((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida*



El Ejemplo 194 se preparó de manera análoga al Ejemplo 192 con un rendimiento de 8 mg (58 %). LC/MS: m/z = 549.2 [M+H]⁺; tr: 1.91 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71–7.66 (m, 2H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.82 (a s, 1H), 5.70–5.63 (m, 1H), 5.16–5.09 (m, 1H), 4.65–4.41 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.91–3.80 (m, 2H), 3.70–3.42 (m, 3H), 3.42–3.26 (m, 4H, superposición water), 2.21–1.92 (m, 4H), 1.65–1.56 (m, 1H), 1.52–1.13 (m, 4H).

*asignación provisional de estereoquímica

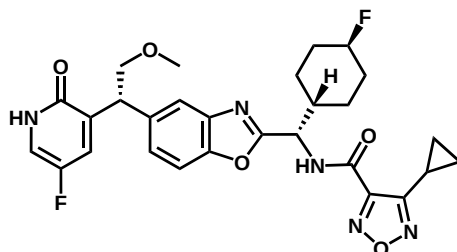
Ejemplo 195: N-((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida*



El Ejemplo 195 se preparó de manera análoga al Ejemplo 192 con un rendimiento de 12 mg (62 %). LC/MS: m/z = 563.2 [M+H]⁺; tr: 2.02 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.82 (a s, 1H), 5.70 – 5.63 (m, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.66 – 4.38 (m, 3H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.70 – 3.42 (m, 3H), 3.42 – 3.24 (m, 4H, superposición water), 2.21 – 1.91 (m, 4H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.51 – 1.13 (m, 7H).

*asignación provisional de estereoquímica

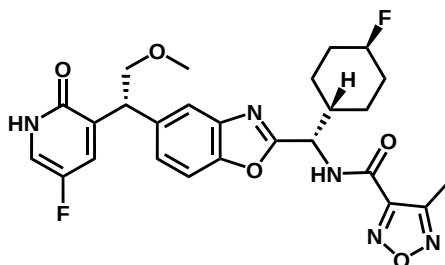
Ejemplo 196: 4-Ciclopropil-N-((S)-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



Se disolvieron 3-((R)-1-(2-((S)-amino((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-5-fluoropiridin-2(1H)-ona* (Intermedio 40, 15 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (7 mg) en DCM (1 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (30 μ l) y T3P (60 μ l). Después de 15 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 μ m; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 9 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 554.1 [M+H]⁺; tr: 2.31 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (a s, 1H), 9.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.50 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.17 – 5.10 (m, 1H), 4.63 – 4.40 (m, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.21 – 1.91 (m, 4H), 1.61 (s, 1H), 1.50 – 1.06 (m, 6H), 1.00 – 0.91 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

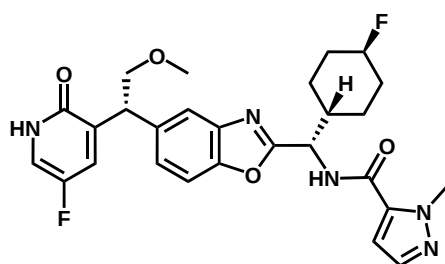
Ejemplo 197: N-((S)-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo-[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



El Ejemplo 197 se preparó de manera análoga al Ejemplo 196 con un rendimiento de 3 mg (19 %). LC/MS: m/z = 528.2 [M+H]⁺; tr: 2.12 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (a s, 1H), 9.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.15 – 5.08 (m, 1H), 4.63 – 4.39 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 9.8, 7.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25 – 1.89 (m, 4H), 1.64 – 1.54 (m, 1H), 1.54 – 1.10 (m, 4H).

