

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 008 541**

51 Int. Cl.:

**C07D 267/10** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**A61K 31/553** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2021 PCT/CN2021/114500**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2022 WO22042591**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2021 E 21860426 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2024 EP 4129989**

54 Título: **Derivado de nitrilo que actúa como inhibidor de la dipeptidil peptidasa 1 y uso del mismo**

30 Prioridad:

**26.08.2020 CN 202010871912**  
**21.10.2020 CN 202011129809**  
**07.02.2021 CN 202110167731**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.03.2025**

73 Titular/es:

**HAISCO PHARMACEUTICALS PTE. LTD.**  
**(100.00%)**  
**10 Anson Road 13-09 International Plaza**  
**Singapore 079903, SG**

72 Inventor/es:

**LI, YAO;**  
**SHI, ZONGJUN;**  
**ZHANG, GUOBIAO;**  
**CHEN, LEI;**  
**WANG, WENJING;**  
**ZHANG, XIAOBO;**  
**ZHENG, DENGYU;**  
**XU, BO;**  
**LIU, XIN;**  
**WANG, YAJUN;**  
**YE, FEI;**  
**TANG, PINGMING;**  
**NI, JIA;**  
**ZHANG, CHEN y**  
**YAN, PANGKE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 3 008 541 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivado de nitrilo que actúa como inhibidor de la dipeptidil peptidasa 1 y uso del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de nitrilo como un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 1, o a un estereoisómero, un producto deuterado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al uso del mismo en la preparación de un fármaco para tratar una enfermedad mediada por la dipeptidil peptidasa 1.

10

**Antecedentes de la técnica**

La dipeptidil peptidasa 1 (DPP1), también conocida como catepsina C, es una cisteína proteasa lisosómica capaz de retirar dipéptidos del extremo amino de un sustrato de proteína. La DPP1 fue descubierta por primera vez por Gutman y Fruton en 1948 (J Biol Chem, 174, 851-858). Sin embargo, el ADNc de la dipeptidil peptidasa 1 humana fue descrito por primera vez en 1995 (FEBS Lett, 369, 326-330). La DPP1 es el único miembro de la familia de la papaína que actúa como tetrámero, y consiste en cuatro subunidades idénticas. Cada subunidad está compuesta por un fragmento aminoterminal, una cadena pesada y una cadena ligera (J Biol Chem, 270, 21626-21631).

15

20

25

30

La DPP1 se expresa altamente en numerosos tejidos, tales como el pulmón, el riñón, el hígado y el bazo (Hoppe Seyler, Biol. Chem. 373:367-373, 1992). De acuerdo con su función en la activación de serina proteasas en células madre hematopoyéticas, la DPP1 también se expresa relativamente altamente en neutrófilos, linfocitos citotóxicos, linfocitos citolíticos naturales, macrófagos alveolares y mastocitos. Datos recientes sugieren que además de ser una enzima importante en la degradación de proteínas lisosómicas, la DPP1 también funciona como enzima clave en la activación de serina proteasas de los gránulos en las siguientes células: linfocitos T citotóxicos y linfocitos citolíticos naturales (granzimas A y B; Proc. Nat. Acad. Sci 96:8627-8632, 1999), mastocitos (quimiotripsina y plasmina; J Biol. Chem. 276:18551-18556, 2001) y neutrófilos (catepsina G, elastasa y proteinasa 3; J Clin. Invest. 109:363.371, 2002). Una vez activadas, estas proteasas son capaces de degradar diversos componentes de la matriz extracelular, que conducen al daño del tejido y a inflamación crónica. La DPP1 se considera una diana terapéutica potente debido a su función central en la activación de estas proteasas (J Clin Invest, 2002, 109, 363-271; J Immunol, 2004, 173, 7277-7281).

35

40

45

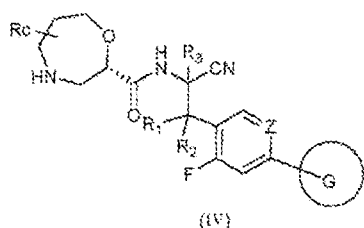
50

Por lo tanto, los inhibidores de la catepsina C pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades: enfermedades inflamatorias dominadas por neutrófilos, tales como artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, asma, esclerosis múltiple y fibrosis quística (Curr. Topics Med. Chem. 10: 708-716, 2010; Expert Opin. Ther. Patents 20:497-506, 2010). En vista de la función de DPP1 en la activación de algunas serina proteasas proinflamatorias, los compuestos que inhiben la actividad de DPP 1 y que inhiben además la actividad de serina proteasas aguas abajo tienen buenas perspectivas para aplicación clínica. Actualmente, patentes relevantes han informado de la síntesis de inhibidores de DPP1. El documento de patente WO 2004/110988 se refiere a ciertos derivados de nitrilo y al uso de los mismos como inhibidores de DPP1. El documento de patente WO 2009/074829 se refiere a peptidil nitrilos y al uso de los mismos como inhibidores de DPP1. El documento de patente WO 2010/128324 se refiere a un alfa-aminoamida nitrilo y al uso de la misma como un inhibidor de DPP1. El documento de patente WO 2012/119941 se refiere a compuestos de peptidil nitrilo y al uso de los mismos como inhibidores de DPP1. El documento de patente WO 2013/041497 se refiere a N-[1-ciano-2-(fenil)etil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxamida y al uso de la misma como un inhibidor de DPP1. Los documentos de patente WO 2001/096285 y WO 2003/048123 se refieren a beta-aminoamida nitrilos que tienen una actividad inhibidora contra cisteína proteasas. Sin embargo, hasta la fecha no ha estado disponible ningún inhibidor de DPP1 en el mercado, y por lo tanto aún existe una necesidad médica sin cubrir de inhibidores de DPP1 con elevada actividad inhibidora y baja toxicidad. Se hace referencia además al documento de patente WO2015/110826.

**Sumario de la invención**

55

La presente invención proporciona en primer lugar un compuesto de la fórmula (IV) con elevada actividad, elevada biodisponibilidad, buena farmacocinética y baja toxicidad y efectos secundarios, o un estereoisómero, un producto deuterado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

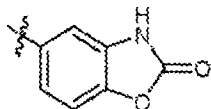


en donde Rc es H, halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> o alcoxi C<sub>1-2</sub>;

5 cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se selecciona independientemente de H, deuterio, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi o etoxi, y el metilo, etilo, metoxi o etoxi se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, ciano, hidroxilo y NH<sub>2</sub>;

Z es CH o N;

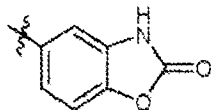
el anillo G es un anillo de benceno o



10 opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R<sub>G</sub>; y

15 cada R<sub>G</sub> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, SF<sub>5</sub> y CN, en donde el metilo, etilo o propilo está además opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de deuterio, F, Cl, Br y I.

En algunas realizaciones, el anillo G es

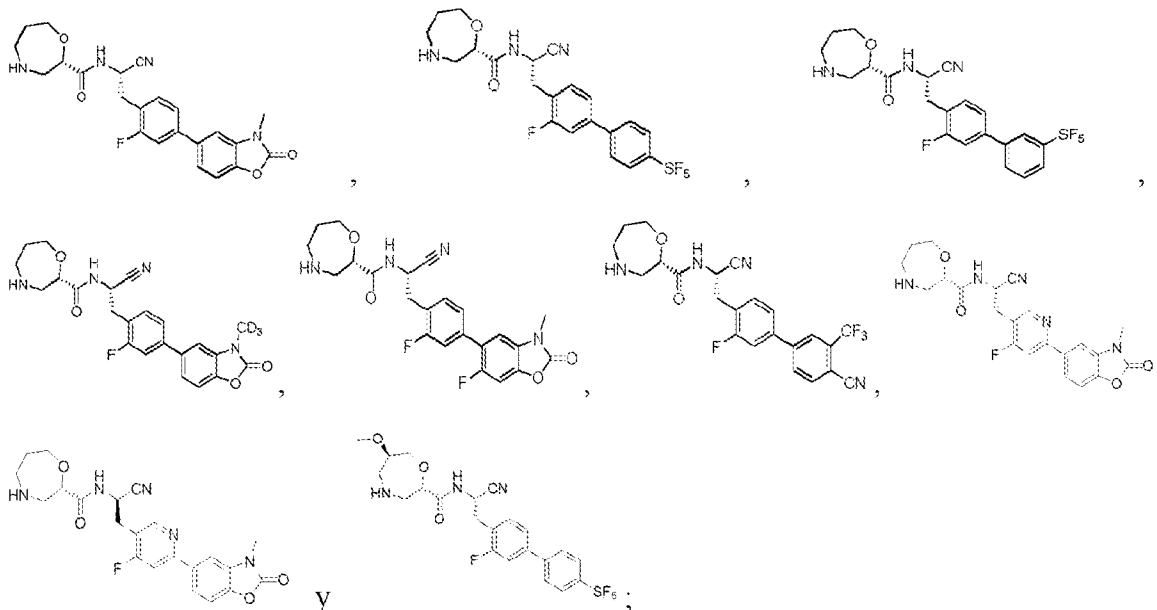


20 opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R<sub>G</sub>; cada R<sub>G</sub> se selecciona independientemente de SF<sub>5</sub>, ciano y alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sub>G</sub> está además opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de deuterio y halógeno.

25 En algunas realizaciones, cada R<sub>G</sub> se selecciona independientemente de metilo, etilo, propilo, SF<sub>5</sub> y CN; el metilo, etilo y propilo están además opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos seleccionados de deuterio, F, Cl, Br y I.

En algunas realizaciones, cada R<sub>G</sub> se selecciona independientemente de metilo, etilo y propilo.

30 Como una segunda solución técnica de la presente invención, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (IV), o un estereoisómero, un producto deuterado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de una de las siguientes estructuras:



40 o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

Como una tercera solución técnica de la presente invención, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o el estereoisómero, producto deuterado o sal

farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de la primera a tercera soluciones técnicas, y un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención también proporciona además el uso del compuesto, o el estereoisómero, producto deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la primera o segunda soluciones técnicas, o la composición según la tercera solución técnica en la preparación de un fármaco para tratar una enfermedad mediada por la dipeptidil peptidasa 1.

10 Aún más, la enfermedad mediada por la dipeptidil peptidasa 1 se selecciona de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, bronquiectasia, fibrosis quística, asma, enfisema y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

15 Aún más, la presente invención también proporciona el compuesto, o el estereoisómero, producto deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de la primera a tercera soluciones técnicas para su uso como un fármaco.

