



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 675**

51 Int. Cl.:
C07D 267/14 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05811672 .4**
96 Fecha de presentación : **01.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1828151**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Derivados de malonamida como inhibidores de γ secretasa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.**

30 Prioridad: **08.12.2004 EP 04106395**
07.02.2005 EP 05100816

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.06.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Flohr, Alexander;**
Jakob-Roetne, Roland y
Wostl, Wolfgang

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

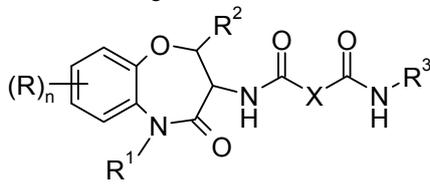
ES 2 361 675 T3

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

Derivados de malonamida como inhibidores de gamma secretasa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

5 La invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en la que

R es halógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido por halógeno;

10 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido por halógeno o hidroxilo o es alqueno C₁-C₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-COR' o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-morfolinilo; R² es alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o amino;

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o di-(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆ sustituido por halógeno o hidroxilo o es bencilo o cicloalquilo C₃-C₇;

15 R³ es alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por dos átomos de halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₇ o -(CH₂)_n-piridinilo;

X es -CR⁴R⁴- o -CR⁴R⁴-O-;

R⁴/R⁴' con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o -CH₂-2-[1,3]dioxalano-;

n es 0, 1 ó 2;

20 a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y a todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o diastereómeros y mezclas de diastereómeros de los mismos.

25 Tal como se emplea en esta descripción, el término "alquilo inferior" significa un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior preferidos son los grupos que tienen 1 - 4 átomos de carbono.

30 Tal como se emplea en esta descripción, el término "alqueno inferior" significa un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y por lo menos un doble enlace.

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" significa un grupo alquilo ya definido, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CF₂CF₃ y similares.

35 El término "alquilo inferior sustituido por hidroxilo" significa un grupo alquilo ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha sustituido por hidroxilo, por ejemplo -(CH₂)₂OH.

El término "cicloalquilo" significa un grupo carbocíclico saturado, que contiene de 3 - 7 átomos de carbono.

40 El término "halógeno" significa cloro, yodo, flúor o bromo.

El término "alcoxi inferior" significa un grupo, en el que el resto alquilo tiene el significado ya definido antes y que está unido a través de un átomo de oxígeno.

45 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

50 Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general I son inhibidores de la secretasa y y que los compuestos afines pueden ser útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o de los cánceres frecuentes, incluidos, pero sin limitarse a ellos: los carcinomas cervicales y de mama y los tumores malignos del sistema hematopoyético.

55 La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más frecuente de la demencia senil. Patológicamente, la AD se caracteriza por la deposición de amiloide en el cerebro, en forma de placas extracelulares y de ovillos neurofibrilares intracelulares. Las placas de amiloides se componen principalmente de péptidos amiloides (péptidos abeta), que se forman a partir de la proteína precursora de amiloides β (APP) por una serie de pasos de rotura proteolítica. Se han identificado varias formas de la APP, las más abundantes entre ellas son las proteínas que tienen una longitud de 695, 751 y 770 aminoácidos. Pueden formarse a partir de un solo gen por empalme diferencial. Los péptidos abeta

derivan del mismo dominio que la APP, pero difieren en sus extremos N y C, las especies principales tienen una longitud de 40 y 42 aminoácidos.

5 Los péptidos abeta se producen a partir de las APP por la acción de secuencias de 2 enzimas proteolíticas, denominadas secretasa β y γ . La secretasa β rompe en primer lugar el dominio extracelular de la APP, precisamente fuera del dominio transmembrana (TM), produciendo un fragmento terminado en C de la APP, que contiene el dominio TM y el dominio citoplasmático (CTF β). El dominio CTF β es el sustrato de la secretasa γ , que esta rompe por diversas posiciones adyacentes dentro del dominio TM para producir los péptidos A β y el fragmento citoplasmático. La mayoría de péptidos abeta tiene una longitud de 40 aminoácidos (A β 40), una especie menos importante lleva 2 aminoácidos adicionales en su extremo C. Se supone que esta última es el péptido amiloide más patogénico.

15 La secretasa β es una aspartil-proteasa típica. La secretasa γ es una entidad proteolítica compuesta por varias proteínas, su composición exacta es conocida de forma incompleta. Sin embargo, las presenilinas son componentes esenciales de esta entidad y pueden representar un nuevo grupo de aspartil-proteasas atípicas, que rompen el dominio TM de sus sustratos y son por sí mismas proteínas de membrana polipépticas. Otros componentes esenciales de la secretasa γ pueden ser la presenilina, la nicastrina y los productos de los genes aph-1 y pen-2. Los sustratos probados de la secretasa γ son la APP y las proteínas del grupo de receptores Notch (muesca), sin embargo, la secretasa γ ha perdido la especificidad de sustrato y puede romper otras proteínas de membrana que no tienen relación con la APP ni con la Notch. Por medios genéticos, es decir, ablación de los genes 1 y 2 de la presenilina o del gen de la nicastrina, se ha demostrado que la secretasa γ es absolutamente imprescindible para la señalización de la Notch. Esto se ha confirmado posteriormente por tratamiento con inhibidores específicos de la secretasa γ .