*asignación provisional de estereoquímica

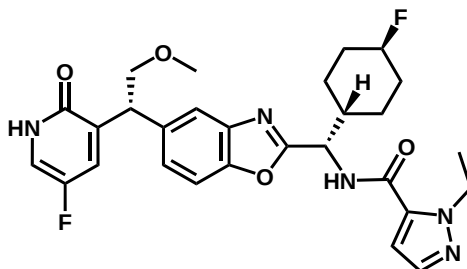
Ejemplo 198: N-((S)-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo-[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida*



El Ejemplo 198 se preparó de manera análoga al Ejemplo 196 con un rendimiento de 4 mg (31 %). LC/MS: m/z = 526.2 [M+H]⁺; tr: 1.88 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (a s, 1H), 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 4.64 – 4.41 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (dd, J = 9.8, 7.7 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.19 – 1.91 (m, 4H), 1.64 – 1.54 (m, 1H), 1.50 – 1.10 (m, 4H).

*asignación provisional de estereoquímica

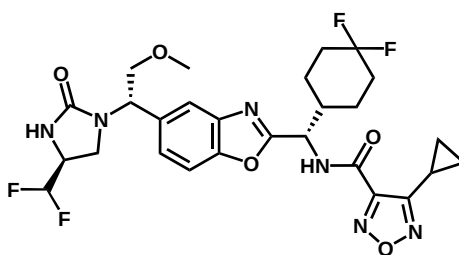
Ejemplo 199: 1-etil-N-((S)-5-((R)-1-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)((1r,4S)-4-fluorociclohexil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida*



El Ejemplo 199 se preparó de manera análoga al Ejemplo 196 con un rendimiento de 5 mg (27 %). LC/MS: m/z = 540.2 [M+H]⁺; tr: 2.00 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (a s, 1H), 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.13 – 5.06 (m, 1H), 4.63 – 4.37 (m, 4H), 3.91 (dd, J = 9.8, 7.7 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 9.8, 7.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.19 – 1.91 (m, 4H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.49 – 1.11 (m, 7H).

*asignación provisional de estereoquímica

Ejemplo 200: 4-Ciclopropil-N-((S)-4,4-difluorociclohexil)-5-((S)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



Se

disolvieron

(S)-1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-

difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-

(difluorometil)imidazolidin-2-ona* (Intermedio 41, 13 mg) y ácido 4-ciclopropil-

1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (5 mg) en DCM (1 ml). Con agitación se añadieron

DIPEA (20 µl) y T3P (50 µl). Después de 10 min, la agitación se detuvo y la

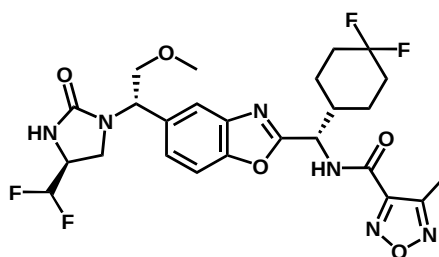
mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP

preparativa (Agilent Prep C18, 30 mm x 100 mm, 10 µm; 40 ml/min, del 97 % de

H₂O/3 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 12 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 595.2 [M+H]⁺; tr: 2.34 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.93 (td, J = 55.6, 3.7 Hz, 1H), 5.31 – 5.24 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.31 (s, 3H, superposición water), 3.19 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 2.41 – 2.24 (m, 2H), 2.16 – 1.66 (m, 6H), 1.54 – 1.31 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.02 – 0.93 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

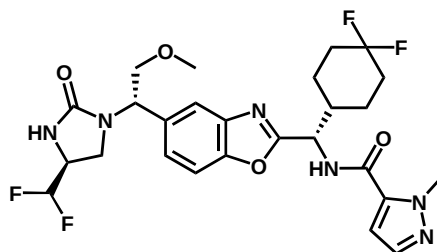
Ejemplo 201: N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-((S)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



El Ejemplo 201 se preparó de manera análoga al Ejemplo 200 con un rendimiento de 12 mg (76 %). LC/MS: m/z = 569.2 [M+H]⁺; tr: 2.17 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.93 (td, J = 55.5, 3.6 Hz, 1H), 5.29 – 5.22 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 1H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.32 (s, 3H, superposición water), 3.18 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.14 – 1.64 (m, 6H), 1.52 – 1.30 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