### Ruta de síntesis

20 Los expertos en la técnica habrían sido capaces de preparar los compuestos de la presente invención según técnicas de síntesis orgánica conocidas, y los materiales de partida usados en el presente documento son productos químicos disponibles comercialmente y (o) compuestos descritos en documentos químicos. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales regulares, y los proveedores incluyen: Titan Technology Co., Ltd., Energy Chemical Co., Ltd., Shanghai Demo Co., Ltd., Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd., Accela ChemBio Co., Ltd., PharmaBlock Sciences (Nanjing), Inc., WuXi Apptec Co., Ltd., J&K Scientific Co., Ltd., etc.

25 Referencias y monografías en la técnica introducen con detalle la síntesis de reactantes que se pueden usar para preparar los compuestos descritos en el presente documento, o proporciona artículos que describen el método de preparación para referencia. Las referencias y monografías incluyen: "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2.<sup>a</sup> ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2.<sup>a</sup> Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2.<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4.<sup>a</sup> Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992; Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", segunda edición, revisada y ampliada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2.<sup>a</sup> edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4.<sup>a</sup> edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7.<sup>a</sup> edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2.<sup>a</sup> Edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups", John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

45 Reactantes específicos y similares pueden ser identificados selectivamente por los índices de productos químicos conocidos preparados por el Chemical Abstracts Service of the American Chemical Society, en donde los índices están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas o bibliotecas universitarias y en línea. Los productos químicos que son conocidos, pero no están disponibles comercialmente en el catálogo son preparados opcionalmente por plantas de síntesis química habituales, en donde muchas de las plantas de suministros de productos químicos estándar (por ejemplo, los enumerados anteriormente) proporcionan servicios de síntesis habituales. El documento de referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

### 55 Términos

A menos que se especifique lo contrario, los términos de la presente invención tienen los siguientes significados.

60 El carbono, hidrógeno, oxígeno, azufre, nitrógeno o halógeno implicados en los grupos y compuestos de la presente invención comprenden todos sus isótopos, y el carbono, hidrógeno, oxígeno, azufre, nitrógeno o halógeno implicados en los grupos y compuestos de la presente invención están además opcionalmente sustituidos con uno o más de sus isótopos correspondientes, en donde los isótopos de carbono comprenden <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C, los isótopos de hidrógeno comprenden protio (H), deuterio (D, también conocido como hidrógeno pesado) y tritio (T, también conocido como hidrógeno superpesado), los isótopos de oxígeno comprenden <sup>16</sup>O, <sup>17</sup>O y <sup>18</sup>O, los isótopos de azufre comprenden <sup>32</sup>S, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S y <sup>36</sup>S, los isótopos de nitrógeno comprenden <sup>14</sup>N y <sup>15</sup>N, el isótopo de flúor comprende <sup>19</sup>F, los isótopos de cloro comprenden <sup>35</sup>Cl y <sup>37</sup>Cl, y los isótopos de bromo comprenden <sup>79</sup>Br y <sup>81</sup>Br.

El término "halógeno" en el presente documento se refiere a F, Cl, Br, I o isótopos de los mismos.

El término "halo" o "sustituido con halógeno" se refiere a que está sustituido con uno o más grupos seleccionados de F, Cl, Br, I, o isótopos de los mismos, en donde el límite superior del número de sustituyentes de halógeno es igual a la suma del número de hidrógenos que se pueden sustituir en el grupo a sustituir. Sin limitación particular, el número de sustituyentes de halógeno es cualquier número entero entre 1 y el límite superior, y cuando el número de sustituyentes de halógeno es mayor que 1, el grupo se sustituye con el mismo halógeno o diferente. En general, las circunstancias de estar sustituido con 1-5 halógeno, 1-3 halógeno, 1-2 halógeno y 1 halógeno están incluidas.

El término "deuterio" se refiere al isótopo deuterio del hidrógeno (H).

El término "deuterado" se refiere al caso donde un átomo de hidrógeno en grupos alquilo, cicloalquilo, alquileo, arilo, heteroarilo, alqueno, alquino y otros grupos está sustituido con al menos un isótopo deuterio, en donde el límite superior del número de sustituyentes de deuterio es igual a la suma del número de hidrógenos que se puede sustituir en el grupo a sustituir. Sin limitación particular, el número de sustituyentes de deuterio es cualquier número entero entre 1 y el límite superior, preferentemente 1-20 átomos de deuterio, más preferentemente 1-10 átomos de deuterio, más preferentemente 1-6 átomos de deuterio, más preferentemente 1-3 átomos de deuterio.

Grupo "C<sub>x-y</sub>" se refiere a un grupo que comprende x a y átomos de carbono, por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a alquilo que comprende 1-6 átomos de carbono.

El término "alquilo" se refiere a un grupo saturado lineal o ramificado monovalente de hidrocarburo alifático. A menos que se especifique lo contrario, el alquilo se refiere a alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, neobutilo, terc-butilo y diversos isómeros ramificados de los mismos.

El término "alquileo" se refiere a un alquilo saturado lineal o ramificado bivalente. Los ejemplos de alquileo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etilideno, etc.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más hidrógenos están sustituidos con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o isótopos de los mismos), en donde el límite superior del número de sustituyentes de halógeno es igual a la suma del número de hidrógenos que se pueden sustituir en el grupo alquilo. Sin limitación particular, el número de sustituyentes de halógeno es cualquier número entero entre 1 y el límite superior. En general, el grupo alquilo está sustituido con 1-5 halógenos, 1-3 halógenos, 1-2 halógenos o 1 halógeno; cuando el número de sustituyentes de halógeno es superior a 1, el grupo a sustituir se pueden sustituir con los mismos halógenos o diferentes; y ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, etc.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a -O-alquilo, tal como -O-alquilo C<sub>1-2</sub>. Ejemplos no limitantes y específicos de alcoxi o alquiloxi incluyen metoxi y etoxi. El alcoxi se puede sustituir opcionalmente con un sustituyente.

El término "haloalcoxi" se refiere a -O-haloalquilo, tal como -O-haloalquilo C<sub>1-2</sub>; y el límite superior del número de sustituyentes de halógeno es igual a la suma del número de hidrógenos que se pueden sustituir en el grupo a sustituir. Sin limitación particular, el número de sustituyentes de halógeno es cualquier número entero entre 1 y el límite superior, preferentemente 1-5 halógenos, 1-3 halógenos, 1-2 halógenos y 1 halógeno; cuando el número de sustituyentes de halógeno es mayor que 1, el grupo a sustituir se puede sustituir con el mismo halógeno o un halógeno diferente; y ejemplos no limitantes de haloalcoxi incluyen monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroetiloxi, etc.

A menos que se especifique lo contrario, el término "sustituir" o "sustituyente" se refiere a cualquier sustitución en una posición permitida por la teoría química, y el número de sustituyentes se adapta a las reglas del enlace químico. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a: hidroxilo, ciano, halógeno, amino, etc.

El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el acontecimiento o circunstancia posteriormente descrito puede, pero no ocurre necesariamente, y la descripción incluye las ocasiones donde los acontecimientos o circunstancias ocurren o no ocurren. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido con F" significa que un alquilo puede, pero no necesariamente, sustituirse por F, y la descripción incluye el caso donde el alquilo está sustituido con F y el caso donde el alquilo no está sustituido con F.

Cuando el sustituyente está además sustituido opcionalmente, no se incluye un grupo que no se puede formar según el conocimiento químico común.

Si un grupo dado se selecciona de átomos o grupos tales como H o deuterio y el grupo está además opcionalmente sustituido, no se incluye el caso donde el átomo de H o deuterio no se sustituye adicionalmente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto de la presente invención, sal que mantiene la eficacia biológica y características de un ácido libre o una base libre y se obtiene haciendo reaccionar el

ácido libre con una base inorgánica o base orgánica no tóxica, o haciendo reaccionar la base libre con un ácido inorgánico o ácido orgánico no tóxico.

5 El término "composición farmacéutica" representa una mezcla de uno o más compuestos descritos en el presente documento o los estereoisómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o cocrystalos de los mismos, y otros componentes que comprenden vehículos y/o excipientes fisiológicamente/ farmacéuticamente aceptables.

10 El término "vehículo" se refiere a: un sistema que no provoca una irritación significativa al organismo y no elimina la actividad biológica y características del compuesto administrado, y puede cambiar la forma en la que el fármaco entra en el cuerpo humano y la distribución del fármaco en el cuerpo, controlar la tasa de liberación del fármaco y administración del fármaco a órganos dirigidos. Los ejemplos no limitantes del vehículo incluyen microcápsula, microesfera, nanopartícula, liposoma, etc.

15 El término "excipiente" se refiere a: una sustancia que no es un agente terapéutico por sí mismo, pero se usa como un diluyente, adyuvante, adhesivo y/o vehículo para la adición a una composición farmacéutica, mejorándose así las propiedades de disposición o de almacenamiento de los mismos, o permitiendo o promoviendo la formación de un compuesto o una composición farmacéutica en una forma farmacéutica unitaria para administración. Como conocen los expertos en la técnica, un excipiente farmacéuticamente aceptable puede proporcionar diversas funciones y se puede describir como un agente humectante, un tampón, un agente de suspensión, un lubricante, un emulsionante, un agente disgregante, un absorbente, un conservante, un tensioactivo, un colorante, un aromatizante y un edulcorante. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidón, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, acetato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina y croscarmelosa (tales como croscarmelosa sódica); (4) polvo de tragacanto; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao o cera de supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) dioles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) tampones, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua sin pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) disolución de Ringer; (19) etanol; (20) disolución de pH tamponado; (21) poliéster, policarbonato y/o polianhídrido; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas usadas en un preparado farmacéutico.

35 El término "estereoisómero" se refiere a un isómero producido como resultado de diferentes disposiciones espaciales de átomos en moléculas, que incluye isómeros cis-trans, enantiómeros e isómeros conformacionales.

### Descripción detallada de las realizaciones

40 El contenido de la presente invención se describe con detalle con los siguientes ejemplos. Si una condición específica no se indica en los ejemplos, se usa una condición convencional en un método experimental. Los ejemplos enumerados pretenden ilustrar mejor el contenido de la presente invención, pero no se deben interpretar como limitantes del contenido de la presente invención. Según el contenido mencionado anteriormente de la invención, los expertos en la técnica pueden hacer modificaciones y ajustes no sustanciales a las realizaciones, que todavía entran dentro del alcance de protección de la presente invención.

### 45 Método de detección

50 Las estructuras de los compuestos se determinan por resonancia magnética nuclear (NMR) o (y) espectrometría de masas (MS). El desplazamiento de NMR ( $\delta$ ) se administra en la unidad de 10<sup>-6</sup> (ppm). La NMR se determina con Bruker Avance III 400 y Bruker Avance 300; el disolvente para la determinación es sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>), cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD); y el patrón interno es tetrametilsilano (TMS);

La MS se mide con (Agilent 6120B(ESI) y Agilent 6120B(APCI));

55 La HPLC se determina con el cromatógrafo de líquidos de alta presión Agilent 1260DAD (Zorbax SB-C18 100 × 4,6 mm, 3,5  $\mu$ M);

60 Se usa placa de gel de sílice Yantai Huanghai HSGF254 o Qingdao GF254 como una placa de sílice para cromatografía en capa fina, y la placa de gel de sílice para la cromatografía en capa fina (TLC) es de la especificación de 0,15 mm-0,20 mm, y la especificación cuando se separa y purifica un producto por cromatografía en capa fina es 0,4 mm - 0,5 mm.