25 Los receptores de la Notch no solo son esenciales para el desarrollo embrionario, sino que además desempeñan un papel crítico en diversos tejidos del organismo adulto, que continúa sufriendo proliferación y diferenciación, p.ej. las células hematopoyéticas y los epitelios del intestino y de la piel. La señalización de los receptores de la Notch tiene lugar a través de una secuencia ordenada de acontecimientos: la fijación sobre un ligando del grupo Delta o Jagged, la rotura del dominio extracelular con una proteasa ADAM (TACE) y la posterior rotura con la secretasa γ dentro del dominio transmembrana de la Notch. La última rotura equivale a la liberación del dominio citoplasmático, que entonces sufre una translocación hacia el núcleo, en el que actúa con otras proteínas como regulador de un grupo específico de genes.

35 Uno de los roles de la Notch en la oncogénesis humana se ha establecido con total claridad en el caso de la leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL). Algunos casos raros de la T-ALL indican una translocación cromosómica (7:9) que conduce a una activación constitutiva de la Notch1. Recientemente se ha publicado que aprox. el 50% de todos los casos de T-ALL tienen una mutación puntual del receptor de la Notch1, que provoca además una sobreactivación. Se ha constatado que el crecimiento de algunas líneas celulares derivadas de tales leucemias es sensible al tratamiento con la secretasa γ , lo cual confirma el papel esencial que desempeña la señalización de la Notch1.

45 En varios artículos recientes se ha debatido un rol más amplio de la Notch en la oncogénesis, dichos artículos describen que se requiere su señalización para mantener el fenotipo neoplásico en células transformadas con ras. La desregulación y la vía de señalización de ras se han detectado en un gran número de cánceres frecuentes, incluido el carcinoma cervical y el cáncer de mama.

50 La actividad de la secretasa γ es absolutamente indispensable para la producción de los péptidos abeta. Esto se ha demostrado por medios genéticos, es decir, por la ablación de genes de presenilina y por compuestos inhibidores de bajo peso molecular. Con arreglo a la hipótesis amiloide de la AD, la producción y la deposición de las abeta es la causa última a la que se atribuye la enfermedad, por consiguiente se ha pensado que los inhibidores selectivos y potentes de la secretasa γ podrían ser útiles para la prevención y el tratamiento de la AD.

55 Los compuestos de esta invención serán, pues, útiles para el tratamiento de la AD por bloqueo de la actividad de la secretasa γ y por reducción o prevención de la formación de los diversos péptidos abeta amiloidogénicos. Además, los compuestos de esta invención pueden utilizarse para tratar tumores y trastornos proliferantes.

Son numerosos los documentos que describen los actuales conocimientos sobre la inhibición de la secretasa γ , por ejemplo las publicaciones siguientes:

60 The EMBO Journal 23, 483-488, 2004,
 Biochemistry 43 (30), 9774-9789, 2004,
 Nature Reviews/Neuroscience, vol. 3, 281, abril 2002,
 Biochemical Society Transactions, vol. 30, parte 4, 2002,
 Current Topics in Medicinal Chemistry, 2, 371-383, 2002,
 65 Current Medicinal Chemistry, vol. 9, nº 11, 1087-1106, 2002,
 Drug Development Research, 56, 211-227, 2002,

- Drug Discovery Today, vol. 6, nº 9, 459-462, mayo 2001,
 FEBS Letters, 483, 6-10, 2000,
 Science, vol. 297, 353-356, julio 2002,
 Journ. of Medicinal Chemistry, vol. 44, nº 13, 2039-2060, 2001,
 5 Nature Cell Biology 2, 461-462, 2000,
 Nature 398, 518-522, 1999,
 Nature Cell Biology 3, 1129-1132, 2001,
 PNAS 98, 7487-7491, 2001,
 Cancer Cell 1, 75-87, 2002,
 10 Science 306, 269-271, 2004,
 Mol. Cell. Biol. 23, 655-664, 2003,
 Nature Medicine 8, 979-986, 2002 y
 Oncogene 22, 6598-6608, 2003.

- 15 Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I en sí, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades, relacionados con la inhibición de la secretasa γ , su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o la
 20 prevención de la enfermedad de Alzheimer o de cánceres frecuentes, incluidos pero sin limitarse a ellos: los carcinomas cervicales y el cáncer de mama.

Otro objeto de la invención son todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o diastereómeros y mezclas de diastereómeros de compuestos de la fórmula I.

- 25 Son grupos preferidos de compuestos aquellos en los X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHCH}_3-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ o $-\text{C}(\text{F})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

En concreto, los compuestos preferidos son aquellos, en los que X es $-\text{CHCH}_3-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

- 30 Son compuestos de este grupo, en los que R^3 es alquilo inferior sustituido por halógeno, los compuestos siguientes:
 2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 35 2-metil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 40 N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-etil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 45 N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o
 N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.
 50

Son también preferidos los compuestos, en los que X es $-\text{CHCH}_3-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, R^3 es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno, por ejemplo el compuesto siguiente:

- 55 N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-N'-(6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida.