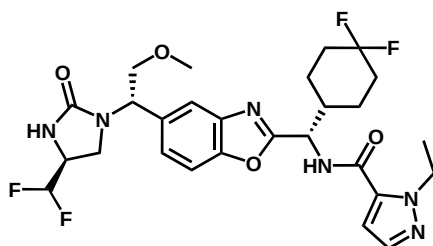
Ejemplo 202: N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-((S)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida*



El Ejemplo 202 se preparó de manera análoga al Ejemplo 200 con un rendimiento de 11 mg (65 %). LC/MS: m/z = 567.2 [M+H]⁺; tr: 1.93 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 2H), 5.92 (td, J = 55.6, 3.6 Hz, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.31 (s, 3H, superposición water), 3.17 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 1.64 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

Ejemplo 203: N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-((S)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida*

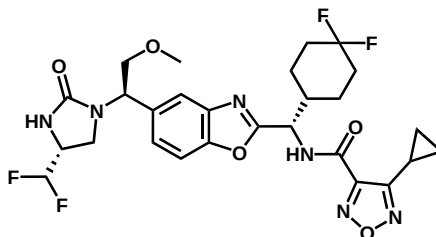


El Ejemplo 203 se preparó de manera análoga al Ejemplo 200 con un rendimiento de 12 mg (72 %). LC/MS: m/z = 581.2 [M+H]⁺; tr: 2.04 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.92 (td, J = 55.6, 3.6 Hz, 1H), 5.26 – 5.20 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 4.45 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 4.02 – 3.90 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 10.4, 5.6 Hz, 1H), 3.66 – 3.58 (m,

1H), 3.31 (s, 3H, superposición water), 3.17 (dd, J = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 1.65 (m, 6H), 1.52 – 1.23 (m, 5H).

*asignación provisional de estereoquímica

Ejemplo 204: 4-Ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-((R)-1-((R)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



Se

disolvieron

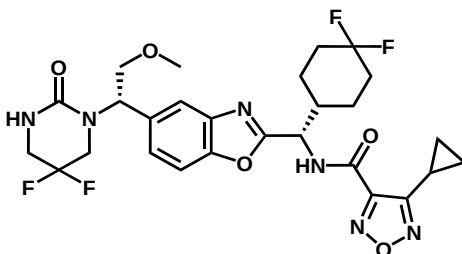
(R)-1-((R)-1-(2-((S)-amino(4,4-

difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-2-metoxietil)-4-

(difluorometil)imidazolidin-2-ona* (Intermedio 42, 11 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (4 mg) en DCM (0.8 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (20 µl) y T3P (40 µl). Después de 10 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 30 mm x 100 mm, 10 µm; 40 ml/min, del 97 % de H₂O/3 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 10 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 595.3 [M+H]⁺; tr: 2.36 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.94 (td, J = 55.7, 4.2 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 2 H), 3.30 (s, 3H, superposición water), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 3H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.41 – 1.34 (m, 1H), 1.17 - 1.10 (m, 2H), 1.00 - 0.95 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

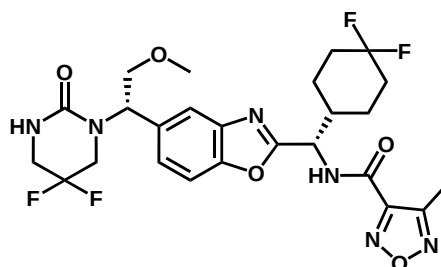
Ejemplo 205: 4-Ciclopropil-N-((S)-5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



Se disolvieron 1-((S)-1-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)-5,5-difluorotetrahidropirimidin-2(1H)-ona* (Intermedio 43, 15 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (6 mg) en DCM (1 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (29 µl) y T3P (58 µl). Después de 10 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 µm; 50 ml/min, del 90 % de H₂O/10 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 10 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 595.2 [M+H]⁺; tr: 2.38 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.82 (a s, 1H), 5.70 – 5.64 (m, 1H), 5.31 – 5.24 (m, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 2H), 3.71 – 3.42 (m, 3H), 3.42 – 3.26 (m, 4H, superposición water), 2.40 – 2.25 (m, 2H), 2.15 – 1.66 (m, 6H), 1.54 – 1.31 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.02 – 0.93 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