Para la cromatografía en columna, en general, se usa gel de sílice Yantai Huanghai de 200-300 de malla de gel de sílice, como un vehículo.

### 65 Descripción de abreviaturas:

Reactivo de Burgess: Hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, sal interna

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>: [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)

5 X-Phos: 2-Diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropilbifenilo

DMF: N,N'-dimetilformamida

10 HATU: Hexafluorofosfato de 2-(7-azobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

LDA: Diisopropilamida de litio

15 PE: Éter de petróleo

EA: Acetato de etilo

20 THF: Tetrahidrofurano

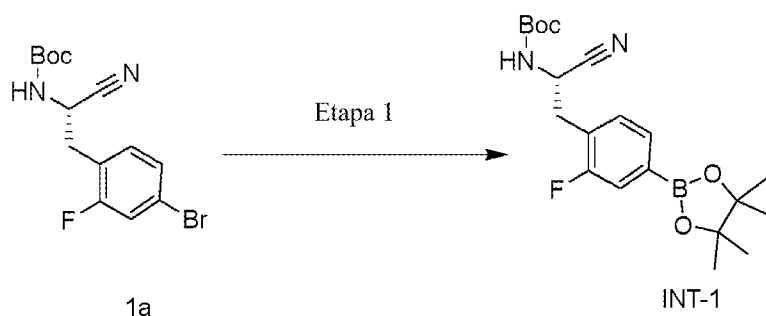
MeOH: Metanol

DCM: Diclorometano

25 TMSOTf: Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo

### Productos intermedios

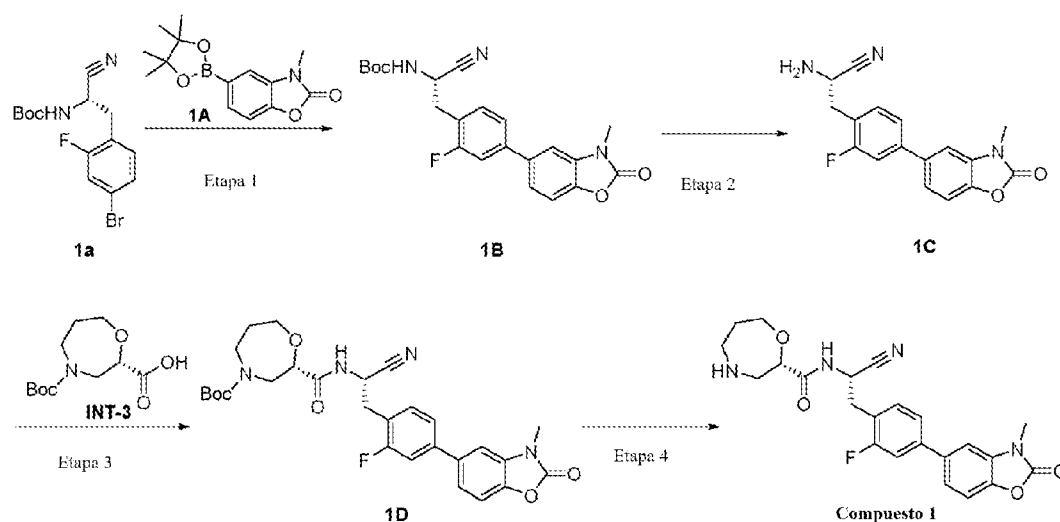
30 **INT-1: (S)-(1-Ciano-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)carbamato de terc-butilo**



35 El compuesto 1a (2,0 g, 5,8 mmoles, preparado con referencia al documento de patente WO 2016016242) se disolvió en etilenglicol dimetil éter (40 ml), y se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,23 g, 8,7 mmoles), acetato de potasio (1,70 g, 17,4 mmoles) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (423,1 mg, 0,58 mmoles). Tras completarse la adición, la mezcla se calentó hasta 90 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se separó y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: PE: EA (v/v) = 1 : 0 - 10 : 1) dando INT-1 como un sólido blanco (2,1 g, rendimiento: 92,1 %). LCMS m/z = 335,2 [M + 1-56]<sup>+</sup>.

40 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.29(d, 1H), 4.99(d, 1H), 4.82(s, 1H), 3.18-3.16(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.34(s, 12H).

45 **Ejemplo 1: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(2-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 1)**



**Etapa 1: (1-ciano-2-(2-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (1B)**

5 Se disolvió 1A (0,29 g, 0,85 mmoles, sintetizado con referencia al documento de patente WO 2016016242 A1) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (0,4 ml), y se añadieron el producto intermedio 1a (0,35 g, 1,27 mmoles), carbonato de potasio (0,24 g, 1,70 mmoles) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio-diclorometano (70 mg, 0,09 mmoles). Tras completarse la adición, la mezcla se hizo reaccionar a 90 °C durante 3 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió disolución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA (v/v) = 4:1) obteniéndose el compuesto del título 1B (sólido blanco, 0,34 g, 99,0%). LC-MS (ESI): m/z =412.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2: (S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)propanonitrilo (1C)**

20 Se disolvió 1B (0,34 g, 0,83 mmoles) en ácido fórmico (5 ml) y tras completarse la adición, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se concentró a sequedad y se añadió acetato de etilo (25 ml). A continuación, se añadió gota a gota disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico para ajustar el pH a aproximadamente 8. La fase orgánica se separó y la fase acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (25 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron obteniéndose un producto en bruto del compuesto del título 1C (sólido amarillo pálido, 0,21 g, 69,5%). LC-MS (ESI): m/z =312.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 3: 2-(((S)-1-ciano-2-(2-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (1D)**

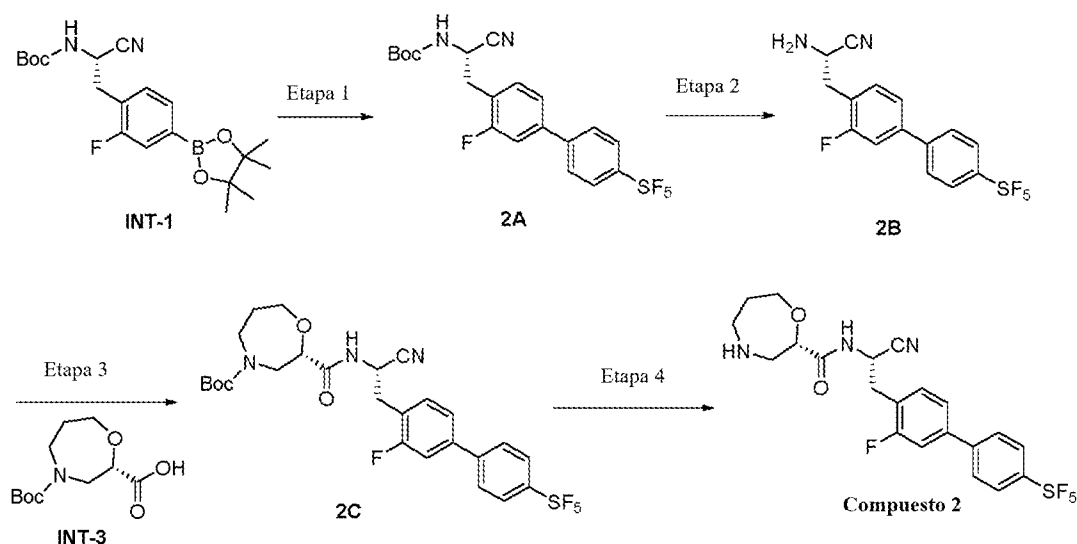
30 Se disolvió 1C (0,21 g, 0,60 mmoles) en DMF (10 ml), y se añadieron DIPEA (0,23 g, 1,80 mmoles), HATU (0,34 g, 0,90 mmoles) e INT-3 (0,22 g, 0,90 mmoles, preparado con referencia al documento de patente WO 2015110826). Tras completarse la adición, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó añadiendo disolución acuosa saturada de cloruro de amonio gota a gota, y se añadió disolución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (25 ml), y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose el compuesto del título 1D (sólido amarillo pálido, 0,32 g, 99,0%), que se usó directamente en la siguiente reacción. LC-MS (ESI): m/z =483.1 [M-57+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 4: (S)-N-(((S)-1-ciano-2-(2-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 1)**

40 Se disolvió 1D (0,32 g, 0,59 mmoles) en ácido fórmico (2,5 ml) y tras completarse la adición, la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 10 min. La disolución de reacción se concentró a sequedad y se añadió acetato de etilo (20 ml). A continuación, se añadió gota a gota disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico para ajustar el pH a aproximadamente 8. La fase orgánica se separó y la fase acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (25 ml × 3).  
45 Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol (v/v)= 20 : 1) obteniéndose el compuesto del título 1 (0,15 g, 58,0%). LC-MS (ESI): m/z =439.1 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 - 7.22 (m, 5H), 7.12 (d, 1H), 5.19 (dd, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.41 - 3.17 (m, 3H), 3.03 - 2.87 (m, 3H), 1.88 (m, 2H).