Son también preferidos los compuestos, en los que X es $-\text{C}(\text{alquilo inferior})(\text{hidroxi})$ y R^3 es alquilo inferior sustituido por halógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 60 N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 65

- N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 5 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 (S o R)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 10 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
 15 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 20 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 25 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 30 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 35 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o
 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.
- 40 Son también preferidos aquellos compuestos, en los que X es $-C(CH_3)_2$.

Los compuestos de este grupo, en los que R³ es alquilo inferior sustituido por halógeno, son los compuestos siguientes:

- N-[(6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 45 N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 50 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 55 N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 {(6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il}-acetato de metilo,
 60 N-[(6R,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 65 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-

N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-
 N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o
 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-
 (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que X es $-C(F)(CH_2CH_2CH_3)-$.

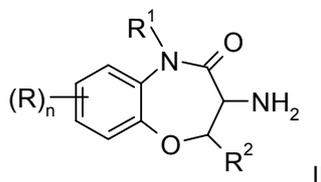
Los compuestos de este grupo, en los que R³ es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno, son los compuestos siguientes:

N-(3,5-difluor-bencil)-2-fluor-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-propil-malonamida o

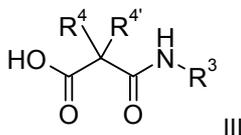
N-(3,5-difluor-bencil)-N'-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-fluor-2-propil-malonamida.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, dichos procesos consisten en:

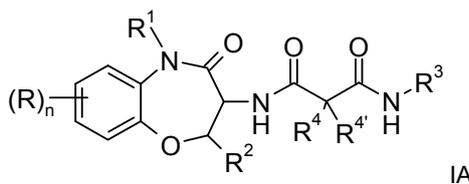
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

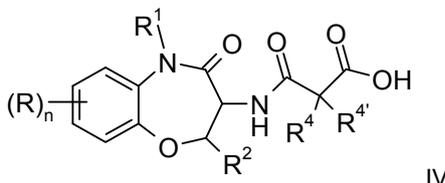


para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente,

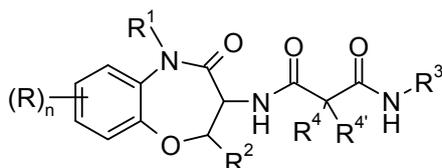
o b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



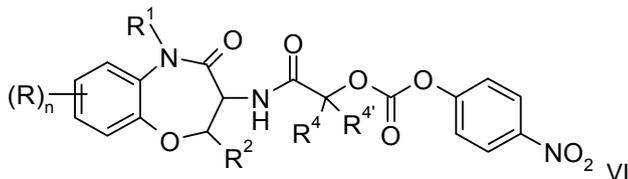
para obtener un compuesto de la fórmula



IA

en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente;

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



VI

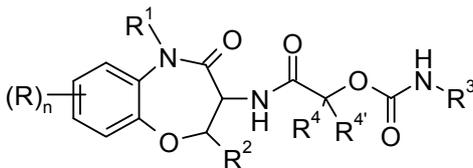
5

con un compuesto de la fórmula



V

10 para obtener un compuesto de la fórmula



IB

en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

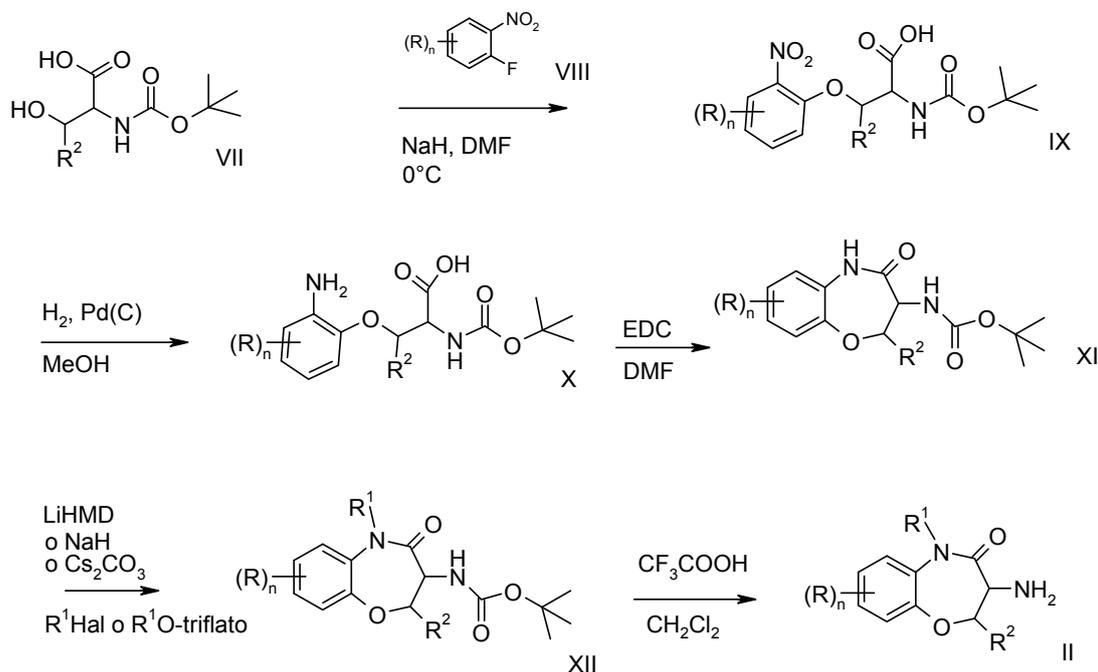
15 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a los siguientes esquemas 1 - 6:

Los materiales de partida de las fórmulas III, V, VII, VIII, XII, XIII y XIV son compuestos conocidos o que pueden obtenerse con arreglo a métodos ya conocidos de los expertos en química orgánica.