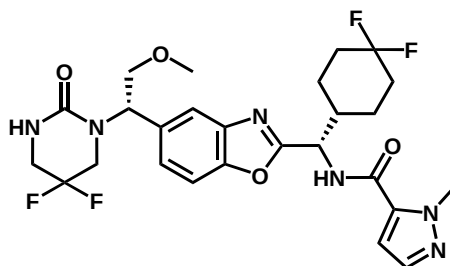
Ejemplo 206: N-((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclo-hexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



El Ejemplo 206 se preparó de manera análoga al Ejemplo 205 con un rendimiento de 14 mg (75 %). LC/MS: m/z = 569.2 [M+H]⁺; tr: 2.20 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.82 (a s, 1H), 5.70 – 5.63 (m, 1H), 5.29 – 5.22 (m, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.71 – 3.42 (m, 3H), 3.42 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 2.48 (s, 3H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.14 – 1.65 (m, 6H), 1.52 – 1.30 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

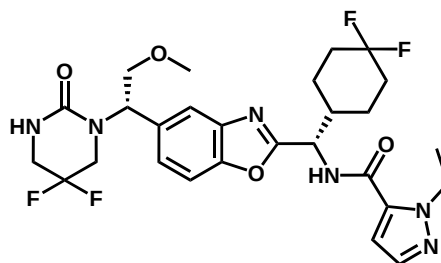
Ejemplo 207: N-((S)-(5-((S)-1-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclo-hexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida*



El Ejemplo 207 se preparó de manera análoga al Ejemplo 205 con un rendimiento de 12 mg (64 %). LC/MS: m/z = 567.2 [M+H]⁺; tr: 1.97 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.82 (a s, 1H), 5.70 – 5.63 (m, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.71 – 3.42 (m, 3H), 3.42 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.14 – 1.64 (m, 6H), 1.51 – 1.28 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

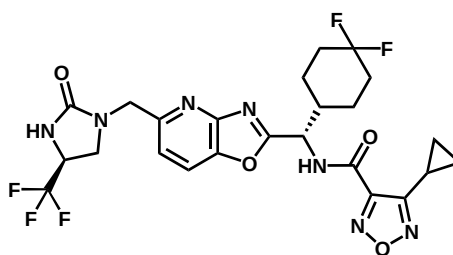
Ejemplo 208: N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-((S)-1-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida*



El Ejemplo 208 se preparó de manera análoga al Ejemplo 205 con un rendimiento de 12 mg (62 %). LC/MS: m/z = 581.2 [M+H]⁺; tr: 2.08 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.82 (a s, 1H), 5.70 – 5.64 (m, 1H), 5.26 – 5.20 (m, 1H), 4.45 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.70 – 3.42 (m, 3H), 3.42 – 3.27 (m, 4H, superposición water), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 1.65 (m, 6H), 1.52 – 1.23 (m, 5H).

*asignación provisional de estereoquímica

Ejemplo 209: 4-Ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)metil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*

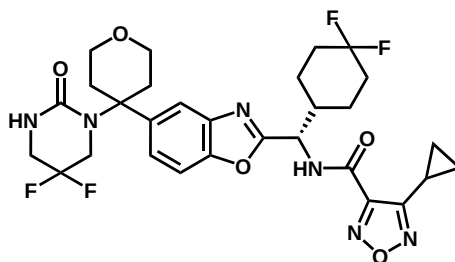


Se disolvieron (S)-1-((2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metil)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona* (Intermedio 44, 13 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (6 mg) en DCM (1 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (30 µl) y T3P (50 µl). Después de 10 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 30 mm x 100 mm, 10 µm; 40 ml/min, del 97 % de

H₂O/3 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 7 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 570.3 [M+H]⁺; tr: 2.26 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.36 – 5.29 (m, 1H), 4.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.49 – 4.37 (m, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 9.9, 4.4 Hz, 1H), 2.43 – 2.25 (m, 2H), 2.15 – 1.70 (m, 6H), 1.56 – 1.33 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.02 – 0.92 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