5 **Ejemplo 2: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfanil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 2)**



10 **Etapa 1: (S)-1-ciano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfanil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)carbamato de terc-butilo (2A)**

10 Se disolvió INT-1 (0,69 g, 1,77 mmoles) en dioxano (30 ml) y a continuación se añadieron pentafluoruro de (4-bromofenil)azufre (0,5 g, 1,77 mmoles), carbonato de potasio (0,24 mg, 1,77 mmoles), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (260 mg, 0,35 mmoles) y agua (6 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 100 °C bajo protección de nitrógeno durante 4 horas y se concentró, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA (v/v) = 1 : 10-1 : 5) obteniéndose el compuesto del título 2A (600 mg, rendimiento: 80 %). LCMS  $m/z$  =467,11  $[M+1]^+$

15 **Etapa 2: (S)-2-amino-3-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfanil)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanonitrilo (2B)**

20 Se disolvió 2A (0,6 g, 1,29 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) y se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,67 g, 3,87 mmoles). La mezcla se hizo reaccionar a 30 °C durante 2 horas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se ajustó a pH= 7-8 con disolución acuosa saturada de carbonato sódico, se extrajo con diclorometano (50 ml  $\times$  3), a continuación se lavó con salmuera saturada (50 ml  $\times$  1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró obteniéndose el compuesto del título 2B (0,4 g, rendimiento: 84 %). LCMS  $m/z$  =367,32  $[M+1]^+$

25 **Etapa 3: (S)-2-(((S)-1-ciano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfanil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)carbamoyl)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de terc-butilo (2C)**

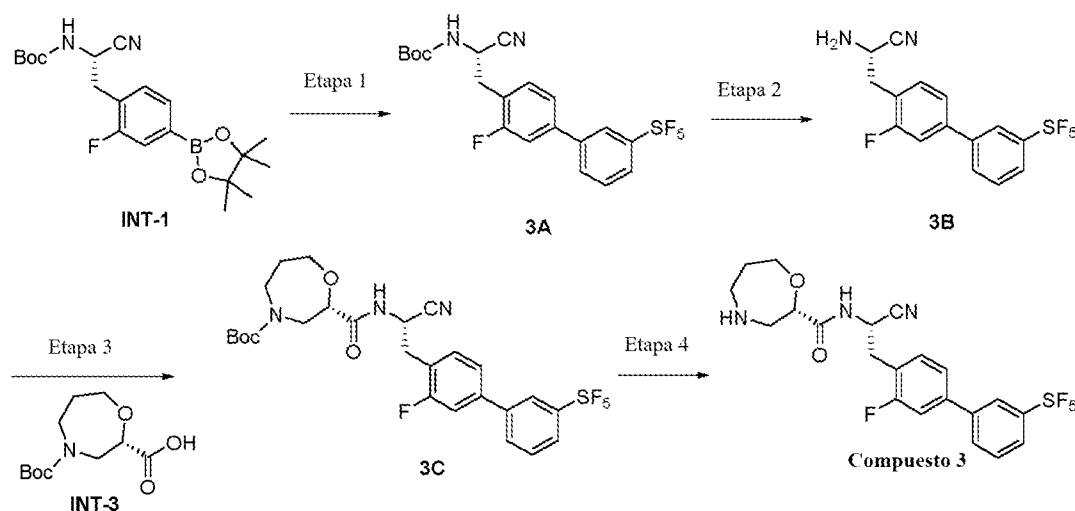
30 Se disolvió 2B (200 mg, 0,55 mmoles) en DMF (10 ml) y a continuación se añadieron sucesivamente HATU (250 mg, 0,66 mmoles), DIPEA (260 mg, 2,02 mmoles) e INT-3 (130 mg, 0,55 mmoles). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml  $\times$  3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (30 ml  $\times$  2) y salmuera saturada (30 ml  $\times$  1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:diclorometano (v/v) = 1 : 10-1 : 5) obteniéndose el compuesto del título 2C (250 mg, rendimiento: 76 %). LCMS  $m/z$  =594,18  $[M+1]^+$

35 **Etapa 4: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfanil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 2)**

40 Se disolvió 2C (250 mg, 0,42 mmoles) en acetonitrilo (20 ml), y se añadió ácido p-toluenosulfónico (220 mg, 1,26 mmoles). La mezcla se hizo reaccionar a 30 °C durante 3 horas, a continuación se ajustó a pH = 7-8 con disolución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano (40 ml  $\times$  3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol (v/v) = 0,01 : 1-0,1 : 1) obteniéndose el compuesto del título 2 (80 mg, 38 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.70 (d, 1H), 8.12 - 7.87 (m, 4H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 5.15 - 4.85 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 2H). LCMS  $m/z$  (ESI):  $m/z = 494.13$   $[\text{M}+1]^+$

5 **Ejemplo 3: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3-fluoro-3'-(pentafluoro-16-sulfanil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 3)**



10 **Etapla 1: (S)-1-ciano-2-(3-fluoro-3'-(pentafluoro-16-sulfanil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)carbamato de terc-butilo (3A)**

Se disolvió INT-1 (0,69 g, 1,77 mmoles) en dioxano (30 ml), y a continuación se añadieron pentafluoruro de (3-bromofenil)azufre (0,5 g, 1,77 mmoles), carbonato de potasio (0,24 mg, 1,77 mmoles), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (260 mg, 0,35 mmoles) y agua (6 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 100 °C bajo protección de nitrógeno durante 4 horas y se concentró, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA (v/v) = 1 : 10-1 : 5) obteniéndose el compuesto del título 3A (600 mg, rendimiento: 80 %). LCMS  $m/z = 467,11$   $[\text{M}+1]^+$

20 **Etapla 2: (S)-2-amino-3-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfanil)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanonitrilo (3B)**

Se disolvió 3A (0,6 g, 1,29 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) y se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,67 g, 3,87 mmoles). La mezcla se hizo reaccionar a 30 °C durante 2 horas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se ajustó a pH= 7-8 con disolución acuosa saturada de carbonato sódico, se extrajo con diclorometano (50 ml  $\times$  3), a continuación se lavó con salmuera saturada (50 ml  $\times$  1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró obteniéndose el compuesto del título 3B (0,4 g, rendimiento: 84 %). LCMS  $m/z = 367,32$   $[\text{M}+1]^+$

25 **Etapla 3: (S)-2-(((S)-1-ciano-2-(3-fluoro-3'-(pentafluoro-16-sulfanil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)carbamoyl)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de terc-butilo (3C)**

30 Se disolvió 3B (200 mg, 0,55 mmoles) en DMF (10 ml) y a continuación se añadieron sucesivamente HATU (250 mg, 0,66 mmoles), DIEA (260 mg, 2,02 mmoles) e INT-3 (130 mg, 0,55 mmoles). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml  $\times$  3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (30 ml  $\times$  2) y salmuera saturada (30 ml  $\times$  1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:diclorometano (v/v) = 1 : 10-1 : 5) obteniéndose el compuesto del título 3C (250 mg, rendimiento: 76 %). LCMS  $m/z = 594,18$   $[\text{M}+1]^+$

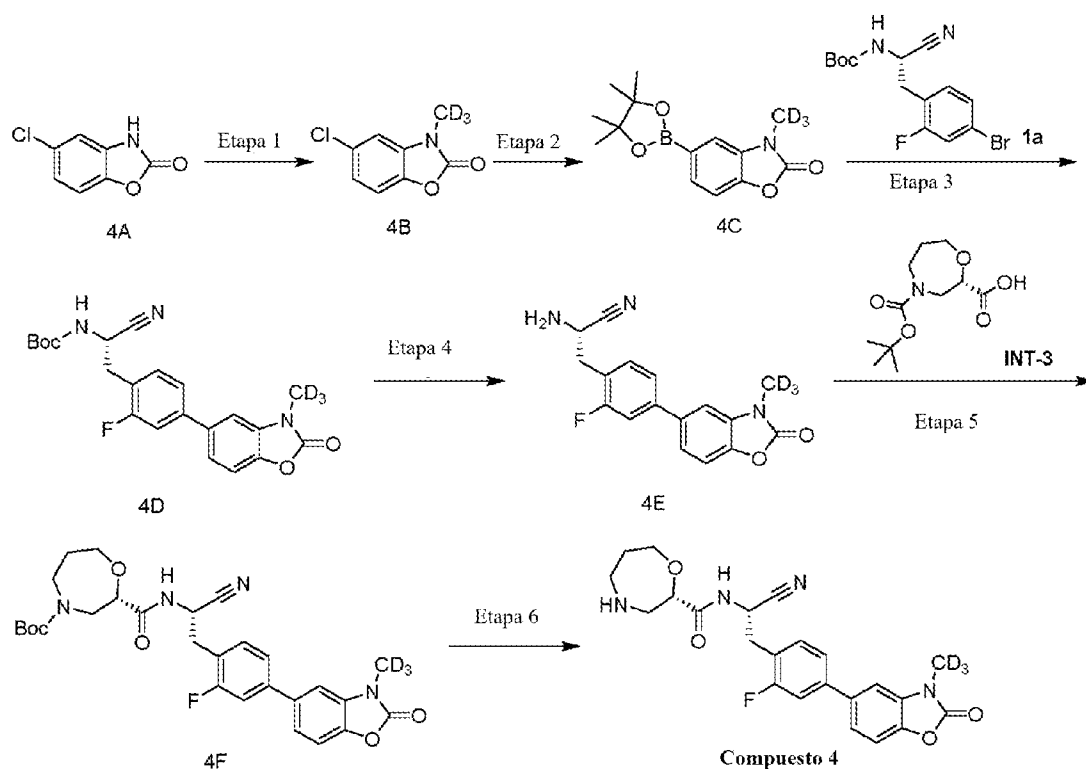
35 **Etapla 4: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3-fluoro-3'-(pentafluoro-16-sulfanil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 3)**

40 Se disolvió 3C (250 mg, 0,42 mmoles) en acetonitrilo (20 ml), y se añadió ácido p-toluenosulfónico (220 mg, 1,26 mmoles). La mezcla se hizo reaccionar a 30 °C durante 3 horas, a continuación se ajustó a pH = 7-8 con disolución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano (40 ml  $\times$  3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol (v/v) = 0,01 : 1-0,1 : 1) obteniéndose el compuesto del título 3 (78 mg, 37 %).

45

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.69 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.76 - 7.44 (m, 4H), 5.21 - 4.95 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.32 (d, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 2H). LCMS  $m/z$  (ESI):  $m/z = 494.13$   $[\text{M}+1]^+$

5 **Ejemplo 4: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(2-fluoro-4-(3-(metil-d3)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 4)**



10 **Etapa 1: 5-cloro-3-(metil-d3)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (4B)**

Se disolvió 4A (5 g, 29,49 mmoles) en DMF (25 ml), y a continuación se añadieron carbonato de cesio (10,57 g, 32,44 mmoles) y yodometano deuterado (4,28 g, 29,52 mmoles). La mezcla se hizo reaccionar a 25 °C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se vertió en agua (60 ml) y se filtró, y la torta de filtración se recogió, se disolvió con diclorometano y se lavó con salmuera saturada. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró obteniéndose el compuesto 4B como un sólido marrón (5,4 g, rendimiento: 98,1 %). LCMS  $m/z = 187,0$   $[\text{M}+1]^+$

20 **Etapa 2: 3-(metil-d3)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (4C)**

Se disolvió el compuesto 4B (5,4 g, 28,94 mmoles) en 1,4-dioxano (54 ml) y a continuación se añadieron pinacolborano (12,49 g, 49,20 mmoles), acetato de potasio (8,52 g, 86,82 mmoles), acetato de paladio (652 mg, 2,89 mmoles) y X-Phos (2,73 g, 5,79 mmoles). Tras completarse la adición, la mezcla se calentó hasta 100 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se separó y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: PE: EA (v/v) = 1 : 0 - 10 : 1) dando 4C como un sólido blanco (7,2 g, rendimiento: 89,8 %). LC-MS  $m/z = 279,2$   $[\text{M}+1]^+$

30 **Etapa 3: (S)-1-ciano-2-(2-fluoro-4-(3-(metil-d3)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)carbamato de terc-butilo (4D)**