20 Se utilizan las abreviaturas siguientes:

DMF	dimetilformamida
EDC	clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
HOBT	1-hidroxibenzotriazol hidratado,
DIPEA	diisopropiletilamina
THF	tetrahidrofurano
LDA	diisopropilamida de litio

Esquema 1



en las que R, R¹ y R² y n tienen los significados definidos anteriormente.

5

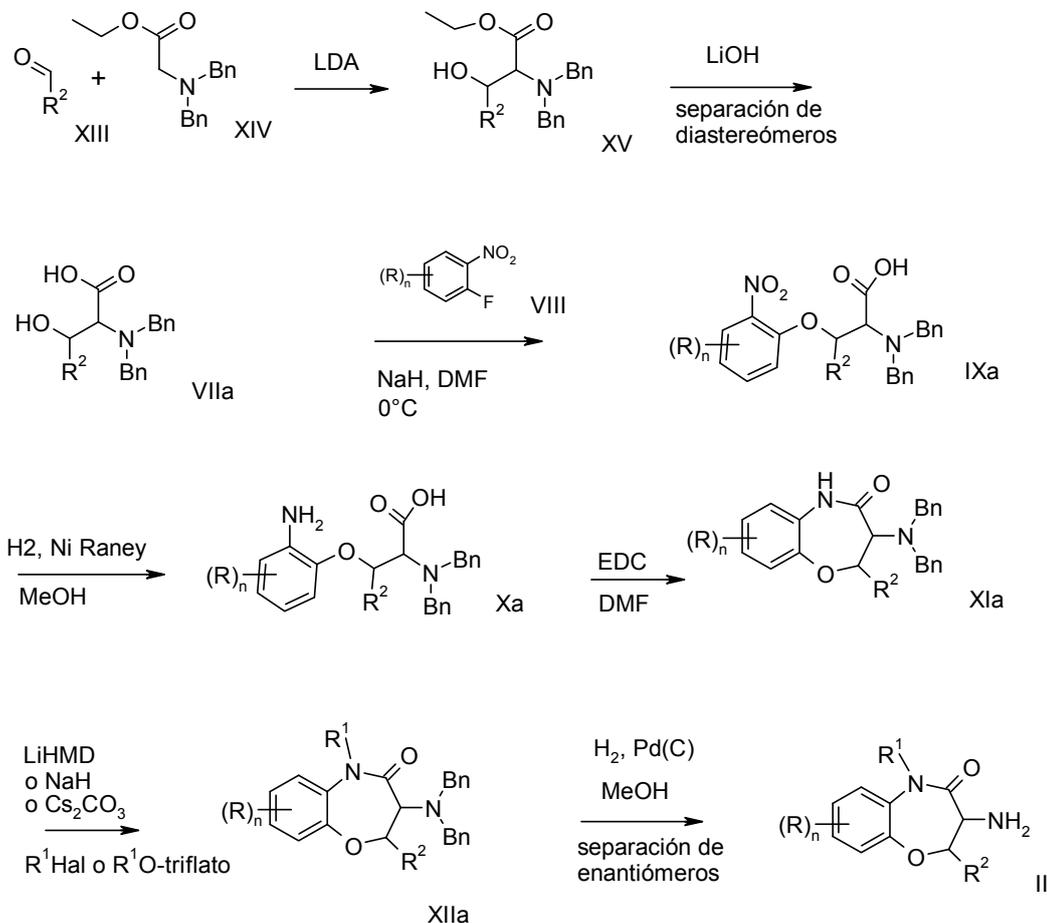
Con arreglo al esquema 1 se pueden obtener los compuestos de la fórmula II del modo siguiente:

Un compuesto de la fórmula VII, por ejemplo el ácido 2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico, en dimetilformamida se añade a 0°C a una suspensión de hidruro sódico en dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 1 hora y entonces se añade un compuesto de la fórmula VIII, por ejemplo el 2,5-difluor-nitrobenzoceno. Pasadas 3 horas más de agitación a 0 °C se vierte la mezcla sobre agua/hielo y se purifica. Se obtiene compuesto de la fórmula IX, que seguidamente se hidrogena con Pd(10 %)/C. Se trata el compuesto obtenido de la fórmula X con el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida en dimetilformamida y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se obtiene un compuesto de la fórmula XI, que se trata con un compuesto de la fórmula R¹Hal o R¹O-triflato para obtener un compuesto de la fórmula XII. El compuesto correspondiente de la fórmula II puede obtenerse por tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano durante 3 horas.