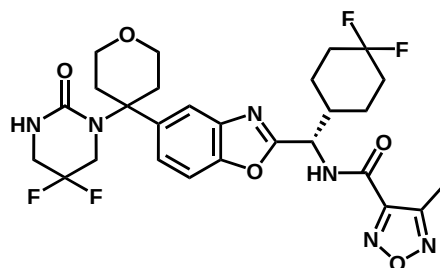
Ejemplo 210: (S)-4-ciclopropil-N-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Se disolvieron (S)-1-(4-(2-(amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,5-difluorotetrahidropirimidin-2(1H)-ona (Intermedio 45, 15 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (6 mg) en DCM (1 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (30 µl) y T3P (60 µl). Después de 10 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 30 mm x 100 mm, 10 µm; 40 ml/min, del 97 % de H₂O/3 % de ACN al 10 % de H₂O/90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 13 mg del compuesto del título. LC/MS: m/z = 621.3 [M+H]⁺; tr: 2.36 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.67 – 6.63 (m, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 3.72 – 3.41 (m, 8H), 2.75 (a d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.40 – 2.16 (m,

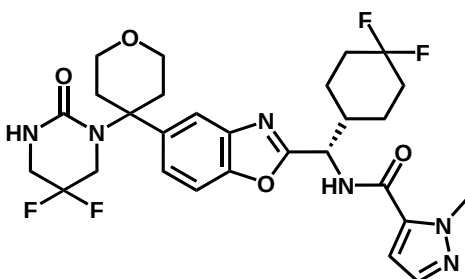
4H), 2.14 – 1.68 (m, 6H), 1.54 – 1.31 (m, 2H), 1.17 – 1.09 (m, 2H), 1.01 – 0.94 (m, 2H).

Ejemplo 211: (S)-N-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



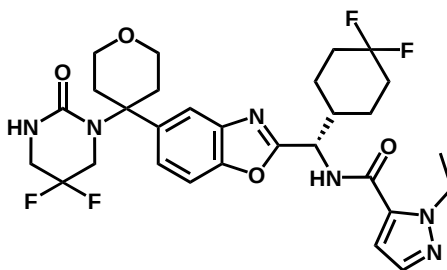
El Ejemplo 211 se preparó de manera análoga al Ejemplo 210 con un rendimiento de 13 mg (71 %). LC/MS: m/z = 595.2 [M+H]⁺; tr: 2.19 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.67 – 6.62 (m, 1H), 5.27 – 5.21 (m, 1H), 3.72 – 3.41 (m, 8H), 2.74 (a d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 2H), 2.13 – 1.65 (m, 6H), 1.52 – 1.30 (m, 2H).

Ejemplo 212: (S)-N-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



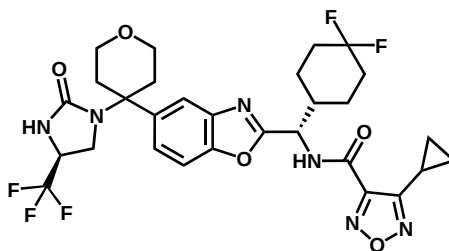
El Ejemplo 212 se preparó de manera análoga al Ejemplo 210 con un rendimiento de 12 mg (67 %). LC/MS: m/z = 593.2 [M+H]⁺; tr: 1.96 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.67 – 6.62 (m, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.72 – 3.41 (m, 8H), 2.74 (a d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.36 – 2.16 (m, 3H), 2.15 – 1.65 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 2H).

Ejemplo 213: (S)-N-((5-(4-(5,5-difluoro-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida



El Ejemplo 213 se preparó de manera análoga al Ejemplo 210 con un rendimiento de 13 mg (67 %). LC/MS: $m/z = 607.3$ $[M+H]^+$; tr: 2.07 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.67 – 6.62 (m, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 3.72 – 3.40 (m, 8H), 2.75 (a d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.37 – 2.15 (m, 3H), 2.14 – 1.66 (m, 6H), 1.52 – 1.22 (m, 5H).