Se disolvió el compuesto 4C (2,0 g, 7,19 mmoles) en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (20 ml) y agua (4 ml), y a continuación se añadió 2a (2,47 mg, 7,19 mmoles). Posteriormente, se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (2,98 g, 21,57 mmoles), acetato de paladio (161 mg, 0,72 mmoles) y X-Phos (686 mg, 1,44 mmoles). Tras completarse la adición, la mezcla se sometió a sustitución de nitrógeno 3 veces, se calentó hasta 100 °C, y se hizo reaccionar durante 5 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró directamente, y el residuo obtenido se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: PE: EA (v/v) = 1 : 0-5 : 1) obteniéndose el compuesto 4D como un sólido blanco (2,57 g, 86,2 %). LCMS  $m/z = 415,3$   $[\text{M}+1]^+$

35 **Etapa 4: (S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(3-(metil-d3)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)propanonitrilo (4E)**

5 Se disolvió el compuesto 4D (1 g, 2,41 mmoles) en ácido fórmico anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se vertió lentamente en disolución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) a un pH de 7-8. A continuación, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron, y el filtrado se concentró obteniéndose el compuesto 4E como un sólido amarillo pálido (710 mg, 93,5%). LCMS m/z =315,2 [M +1]<sup>+</sup>

10 **Etapa 5: (S)-2-(((S)-1-ciano-2-(2-fluoro-4-(3-(metil-d3)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de terc-butilo (4F)**

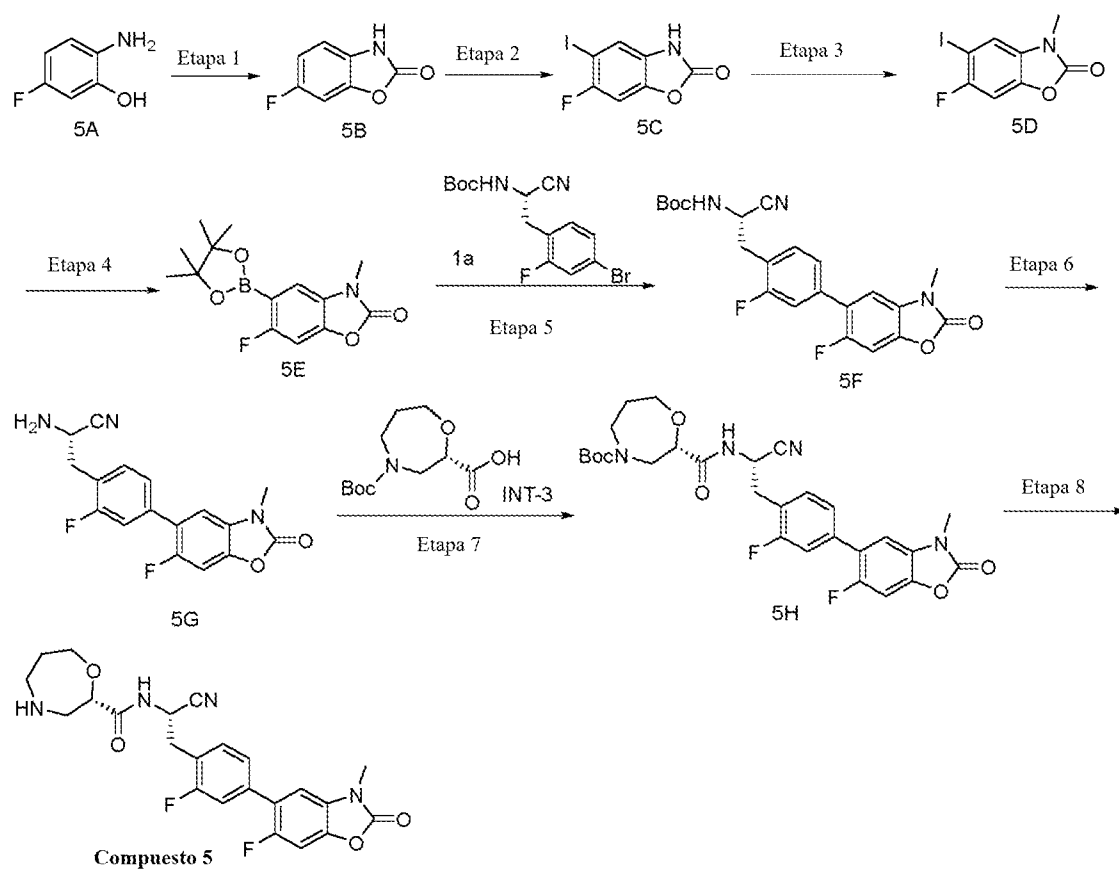
15 Se disolvió bajo protección de nitrógeno el compuesto 4E (656 mg, 2,07 mmoles) en DMF (7 ml), y a continuación se añadieron INT-3 (510 mg, 2,07 mmoles), diisopropiletilamina (1,34 g, 10,35 mmoles) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,18 g, 3,10 mmoles). Tras completarse la adición, la mezcla se calentó hasta 25 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se vertió en agua (20 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (40 ml × 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, el filtrado se concentró, y el residuo obtenido se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: PE: EA (v/v)=1 : 0-1 : 1) obteniéndose el compuesto 4F como un sólido amarillo (837 mg, 74,7%). LCMS m/z =486,3 [M-tBu+1]<sup>+</sup>

20 **Etapa 6: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(2-fluoro-4-(3-(metil-d3)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 4)**

25 Se disolvió el compuesto 4F (837 mg, 1,55 mmoles) en ácido fórmico anhidro (3 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se vertió lentamente en disolución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) a un pH de 7-8. A continuación, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron, el filtrado se concentró, y el residuo se separó y purificó por una columna de cromatografía de líquidos preparativa (condiciones para la cromatografía de líquidos preparativa: columna C18 preparativa de fase inversa, fase móvil: agua desionizada que contiene 0,1 % de ácido trifluoroacético (A) y acetonitrilo que contiene 0,1 % de ácido trifluoroacético (B), elución en gradiente, contenido de fase móvil B = 5 %-50 %, tiempo de elución: 15 min, caudal: 12 ml/min, y temperatura de la columna: 30 °C; y tiempo de retención: 3,7 min) obteniéndose el compuesto 4 (300 mg, rendimiento: 43,8%)

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 (d, 1H), 7.65 (d, J=1.8, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.00 - 2.80 (m, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 2H). LCMS m/z =442.1 [M +1]<sup>+</sup>

40 **Ejemplo 5: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(2-fluoro-4-(6-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 5)**



#### Etapa 1: 6-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (5B)

- 5 Se disolvió 5A (10 g, 78,67 mmoles) en DMF anhidra (130 ml), una disolución de N,N'-carbonildiimidazol (15,31 g, 94,40 mmoles) en DMF (100 ml) se añadió gota a gota bajo baño de hielo, y después de la adición, la mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 4 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 600 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EA (100 ml × 4). Las fases orgánicas se combinaron, se retrolavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA (v/v) = 3 : 1) obteniéndose el compuesto del título 5B (11 g, 91%). LC-MS (ESI): m/z = 154.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 2: 6-fluoro-5-yodobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (5C)

- 15 Se disolvió 5B (3 g, 19,59 mmoles) en ácido sulfúrico (40 ml) y se añadió N-yodosuccinimida (5,29 g, 23,51 mmoles) en porciones. La mezcla se hizo reaccionar a 40 °C durante la noche. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en 500 ml de agua y se extrajo con EA (50 ml × 5). Las fases orgánicas se combinaron, se retrolavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA (v/v) = 4 : 1) obteniéndose el compuesto del título 5C (1,1 g, 20%). LC-MS (ESI): m/z = 280.0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 3: 6-fluoro-5-yodo-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (5D)

- 25 Se disolvió 5C (1 g, 3,58 mmoles) en acetonitrilo (40 ml), y se añadió carbonato de potasio (0,59 g, 4,30 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 min y se transfirió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota yodometano (1,02 g, 7,16 mmoles), y la mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró la materia insoluble por filtración. La mezcla resultante se extrajo con EA (50 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se retrolavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA (v/v) = 5 : 1) obteniéndose el compuesto del título 5D (0,92 g, 88%). LC-MS (ESI): m/z = 294.0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 4: 6-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (5E)

- 35 Se disolvieron 5D (0,92 g, 3,14 mmoles), bis(pinacolato)diboro (0,96 g, 3,77 mmoles), dicloruro de [1,1'-(difenilfosfino)ferroceno]paladio (0,23 g, 0,31 mmoles) y acetato de potasio (0,92 g, 9,42 mmoles) en dioxano (40 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C bajo protección de nitrógeno durante 5 h. La disolución de reacción se enfrió

hasta temperatura ambiente y se añadieron 120 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EA (30 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se retrolavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA (v/v) = 5 : 1) obteniéndose el compuesto del título 5E (0,52 g, 56 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.37 (s, 12H). LC-MS (ESI): *m/z* = 294.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 5: (S)-(1-ciano-2-(2-fluoro-4-(6-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)carbamato de terc-butilo (5F)**

Se disolvieron 1a (0,62 g, 1,81 mmoles), 5E (0,53 g, 1,81 mmoles), dicloruro de [1,1'-(difenilfosfino)ferroceno]paladio (0,13 g, 0,18 mmoles) y carbonato de potasio (0,75 g, 5,43 mmoles) en un disolvente mixto de dioxano (27 ml) y agua (3 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 90 °C bajo protección de nitrógeno durante 5 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 50 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con bicarbonato sódico saturado (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA (v/v) = 2 : 1) obteniéndose el compuesto del título 5F (0,6 g, 77%). LC-MS (ESI): *m/z* = 430.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 6: (S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(6-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)propanonitrilo (5G)**

Se disolvió 5F (0,6 g, 1,40 mmoles) en ácido fórmico anhidro (3 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 20 min. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para retirar la mayoría del disolvente. Se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) al residuo y la mezcla resultante se extrajo con EA (10 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol (v/v) = 97 : 3) obteniéndose el compuesto del título 5G (0,36 g, 78 %). LC-MS (ESI): *m/z* = 330.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 7: (S)-2-(((S)-1-ciano-2-(2-fluoro-4-(6-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)carbamoyl)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de terc-butilo (5H)**