10

15

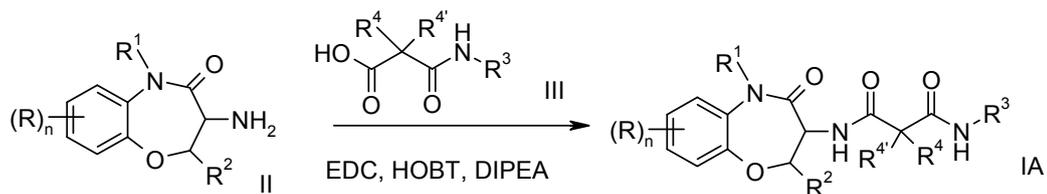
Esquema 2



en el que R, R¹ y R² y n tienen los significados definidos anteriormente.

- 5 Un proceso alternativo para la obtención de compuestos de la fórmula II es el descrito en el esquema 2.

Esquema 3



en el que R, R¹, R², R³, R⁴, R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente.

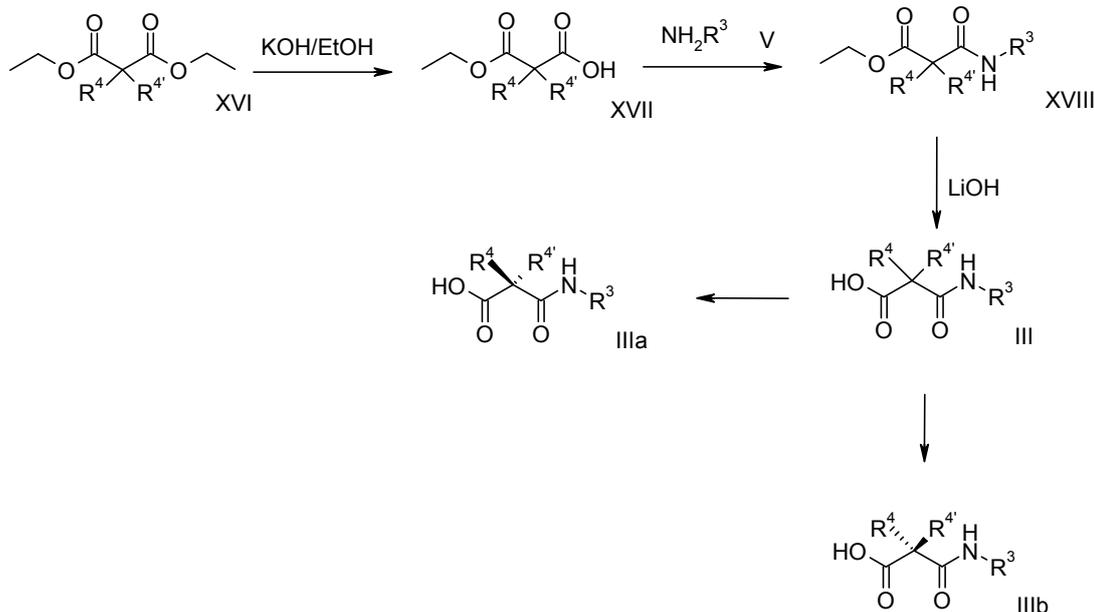
10

Un compuesto de la fórmula IA puede obtenerse del modo siguiente:

A una solución de un compuesto de la fórmula II en tetrahidrofurano se le añade un compuesto de la fórmula III, por ejemplo el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico, 1-hidroxibenzotriazol hidratado, clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida y diisopropiletilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche se elimina el disolvente por destilación y se purifica el residuo.

15

Esquema 4



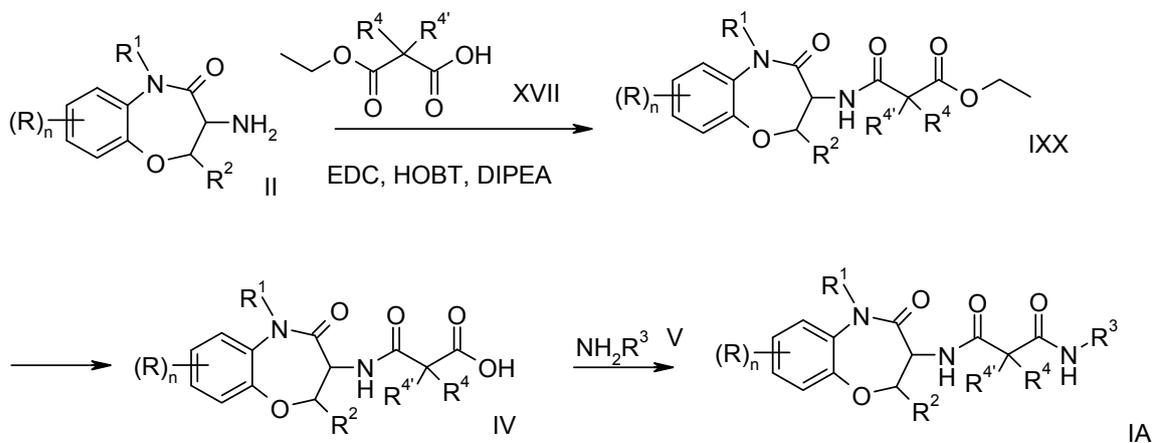
en el que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

5 Un compuesto de la fórmula III puede obtenerse del modo siguiente:

A una solución de hidróxido potásico en etanol se le añade un compuesto de la fórmula XVI, por ejemplo metil-malonato de dietilo, y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se purifica. A continuación se añaden una solución de metil-malonato de monoetilo en tetrahidrofurano, un compuesto de la fórmula V, por ejemplo la 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina, el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol hidratado y N,N-diisopropil-etilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h y se purifica. A esta solución de un compuesto de la fórmula XVIII en tetrahidrofurano se le añaden agua e hidróxido de litio y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche.