Ejemplo 214: 4-Ciclopropil-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(5-(4-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)-imidazolidin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*

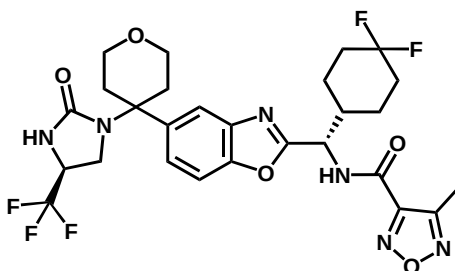


Se disolvieron (S)-1-(4-(2-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)benzo[d]oxazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona* (Intermedio 46, 14 mg) y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (5 ml) en DCM (1 ml). Con agitación se añadieron DIPEA (23 μ l) y T3P (48 μ l). Después de 10 min, la agitación se detuvo y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC RP preparativa (Agilent Prep C18, 21.2 mm x 250 mm, 10 μ m; 50 ml/min, del 90 % de H_2O /10 % de ACN al 10 % de H_2O /90 % de ACN en 12.5 min). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ACN se eliminó parcialmente

al vacío y el residuo se secó por congelación para producir 12 mg del compuesto del título. LC/MS: $m/z = 639.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.42 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 5.31 – 5.24 (m, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 1H, superposición water), 3.07 – 2.97 (m, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 2.41 – 2.24 (m, 2H), 2.15 – 1.67 (m, 8H), 1.54 – 1.30 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.02 – 0.93 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

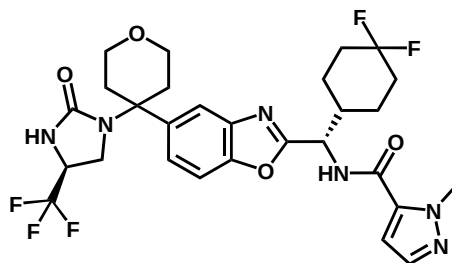
Ejemplo 215: **N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-(4-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida***



El Ejemplo 215 se preparó de manera análoga al Ejemplo 214 con un rendimiento de 13 mg (77 %). LC/MS: $m/z = 613.2$ $[M+H]^+$; tr: 2.25 min (LC/MS-método A). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 5.28 – 5.21 (m, 1H), 4.37 – 4.23 (m, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 1H, superposición water), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 2.17 – 1.65 (m, 8H), 1.53 – 1.30 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

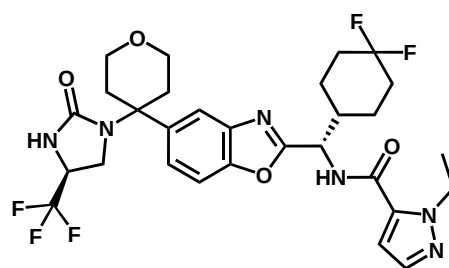
Ejemplo 216: **N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-(4-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida***



El Ejemplo 216 se preparó de manera análoga al Ejemplo 214 con un rendimiento de 9 mg (57 %). LC/MS: m/z = 611.2 [M+H]⁺; tr: 2.02 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.25 – 5.19 (m, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 1H, superposición water), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 1.65 (m, 8H), 1.51 – 1.29 (m, 2H).

*asignación provisional de estereoquímica

Ejemplo 217: **N-((S)-(4,4-difluorociclo-hexil)(5-(4-((S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida***



El Ejemplo 217 se preparó de manera análoga al Ejemplo 214 con un rendimiento de 11 mg (64 %). LC/MS: m/z = 625.3 [M+H]⁺; tr: 2.13 min (LC/MS-método A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 3H), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.27 – 5.19 (m, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 4.37 – 4.23 (m, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 1H,

superposición water), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 1.67 (m, 8H), 1.52 – 1.22 (m, 5H).