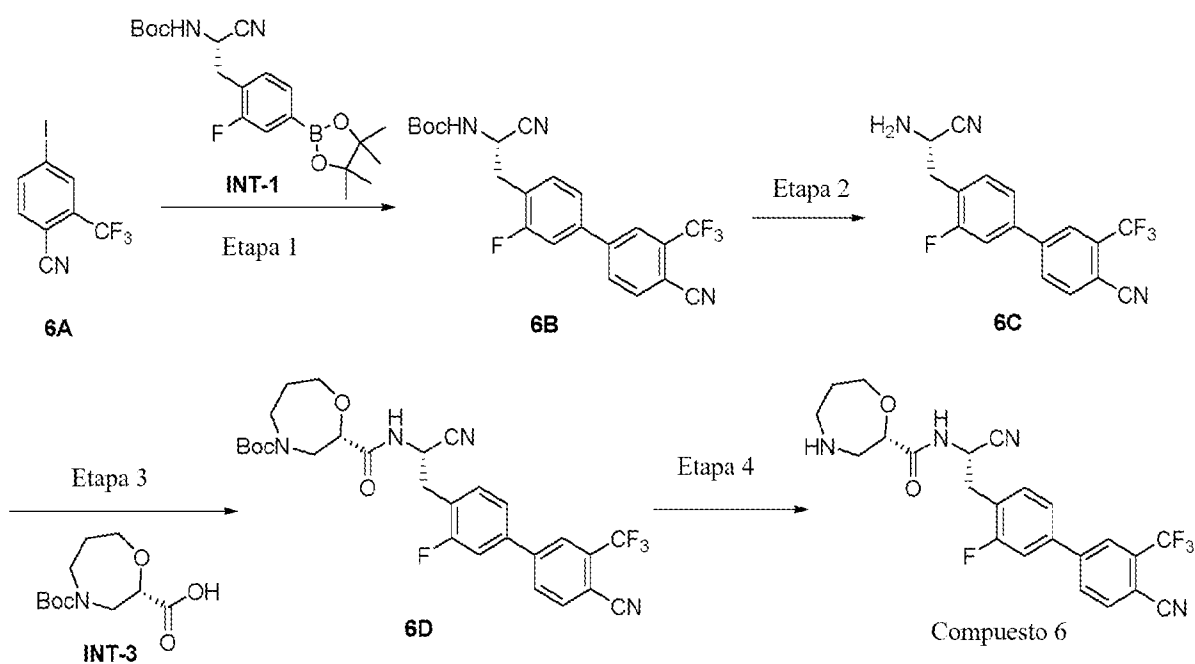
Se disolvió INT-3 (0,26 g, 1,06 mmoles) en DMF (5 ml) y a continuación se añadieron HATU (0,6 g, 1,59 mmoles) y DIPEA (0,41 g, 3,18 mmoles) bajo protección de nitrógeno. Después de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió 5G (0,35 g, 1,06 mmoles). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. A la disolución de reacción se añadieron 30 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EA (15 ml × 5). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol (v/v) = 97 : 3) obteniéndose el compuesto del título 5H (0,33 g, 56%). LC-MS (ESI): *m/z* = 501.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 8: (S)-N-(((S)-1-ciano-2-(2-fluoro-4-(6-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 5)**

Se disolvió 5H (0,33 g, 0,59 mmoles) en ácido fórmico anhidro (3 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 1 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para retirar la mayoría del disolvente. Se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) al residuo y la mezcla resultante se extrajo con EA múltiples veces hasta que casi ningún producto quedó en la fase acuosa. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol (v/v) = 10 : 1) obteniéndose el compuesto 5 (120 mg, 44 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.47 - 7.22 (m, 5H), 5.17 (dd, *J* = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 14.4, 8.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.03 (m, 1H). LC-MS (ESI): *m/z* = 457.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 6: (S)-N-(((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 6)**



**Etapa 1: (S)-1-(1-ciano-2-(4'-ciano-3-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)carbamato de terc-butilo (6B)**

5 Se añadieron 6A (300,0 mg, 1,00 mmoles), INT-1 (470,0 mg, 1,20 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (160,0 mg, 0,20 mmoles) y carbonato de potasio (280,0 mg, 2,00 mmoles) a un matraz de una boca, y a continuación se añadieron 1,4-dioxano (10 ml) y agua (0,4 ml). La mezcla se sometió a sustitución de nitrógeno 3 veces y a continuación se hizo reaccionar a 95 °C durante 4 horas. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se concentró, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA (v/v) = 2 : 1) obteniéndose el compuesto del título 6B como un sólido blanco (230,0 mg, 53,1%). LC-MS (ESI): m/z = 377.1 [M-57+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2: (S)-4'-(2-amino-2-cianoetil)-3'-fluoro-3-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (6C)**

15 Se disolvió 6B (230,0 mg, 0,53 mmoles) en ácido fórmico (5 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a 35 °C durante 4 h. El sistema de reacción se ajustó a un pH básico con disolución saturada de carbonato de potasio, se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose el compuesto del título 6C como un aceite amarillo pálido (180,0 mg, 100%), que se usó directamente en la siguiente reacción. LC-MS (ESI): m/z = 334.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 3: (S)-2-(((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)carbamoyl)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de terc-butilo (6D)**

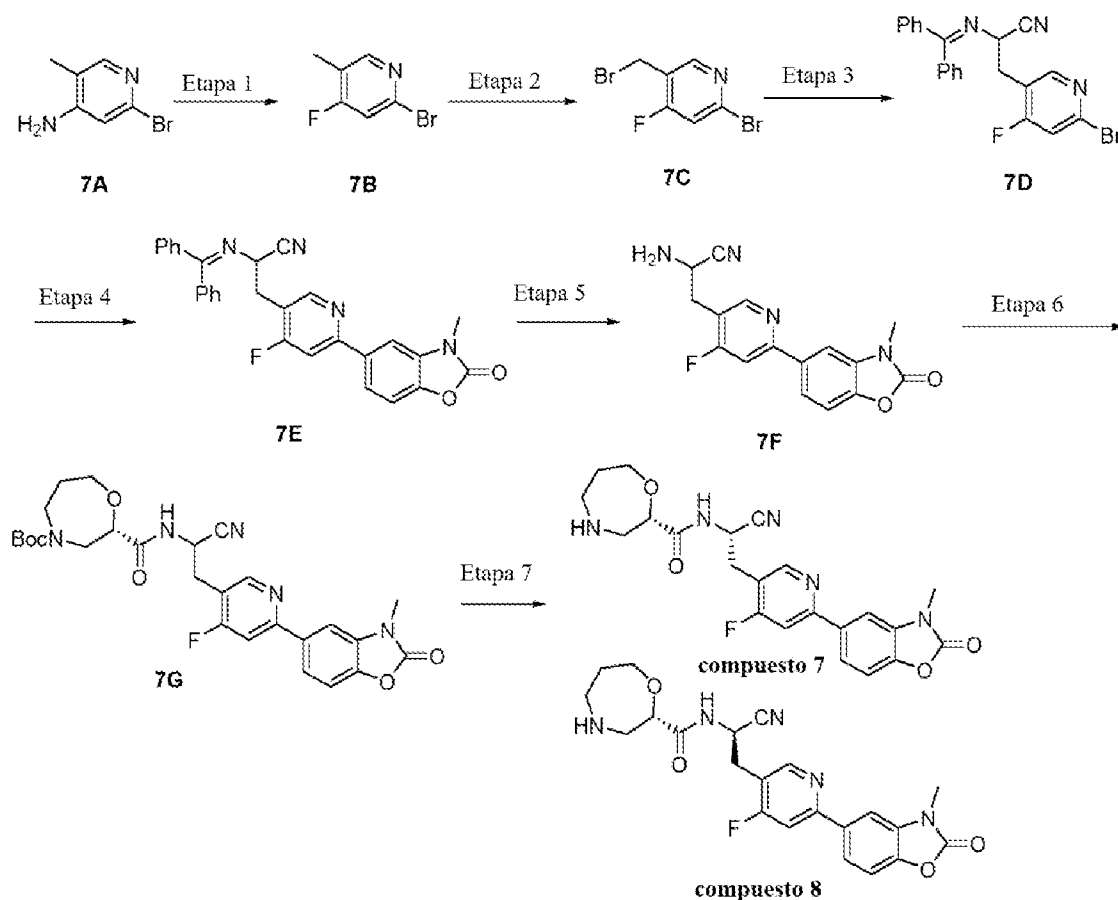
25 Se disolvió 6C (180 mg, 0,54 mmoles) en DMF (5 ml) y a continuación se añadieron INT-3 (160 mg, 0,65 mmoles), HATU (250 mg, 0,65 mmoles) y DIPEA (210 mg, 1,62 mmoles). Tras completarse la adición, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (20 ml) al sistema. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA (v/v) = 2 : 1) obteniéndose el compuesto del título 6D como un sólido blanco (280 mg, 92,5%). LC-MS (ESI): m/z = 505.2 [M-57+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 4: (S)-N-(((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 6)**

35 Se disolvió 6D (280 mg, 0,50 mmoles) en ácido fórmico (5 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a 35 °C durante 4 h. El sistema de reacción se ajustó a un pH básico con disolución saturada de carbonato de potasio, se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol (v/v) = 30 : 1) obteniéndose el compuesto del título 6 (100,0 mg, 43,4 %).

40 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96-7.92 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.23-5.17 (m, 1H), 4.09 (q, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 3H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 461.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7 y Ejemplo 8: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-fluoro-6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)piridin-3-il)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida y (S)-N-((R)-1-ciano-2-(4-fluoro-6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)piridin-3-il)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 7 y compuesto 8)**



5

#### Etapa 1: 2-bromo-4-fluoro-5-metilpiridina (7B)

Se disolvió el compuesto 7A, es decir, 2-bromo-4-amino-5-metilpiridina (1,87 g, 10 mmoles), en fluorhidrato de piridina (20 ml), y se añadió nitrito de sodio (0,83 g, 12 mmoles) en porciones a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de la adición, la mezcla se calentó naturalmente hasta temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante la noche. Después de que la reacción se completara, se añadió agua (100 ml) y el pH se ajustó a 8 con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml  $\times$  2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo se separó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 10 : 1, v/v) obteniéndose el compuesto 7B objetivo (1,21 g, rendimiento: 63,4 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 2.23 (s, 3H). LC-MS  $m/z$  =190.0/192.0  $[\text{M} + 1]^+$

#### Etapa 2: 2-bromo-5-(bromometil)-4-fluoropiridina (7C)

Se disolvió 7B (2,84 g, 15,0 mmoles) en tetracloruro de carbono (50 ml), se añadieron N-bromosuccinimida (2,93 g, 16,5 mmoles) y azodiisobutironitrilo (0,49 g, 3,0 mmoles), y la mezcla se hizo reaccionar a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 4 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo (v/v) = 10 : 1) obteniéndose el compuesto del título 7C (2,45 g, 61 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.43 (s, 2H).