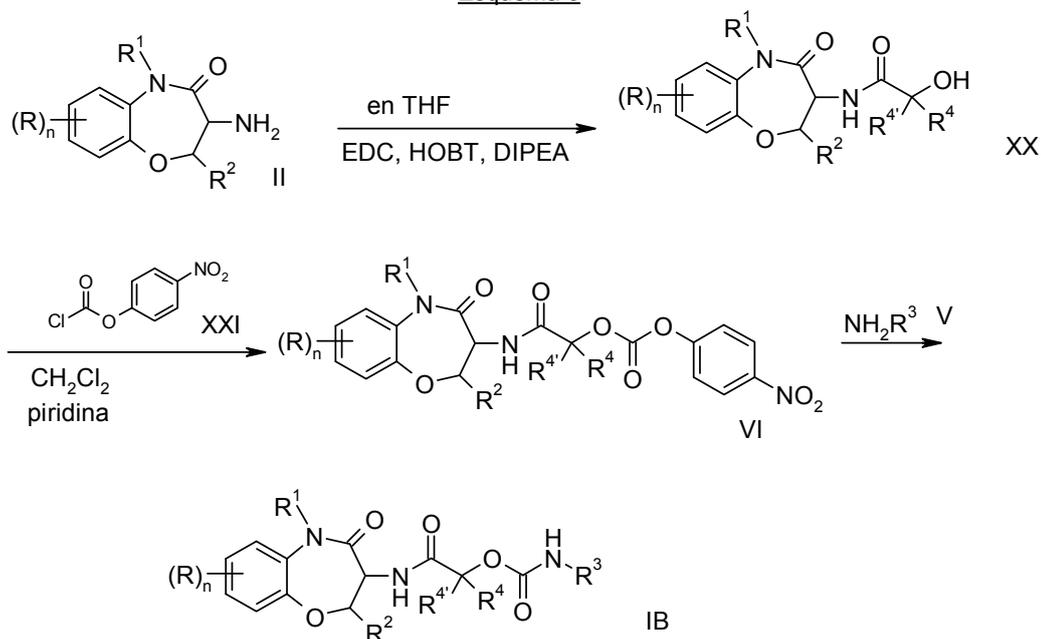
15 Todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas de diastereómeros pueden obtenerse por métodos convencionales o del modo descrito en los ejemplos 1 – 85.

Esquema 5



20 en el que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

Esquema 6



El significado de los sustituyentes se ha definido anteriormente.

5

Un compuesto de la fórmula IB se obtiene del modo siguiente:

A una solución de un compuesto de la fórmula II, por ejemplo la 7-amino-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en tetrahidrofurano se le añade el ácido L-(+)-láctico, 1-hidroxibenzotriazol hidratado, clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida y diisopropiletilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se vierte sobre ácido clorhídrico acuoso, se extrae y se purifica.

10

Después se trata el compuesto obtenido de la fórmula XX con clorformiato de 4-nitrofenilo y con un compuesto de la fórmula V, por ejemplo la 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina, para obtener un compuesto de la fórmula IB.

15

La descripción detallada se encontrará en los ejemplos 1 – 85.

Algunos compuestos de la fórmula I pueden convertirse en la correspondiente sal de adición de ácido, por ejemplo los compuestos que tengan un grupo amina.

20

La conversión puede realizarse por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o de un ácido orgánico, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. De forma típica, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el éter de dietilo, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares y el ácido se añade en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede sacarse de la solución con un disolvente menos polar.

30

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en las bases libres correspondientes por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base idónea, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco y similares.

35

La separación de los dos isómeros se realiza de forma habitual, por ejemplo por cromatografía flash a través de gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de 100%:0% a 50%:50% de una mezcla de heptano y acetato de etilo.

40

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. En concreto, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención inhiben la secretasa γ .

Los compuestos se investigan aplicando los ensayos que se indican a continuación.

Descripción del ensayo de la secretasa y

La actividad de los compuestos ensayados puede evaluarse mediante pruebas que midan la rotura proteolítica de sustratos idóneos provocada por la actividad de la secretasa γ . Pueden ser ensayos celulares, en los que p.ej. se fusiona un sustrato de la secretasa γ es por su dominio citoplásmico con un factor de transcripción. Se transfecan las células con este gen de fusión y un gen informante (reporter), p.ej., la luciferasa de la luciérnaga, cuya expresión se amplía con el factor de transcripción. La rotura del sustrato fusionado por acción de la secretasa γ conducirá a la expresión del gen informante, cuyo seguimiento puede realizarse con ensayos apropiados. La actividad de la secretasa γ puede determinarse también "in vitro" en ensayos sin células, p.ej., incubando un lisado celular que contenga el complejo de secretasa γ y con un sustrato idóneo derivado de la APP, que se rompe para obtener péptidos abeta. Puede determinarse la cantidad de péptidos producida mediante ensayos ELISA específicos. Las líneas celulares de origen neuronal secretan péptidos abeta, que pueden medirse mediante ensayos ELISA específicos. El tratamiento con compuestos que inhiben la secretasa γ conduce a una reducción de los abeta secretados, proporcionando de este modo una medida de la inhibición.