*asignación provisional de estereoquímica

Ensayos biológicos

5 La actividad biológica de los compuestos de la presente divulgación se determinó utilizando los ensayos descritos en el presente documento. La inhibición se informa como un valor de pCl_{50} , donde $pCl_{50} = -\log_{10}(Cl_{50})$ y donde Cl_{50} es la concentración del compuesto de ejemplo necesaria para inhibir el 50 % de la unión de la IL-17A a su receptor, IL-17RA. Estos valores pueden fluctuar
10 dependiendo del rendimiento diario del ensayo y las fluctuaciones de este tipo son conocidas por los expertos en la materia. Estos resultados demuestran que los compuestos de la presente divulgación son capaces de inhibir la acción biológica de la IL-17A.

15 En general, los compuestos de la presente invención poseen valores de pCl_{50} de 30 μM o menos ($pCl_{50} > 4.52$) contra la IL-17A en los ensayos descritos en el presente documento. Adecuadamente, los compuestos de la presente invención poseen valores de Cl_{50} de 10 μM o menos ($pCl_{50} \geq 5.00$) (tal como 1 μM o menos, 500 nM o menos, o 250 nM o menos) contra la IL-17A en los ensayos descritos en el presente documento. Más adecuadamente, los
20 compuestos de la presente invención poseen valores de Cl_{50} de 100 nM o menos ($pCl_{50} \geq 7.00$) contra la IL-17A en los ensayos descritos en el presente documento

Ensayo AlphaLISA de IL-17A

25 Se analizó la capacidad de los compuestos para bloquear la unión de IL-17A a su receptor, IL-17RA, en un ensayo competitivo usando la tecnología AlphaLISA (Perkin Elmer). El ensayo es un AlphaLISA basado en perlas donde se captura el IL-17RA sobre la perla aceptora a través de un marcador de Fc y la IL-17A se captura sobre la perla de estreptavidina a través de un anticuerpo anti-IL-17A biotinilado.

30 El tampón de ensayo se preparó añadiendo Tween-20 al 0.05 % (v/v) y BSA al 0.1 % a solución salina tamponada con fosfato (PBS). El ensayo se realizó en placas de bajo volumen de 384 pocillos de color blanco (Perkin Elmer

N.º 6008359). Se dispensaron 10 µl de una solución madre 7.5 nM de IL-17A humana recombinante (R&D Systems 7955-IL/CF) diluida en tampón de ensayo en la placa de ensayo y se añadieron los compuestos o control de vehículo de DMSO en un volumen de 75 nl usando un dispensador acústico (Beckman). Los compuestos se preincubaron con la IL-17A durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de 5 µl de una solución madre 5 nM de quimera de IL-17RA humana recombinante/Fc (R&D Systems 177-IR-100) diluida en tampón de ensayo. La IL-17A se incubó con el receptor durante 90 minutos adicionales a temperatura ambiente, antes de la adición de 5 µl de una mezcla de perlas aceptoras de IgG anti-Fc humano (75 µg/ml, Perkin Elmer AL103C) y anticuerpo conjugado con biotina anti-IL-17A (5 nM, Abcam, N.ºab155575) en tampón de ensayo. Después de 30 min de incubación adicionales a temperatura ambiente, se añadieron 5 µl de perlas donantes de estreptavidina (75 µg/ml, Perkin Elmer 6760002S) y la placa se incubó durante 3 h en la oscuridad.

La señal de AlphaLisa se midió usando el lector de placas PheraSTAR (BMG). Los datos se analizaron usando GeneData Screener y se ajustaron a una ecuación logística de 4 parámetros. Los valores de CI_{50} se calcularon usando el vehículo de DMSO como control negativo y una concentración elevada (4 µM) de un inhibidor de IL-17A de referencia como control positivo. Todos los compuestos se analizaron al menos por duplicado ($n \geq 2$).

La actividad de los compuestos de Ejemplo se informa en la Tabla A como valores medios de pCI_{50} .