#### Etapa 3: 3-(6-bromo-4-fluoropiridin-3-il)-2-((difenilmetileno)amino)propanonitrilo (7D)

Se disolvieron 7C (2,4 g, 8,9 mmoles) y N-(difenilmetileno)aminoacetronitrilo (1,96 g, 8,9 mmoles) en diclorometano (40 ml) y se añadió cloruro de benciltrimetilamonio (0,17 g, 0,89 mmoles). Se añadió una disolución acuosa (4 ml) de hidróxido sódico (1,07 g, 26,8 mmoles) bajo agitación vigorosa y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (60 ml  $\times$  3). Las fases

30

orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA (v/v) = 10 : 1) obteniéndose el compuesto del título 7D (2,23 g, 61%). LC-MS (ESI): m/z = 408.1 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Etapa 4: 2-((difenilmetileno)amino)-3-(4-fluoro-6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)piridin-3-il)propanonitrilo (7E)**

10 Se disolvieron 7D (1,3 g, 3,18 mmoles), 1A (0,87 g, 3,18 mmoles), dicloruro de [1,1'-(difenilfosfino)ferroceno]paladio (0,35 g, 0,48 mmoles) y carbonato de potasio (0,88 g, 6,36 mmoles) en un disolvente mixto de dioxano (30 ml) y agua (5 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 90 °C bajo protección de nitrógeno durante 5 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 80 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (60 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el residuo se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA (v/v) = 3 : 1) obteniéndose el compuesto del título 7E (1,02 g, 67 %). LC-MS (ESI): m/z = 477.2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Etapa 5: 2-amino-3-(4-fluoro-6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)piridin-3-il)propanonitrilo (7F)**

20 Se disolvió 7E (1,02 g, 2,14 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) y agua (5 ml), se añadieron gota a gota 5 ml de disolución acuosa 1 M de HCl, y después de la adición, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h. La disolución de reacción se extrajo con éter (40 ml) y la fase orgánica resultante se desechó. La fase acuosa se ajustó al pH de aproximadamente 12 con disolución acuosa NaOH 2 M y a continuación se extrajo con DCM (50 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron obteniéndose el compuesto del título 7F (producto en bruto, 0,64 g), que se usó directamente en la siguiente reacción sin más purificación. LC-MS (ESI): m/z = 313.1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Etapa 6: (2S)-N-(1-ciano-2-(4-fluoro-6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)piridin-3-il)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (7G)**

30 Se disolvió 7F (0,64 g, 2,05 mmoles) en diclorometano (10 ml), se añadieron sucesivamente el producto intermedio INT-3 (0,5 g, 2,05 mmoles), DIPEA (0,53 mg, 4,1 mmoles) y HATU (0,94 mg, 2,46 mmoles), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que la detección por TLC mostrara la reacción completa, se vertió agua (20 ml) en la disolución de reacción para la formación de capas. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (20 ml) y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida obteniéndose un producto en bruto aceitoso amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (DCM : MeOH (v/v) = 20 : 1) obteniéndose 7G (0,98 g, rendimiento: 88,6 %). LC-MS (ESI): m/z = 540.2 [M+H]<sup>+</sup>.

35 **Etapa 7: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-fluoro-6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)piridin-3-il)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida y (S)-N-((R)-1-ciano-2-(4-fluoro-6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)piridin-3-il)etil)-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 7 y compuesto 8)**

40 Se disolvió el compuesto 7G (0,98 g, 1,82 mmoles) en ácido fórmico (10 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 10 min. La disolución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (40 ml) y bicarbonato sódico saturado (40 ml) y la mezcla se sometió a separación líquido-líquido. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml × 4) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron obteniéndose los compuestos diana (0,76 g, rendimiento: 95 %). Los compuestos diana se sometieron a SFC preparativa obteniéndose dos isómeros: pico 1 (tiempo de retención: 2,47 min, establecido para ser el compuesto 7) y pico 2 (tiempo de retención: 3,69 min, establecido para ser el compuesto 8).

45 Condiciones de preparación: Instrumento: SFC preparativa MG II (SFC-14). Columna: ChiralPak AD, 250 × 30 mm D.I., 10 µm. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> y B: metanol (0,1 % de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O). Gradiente: B 40 %. Caudal: 80 ml/min. Retropresión: 100 bares. Temperatura de la columna: 38 °C. Longitud de onda: 220 nm. Tiempo de ciclo: aproximadamente 10 min. Preparación de muestras: la muestra se disolvió en 15 ml de metanol/diclorometano. Inyección: 3,5 ml/inyección.

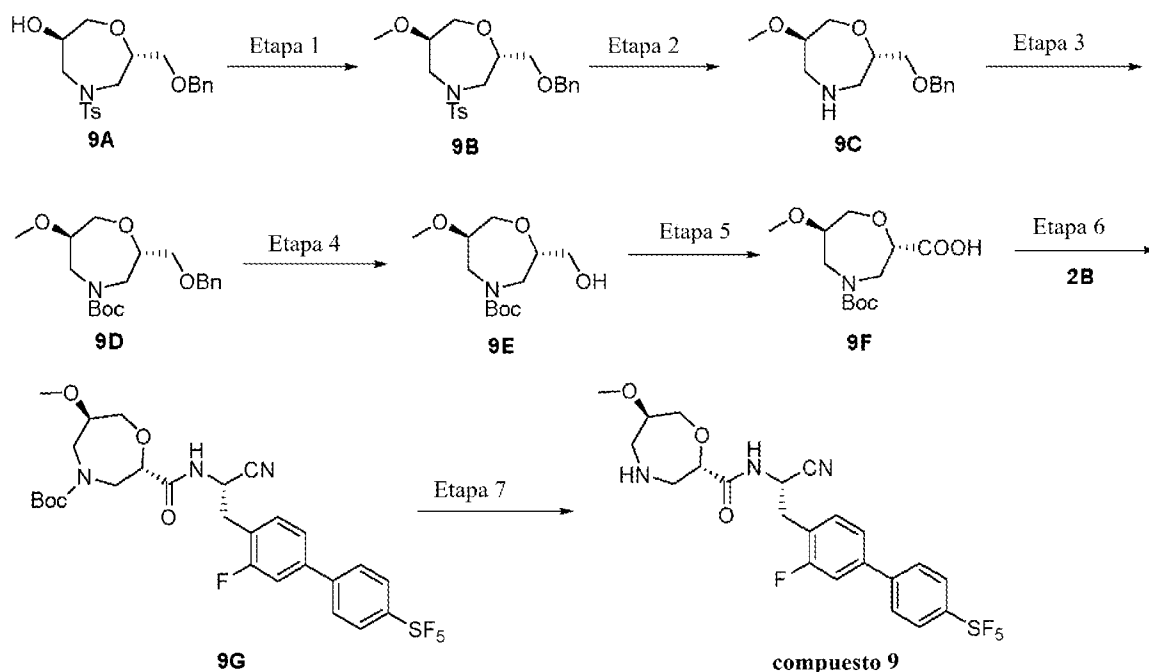
50 Pico 1: LC-MS m/z = 440,1 [M+1]<sup>+</sup>.

60 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.34 - 3.16 (m, 3H), 3.01 - 2.80 (m, 3H), 1.97 - 1.75 (m, 2H).

Pico 2: LC-MS m/z = 440,1 [M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.17 (dt, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H), 3.33 - 3.19 (m, 2H), 3.07 (dd, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 2H), 2.06 - 1.78 (m, 2H).

5 **Ejemplo 9: N-((S)-1-ciano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfanil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-6-metoxi-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 9)**



10 **Etapa 1: (2S,6R)-2-((benciloxi)metil)-6-metoxi-4-tosil-1,4-oxazepano (9B)**

Se disolvió 9A (0,5 g, 1,28 mmoles, preparado con referencia al documento: Eur. J. Org. Chem. 2007, 2107-2113 (DOI: 10.1002/ejoc.200700011) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió hidruro de sodio (0,26 g, 6,4 mmoles) a 0 °C, y después de que la mezcla se agitara durante 30 min, se añadió yodometano (0,91 g, 6,4 mmoles). Después de que la mezcla resultante se hiciera reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió agua (30 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla se extrajo con EA (20 ml × 3), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró obteniéndose un aceite incoloro 9B (0,4 g, rendimiento: 77 %).

20 **Etapa 2: (2S,6R)-2-((benciloxi)metil)-6-metoxi-1,4-oxazepano (9C)**

Se disolvió 9B (0,3 g, 0,74 mmoles) en metanol (10 ml), se añadieron virutas de magnesio (2,36 g, 97,08 mmoles), y después de que la mezcla se sometiera a tratamiento ultrasónico a 50 °C durante 2 h, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 h, a continuación se filtró y se concentró obteniéndose un aceite blanco 9C (0,18 g, rendimiento: 96 %), que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ES): m/z =252.3 [M+1]<sup>+</sup>

25 **Etapa 3: 2-((benciloxi)metil)-6-metoxi-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo (9D)**

Se disolvió 9C (0,18 g, 0,72 mmoles) en DCM (10 ml), se añadieron sucesivamente trietilamina (0,087 g, 0,85 mmoles) y TBSCI (0,37 g, 1,71 mmoles), y después de que la mezcla se hiciera reaccionar a temperatura ambiente bajo protección de nitrógeno durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 10 : 1-4 : 1) obteniéndose un aceite incoloro 9D (0,12 g, rendimiento: 47 %).

35 **Etapa 4:** se disolvió 2-(hidroximetil)-6-metoxi-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo (9E) 9D (0,12 g, 0,34 mmoles) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbono (0,1 g, 10 %), y después de que la mezcla se hiciera reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, la mezcla de reacción se filtró y a continuación se concentró a sequedad obteniéndose un aceite incoloro 9E (0,08 g, rendimiento: 86 %).

40 **Etapa 5:** se disolvió ácido (2S,6R)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-metoxi-1,4-oxazepano-2-carboxílico (9F) 9E (0,095 g, 0,3 mmoles) en acetona (7 ml), y se añadieron bicarbonato sódico saturado (3 ml), bromuro de sodio (0,025 g, 0,24 mmoles) y TEMPO (0,004 g, 0,024 mmoles). A continuación se añadió ácido tricloroisocianúrico (0,25 g, 1,06 mmoles) a 0 °C. La mezcla se hizo reaccionar durante 16 horas. Se añadió ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH a 5-6 y agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20 ml × 3), y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y cloruro

sódico saturado (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad obteniéndose un aceite amarillo 9F (0,046 g, rendimiento: 44 %).