El ensayo "in vitro" de la actividad de la secretasa γ utiliza una fracción de membrana HEK293 como fuente de secretasa γ y un sustrato APP recombinante. Este último consta de 100 aminoácidos de extremo C de la APP humana fusionados con una cola 6xhistidina, para cuya purificación se expresa en *E. coli* en un vector de expresión regulable, p.ej. el pEt15. Esta proteína recombinante corresponde al fragmento de APP truncada, que resulta después de la rotura de la secretasa γ del dominio extracelular y que constituye el sustrato de la secretasa γ . El principio del ensayo se describe en Li, Y.M. y col., PNAS 97(11), 6138-6143, 2000. Las células Hek293 se rompen mecánicamente y se aísla la fracción microsómica por centrifugación diferencial. Se solubilizan las membranas en un detergente (0,25 % CHAPSO) y se incuban con el sustrato APP. Los péptidos abeta productos por la rotura del sustrato efectuada por la secretasa γ se determinan por ensayos ELISA específicos, ya descritos (Brockhaus, M. y col., Neuroreport 9(7), 1481-1486, 1998).

Los compuestos preferidos presentan una $IC_{50} < 200$ nM. En el listado siguiente se indican algunos datos de la inhibición de la secretasa γ :

Ejemplo nº	IC_{50} in vitro	Ejemplo nº	IC_{50} in vitro
3	172	51	29
12a	177	52	110
15	70	53	90
17	190	56	140
18	150	63b	15
21	160	65b	160
22	23	66b	30
23	30	69a	10
28	100	70a	7
31	110	71a	28
33	90	73a	130
34	80	74	25
36	40	78a	19
37	70	78b	130
38	35	79a	14
39	170	79b	90
42	110		

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I

Los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con excipientes inorgánico u orgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales y similares. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los materiales soportes idóneos para la producción de

soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos.

- 5 Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes y emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.
- 10 Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para su producción que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o varias sustancias adicionales terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.
- 15 Según la invención, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para controlar o prevenir enfermedades basándose en la inhibición de la secretasa γ , por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o los cánceres frecuentes, incluidos pero sin limitarse a ellos: los carcinomas cervicales y los carcinomas de mama.
- 20 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 0,01 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I, o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria podrá administrarse en una dosis única o dividirse en varias subdosis, y, además, podrá rebasarse el límite superior indicado, si se considera indicado.
- 25

a) Formulación de tabletas (granulación húmeda):

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

1. Procedimiento de fabricación:

- 30
1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
 2. Se seca el granulado a 50°C.
 3. Se pasa el granulado por un molino idóneo.
 4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

b) Formulación de cápsulas:

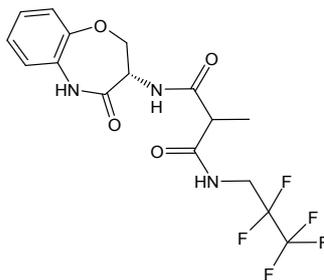
Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	almidón de maíz	25	35	40	70
4.	talco	10	15	10	25
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

1. Procedimiento de fabricación:

- 35
1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
 2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
 3. Se envasa en cápsulas adecuadas.
- 40 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Los compuestos de los ejemplos son pueden existir en forma de mezclas de diastereoisómeros, en forma de racematos o de compuestos ópticamente puros.

Ejemplo 1

- 45 2-metil-N-((S)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) 2-metil-malonato de monoetilo

A una solución de 6,44 g (115 mmoles) de hidróxido potásico en 200 ml de etanol se le añaden 20,0 g de metil-malonato de dietilo (115 mmoles) y se mantiene la mezcla en reflujo durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra por destilación, se le añaden 50 ml de agua y se extrae la mezcla con éter (dos veces 50 ml). Se acidifica la solución acuosa con ácido clorhídrico 4M y se extrae con acetato de etilo (tres veces 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se concentran a presión reducida y se utilizan sin más purificación, EM m/e (%) = 101,1 (100), 147,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 8).

b) 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamato de etilo

A una solución de 1,56 g (10,6 mmoles) de metil-malonato de monoetilo en 20 ml de tetrahidrofurano se le añaden 1,58 g (10,6 mmoles) de 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina, 2,05 g (10,6 mmoles) de clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1,44 g (10,6 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol hidratado y 2,75 g (21,2 mmoles) de N,N-diisopropil-etilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se vierte la mezcla sobre HCl 0,5 N (50 ml) y después se extrae con diclorometano (tres veces 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se extraen con una solución acuosa 0,5 N de NaHCO_3 , se secan (MgSO_4) y se elimina el disolvente por destilación. Se purifica el residuo por filtración en columna (hexano/acetato de etilo = 2:1), obteniéndose 2,38 g (81%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco, EM m/e (%) = 276,1 ($\text{M}-\text{H}^+$, 100).

c) ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico

A una solución de 1,8 g (6,5 mmoles) del 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamato de etilo en 40 ml de tetrahidrofurano se le añaden 20 ml de agua y 1,09 g (26 mmoles) de hidróxido de litio y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concentración con vacío se añade agua (50 ml) y se extrae la mezcla con diclorometano (tres veces 30 ml). Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 8 N y se extrae con diclorometano (tres veces 30 ml).