Tabla A

Ej.	pCI_{50}	Ej.	pCI_{50}	Ej.	pCI_{50}	Ej.	pCI_{50}	Ej.	pCI_{50}
1	7.26	2	7.09	3	7.62	4	7.33	5	5.89
6	7.84	7	7.38	8	7.28	9	7.10	10	7.18
11	7.40	12	7.58	13	6.86	14	8.00	15	6.89
16	6.69	17	7.10	18	7.61	19	7.51	20	5.97
21	7.35	22	7.32	23	7.24	24	6.66	25	6.75
26	7.08	27	6.54	28	7.93	29	7.29	30	7.10
31	6.96	32	6.21	33	7.00	34	7.21	35	7.51
36	7.45	37	7.65	38	7.57	39	5.33	40	5.16

5	41	4.90	42	6.15	43	5.87	44	5.14	45	5.62
	46	6.48	47	5.18	48	5.97	49	6.98	50	6.79
	51	7.34	52	7.45	53	6.68	54	6.72	55	5.95
	56	5.22	57	6.28	58	5.59	59	5.48	60	5.20
	61	5.32	62	6.80	63	5.14	64	5.61	65	6.68
10	66	6.50	67	6.31	68	7.30	69	7.86	70	7.34
	71	7.86	72	7.82	73	7.77	74	8.07	75	7.65
	76	6.96	77	7.47	78	8.06	79	8.12	80	8.09
	81	6.72	82	7.86	83	7.30	84	7.57	85	8.06
	86	7.46	87	7.43	88	7.73	89	7.17	90	6.99
15	91	7.04	92	7.96	93	8.35	94	8.17	95	7.86
	96	7.93	97	8.01	98	7.93	99	7.87	100	7.34
	101	6.22	102	7.03	103	6.36	104	6.31	105	4.89
	106	5.97	107	6.00	108	7.92	109	7.13	110	5.75
	111	6.72	112	7.20	113	7.86	114	7.50	115	7.91
20	116	7.97	117	8.37	118	8.09	119	6.26	120	5.91
	121	6.29	122	5.28	123	5.24	124	6.40	125	4.89
	126	7.57	127	7.24	128	7.61	129	7.59	130	6.93
	131	7.24	132	6.28	133	7.37	134	7.43	135	7.28
	136	8.20	137	8.13	138	7.63	139	7.46	140	7.81
25	141	7.19	142	7.31	143	7.61	144	7.56	145	7.46
	146	7.94	147	7.86	148	7.57	149	7.76	150	7.88
	151	7.62	152	7.79	153	8.42	154	8.26	155	8.21
	156	8.06	157	8.31	158	8.13	159	7.35	160	7.00
	161	7.94	162	6.18	163	7.21	164	6.23	165	7.04
30	166	8.29	167	8.23	168	7.95	169	7.94	170	7.74
	171	7.52	172	7.72	173	7.98	174	7.67	175	6.20
	176	7.88	177	7.21	178	7.55	179	7.79	180	7.88
	181	7.66	182	7.82	183	7.47	184	7.66	185	6.89
	186	6.58	187	7.19	188	8.45	189	8.24	190	8.07
	191	7.93	192	8.49	193	8.04	194	7.89	195	7.83

196	7.47	197	7.04	198	7.08	199	7.50	200	8.02
201	7.69	202	7.89	203	7.96	204	7.21	205	8.23
206	7.77	207	7.92	208	7.99	209	7.65	210	8.07
211	7.80	212	7.75	213	7.94	214	8.15	215	8.04
216	7.90	217	7.83						

Aunque en el presente documento se han mostrado y descrito realizaciones particulares de la presente divulgación, será obvio para los expertos en la materia que dichas realizaciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. A los expertos en la materia se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la divulgación. Debe entenderse que se pueden emplear diversas alternativas a las realizaciones de la divulgación descritas en el presente documento para poner en práctica la divulgación. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la divulgación y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes queden cubiertos por las mismas. Las divulgaciones de todas las patentes y bibliografía científica citadas en el presente documento se incorporan expresamente en su totalidad en el presente documento por referencia. En la medida en que cualquier material incorporado sea incompatible con el contenido expreso de la presente divulgación, prevalecerá el contenido expreso.