**Etapa 6: 2-(((S)-1-ciano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfanil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)carbamoil)-6-metoxi-1,4-oxazepano-4-carboxilato de terc-butilo (9G)**

Se mezclaron el compuesto 2B (400 mg, 1,1 mmoles), 9F (300 mg, 1,1 mmoles), HATU (458 mg, 1,65 mmoles) y DIEA (0,54 ml, 3,3 mmoles) y se disolvieron en DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la completitud de la reacción se detectara por LCMS, se añadieron agua y EA para la extracción, la fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se separó por cromatografía en columna (DCM : MeOH = 10 : 1) obteniéndose el compuesto del título 9G (512 mg, 75%). LC-MS (ESI): m/z = 624.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 7: N-((S)-1-ciano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfanil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-6-metoxi-1,4-oxazepano-2-carboxamida (compuesto 9)**

Se disolvió el compuesto 9 (512 mg, 0,82 mmoles) en 40 ml de acetonitrilo, se añadió ácido p-toluenosulfónico (706 mg, 2,46 mmoles), y la mezcla se calentó hasta 40 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas. Después de que la completitud de la reacción se detectara por LCMS, se concentró la disolución de reacción, se añadieron EA y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico para la extracción y se llevó a cabo la separación líquido-líquido. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se separó por cromatografía en columna (DCM : MeOH = 10 : 1) obteniéndose el compuesto del título 9 (75 mg, 17 %). LC-MS (ESI): m/z = 524.2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.74(d, 1H), 7.92-8.00(m, 4H), 7.48-7.66(m, 3H), 5.03-5.09(m, 1H), 3.97-4.01(m, 2H), 3.56-3.59(m, 1H), 3.28-3.30(m, 1H), 3.24-3.25(m, 6H), 2.78-2.89(m, 3H), 1.91(s, 1H).

**Prueba biológica**

**1. Ensayo de actividad enzimática in vitro de DPP1**

Se mezcló la enzima DPP1 humana recombinante (R&D Systems, Cat. n.º 1071-CY) a una concentración final de 100 µg/ml con catepsina humana recombinante L (R&D Systems, Cat. n.º 952-CY) a una concentración final de 20 µg/ml y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora para activar la enzima DPP1. La enzima DPP1 activada se diluyó 100 veces, se añadieron 5 µl de compuestos a diferentes concentraciones y 5 µl de la enzima DPP1 diluida a una placa de 384 pocillos y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se añadieran 10 µl del sustrato Gly-Arg-AMC (bachem, Cat. n.º I-1215) a una concentración de 20 µM, la incubación continuó a temperatura ambiente durante 60 minutos, y la intensidad de la fluorescencia se detectó con un lector de microplacas (excitación = 380 nm y emisión = 460 nm). Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon usando la función DosResp del software Origin2019.

Resultados de la prueba: los compuestos de la presente invención mostraron actividad inhibitora contra el receptor de DPP1. Los valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos de ejemplo contra el receptor de DPP1 estuvieron en el intervalo inferior a 100 nM. Los resultados de las pruebas de algunos ejemplos se mostraron en la Tabla 1.

Tabla 1 Actividad inhibitora de DPP1

N.º de compuesto	CI <sub>50</sub> /nM
Compuesto 1	1.6
Compuesto 4	0.5
Compuesto 6	4.9
Compuesto 7	4.0
Compuesto 9	0.3

Conclusión: los compuestos de la presente invención mostraron una actividad inhibitora relativamente alta contra el receptor de DPP1.

**2. Experimento farmacocinético en ratas**

1.1 Animales de prueba: ratas SD macho, aproximadamente 220 g, 6-8 semanas, 6 ratas/compuesto. Las ratas se compraron de CHENGDU DOSSY EXPERIMENTAL ANIMALS CO., LTD.

1.2 Diseño de la prueba: En el día del experimento, 6 ratas SD se agruparon aleatoriamente según su peso corporal. Las ratas ayunaron, pero se les dio agua durante 12-14 h un día antes de la administración, y se alimentaron 4 h después de la administración.

Tabla 2 Información de la administración

Grupo	N.º de ratas	Información de la administración						
		Machos	Compuesto de prueba	Dosis de administración (mg/kg)	Concentración de administración (mg/ml)	Volumen de administración (ml/kg)	Muestras recogidas	Modo de administración
G1	3		INS1007	1	0.2	5	Plasma	Vía intravenosa
G2	3		Compuesto 1	1	0.2	5	Plasma	
G3	3		INS1007	3	0.3	10	Plasma	Vía intragástrica
G4	3		Compuesto 1	3	0.3	10	Plasma	

5 Vehículo para administración intravenosa: 5 % de DMA + 5 % de solutol + 90 % de solución salina; vehículo para administración intragástrica: 0,5 % de MC; y compuesto de control INS1007, concretamente el compuesto 2 en la patente WO 2015110826 A1, se preparó con referencia al método de la patente.

10 Antes y después de la administración, se extrajeron 0,1 ml de sangre de la órbita de ratas bajo anestesia con isoflurano y se puso en un tubo de centrifugadora EDTAK2. La sangre se centrifugó a 5000 rpm y 4 °C durante 10 min para recoger el plasma. Momento de tiempo para el muestreo de sangre para el grupo de administración intravenosa: 0, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h; y momento de tiempo para el muestreo de sangre para el grupo de administración intragástrica: 0, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h. Antes del análisis y la detección, todas las muestras se almacenaron a -80 °C.

15 Tabla 3 Parámetros farmacocinéticos de compuestos de prueba en plasma de ratas

Compuestos de prueba	Modo de administración	CL (ml/min/kg)	Vd <sub>ss</sub> (l/kg)	ABC <sub>0-t</sub> (h*ng/ml)	F (%)
INS1007	Por vía intravenosa (1 mg/kg)	2.08	0.738	8396	-
Compuesto 1		1.66	0.753	9503	-
INS1007	Por vía intragástrica (3 mg/kg)	-	-	22201	88.1
Compuesto 1		-	-	31159	> 100

Conclusión: Los compuestos de la presente invención tienen biodisponibilidad y características farmacocinéticas relativamente buenas.

### 3. Prueba de toxicidad en ratas tras la administración repetida por vía oral de 14 días

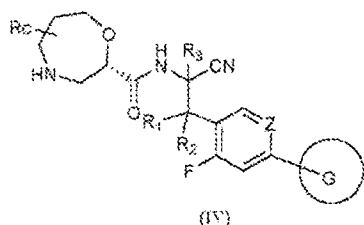
20 Según su peso corporal, las ratas SD se dividieron aleatoriamente en los siguientes grupos: grupo de control de vehículo (0,5 % de MC), grupos de INS1007 (30, 100 y 300 mg/kg) y grupos de compuesto (30, 100 y 300 mg/kg). Para los grupos de administración, se incluyeron 16 ratas en cada grupo, y para el grupo de control de vehículo, se incluyeron 10 ratas, con un número igual de ratas macho y hembra en cada uno de los grupos. A las ratas se les administró por sonda nasogástrica oral el fármaco o vehículo a las concentraciones correspondientes cada día durante 25 14 días consecutivos, con un periodo de recuperación de 7 días. Durante el periodo de administración, se observaron síntomas generales, y se midieron el peso corporal y el consumo de alimentos para cada grupo. Al final del periodo de administración y al final del periodo de recuperación, se realizaron pruebas de hematología, pruebas de bioquímica sérica y anatomía macroscópica en las ratas en cada grupo por separado.

30 Conclusión: los compuestos de la presente invención son menos tóxicos que INS 1007 y, por tanto, son más seguros a la misma dosis.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o un estereoisómero, producto deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene una estructura de la fórmula (IV):

5



en donde

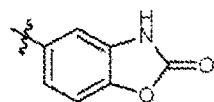
R<sub>c</sub> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> o alcoxi C<sub>1-2</sub>;

10 cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se selecciona independientemente de H, deuterio, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi o etoxi, y el metilo, etilo, metoxi o etoxi se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, ciano, hidroxilo y NH<sub>2</sub>;

Z es CH o N;

el anillo G es

15



o un anillo de benceno, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-2 grupos R<sub>G</sub>; y

20 cada R<sub>G</sub> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, SF<sub>5</sub> y CN, en donde el metilo, etilo o propilo está además opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de deuterio, F, Cl, Br y I.

2. El compuesto, o el estereoisómero, producto deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde

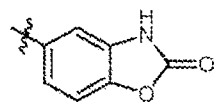
Z es CH.

25

3. El compuesto, o el estereoisómero, producto deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde

el anillo G es

30



opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R<sub>G</sub>.

4. El compuesto, o el estereoisómero, producto deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en donde

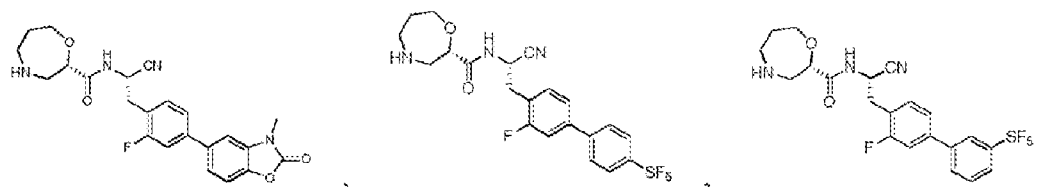
35 cada R<sub>G</sub> se selecciona independientemente de metilo, etilo y propilo, que está además opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de deuterio, F, Cl, Br y I.

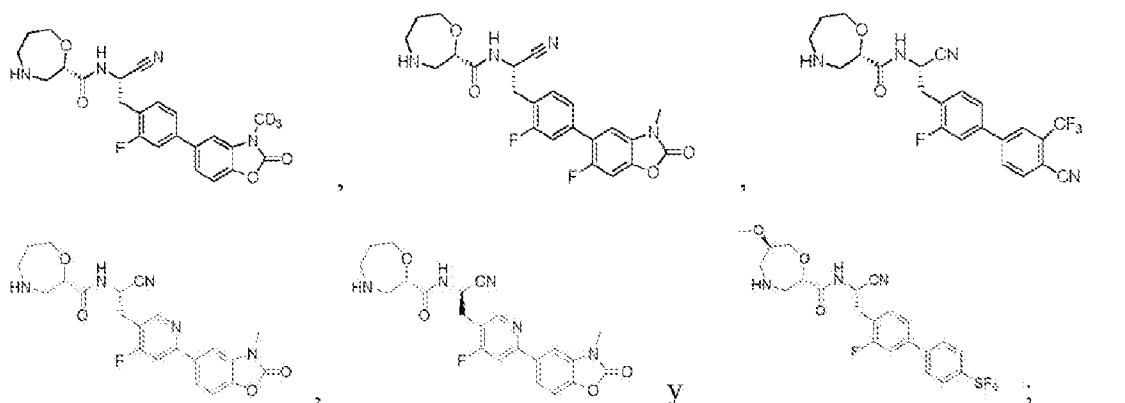
5. El compuesto, o el estereoisómero, producto deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 4, en donde

40 cada R<sub>G</sub> se selecciona independientemente de metilo, etilo y propilo.

6. El compuesto, o el estereoisómero, producto deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de uno de los siguientes compuestos:

45





5 o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

7. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto, o el estereoisómero, producto deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, y un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 8. El compuesto, o el estereoisómero, producto deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o la composición farmacéutica según la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de una enfermedad medida por dipeptidil peptidasa 1.

15 9. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en donde la enfermedad se selecciona de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, bronquiectasia, fibrosis quística, asma, enfisema y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

20 10. Un compuesto, o el estereoisómero, producto deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como un fármaco.