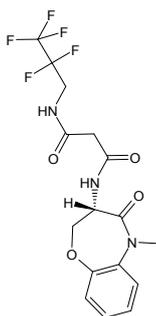
Se reúnen las fases orgánicas de la segunda extracción, se secan (MgSO_4) y se concentran con vacío, obteniéndose 1,62 g (94%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 247,9 ($\text{M}-\text{H}^+$, 100).

d) 2-metil-N-((S)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

A una solución de 0,07 g (0,37 mmoles) de la (S)-7-amino-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en 7 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,15 g (0,59 mmoles) del ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico, 0,09 g (0,59 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 0,12 g (0,59 mmoles) de clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida y 1,0 ml (5,9 mmoles) de diisopropiletilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche se elimina el disolvente por destilación y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano (gradiente 0-80/100-20), obteniéndose 0,06 g (23%) de la 2-metil-N-((S)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de sólido ligeramente amarillo, EM m/e (%) = 410,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 2

N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) ácido N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico

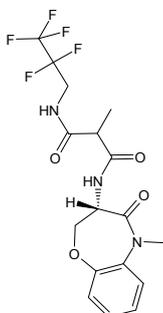
- 5 Se obtiene en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos para el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico (véase ejemplo 1), utilizando malonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en el paso a), EM m/e (%) = 234,1 (M-H⁺, 100).

b) N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida

- 10 A una solución de 0,06 g (0,31mmoles) de la (S)-7-amino-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en 5 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,07 g (0,31 mmoles) del ácido N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico, 0,04 g (0,31 mmoles) del 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 0,06 g (0,31 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida y 0,1 ml (0,62 mmoles) de la diisopropiletilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche se añade la mezcla a una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Por
15 extracción con diclorometano y posterior lavado con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y secado con sulfato sódico y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano se obtienen 0,05 g (39%) de la N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 410,3 (M+H⁺, 100).

20 **Ejemplo 3**

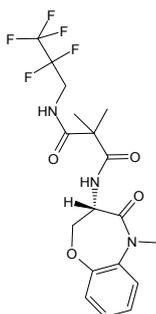
2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos comparables con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b empleando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico en lugar de del ácido N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico, EM m/e (%) = 424,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 4

- 30 2,2-dimetil-N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida



a) ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico

Se obtiene en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos para el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico (véase ejemplo 1), utilizando dimetil-malonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en el paso a), EM m/e (%) = 262,1 (M-H⁺, 100).

5

b) 2,2-dimetil-N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

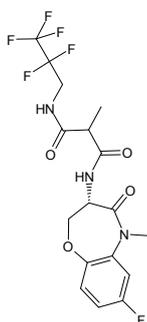
Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos comparables con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico en lugar del ácido N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico, EM m/e (%) = 436,5 (M-H⁺, 100).

10

Ejemplo 5

N-((S)-2-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

15

a) ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-propiónico

Se añaden a 0°C 5,00 g (24,4 mmoles) del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico en 5 ml de dimetilformamida a una suspensión de 2,25 g (51,7 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 5 ml de dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 1 hora y después se le añaden 4,5 ml (26,8 mmoles) de 2,5-difluor-nitrobenceno. Después de agitar durante 3 horas más a 0°C se vierte la mezcla sobre agua/hielo. Se ajusta el pH a 1 añadiendo 7 ml de ácido clorhídrico acuoso del 25%. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1:1 se obtienen 4,35 g (52%) del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-propiónico en forma de sólido amarillo, EM m/e (%) = 343,0 (M-H⁺, 100).

20

25

b) ácido (S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico

Se hidrogenan 4,35 g del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-propiónico en 80 ml de metanol con 0,14 g de Pd(10%)/C. Por cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 9:1 se obtienen 2,08 g (52%) del ácido (S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico en forma de sólido ligeramente marrón, EM m/e (%) = 313,0 (M-H⁺, 100).

30

c) ((S)-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se agitan a temperatura ambiente durante una noche 1,96 g (6,24 mmoles) del ácido (S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico y 1,20 g (6,24 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida en 25 ml de dimetilformamida. Por extracción con agua/acetato de etilo y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 1,58 g (86%) del ((S)-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 314 (M+NH₄⁺, 13), 297 (M+H⁺, 40), 241 (100), 197 (63).

35

d) ((S)-2-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

A una solución de 1,62 g (5,46 mmoles) del ((S)-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en 20 ml de tetrahidrofurano se le añaden a -75°C 4,57 g (5,46 mmoles) bis(trimetilsilil)-amida de litio (al 20% en tetrahidrofurano) y, pasados 10 minutos, se añaden 0,34 ml (6,55 mmoles) de yoduro de metilo. Se continúa la agitación durante una noche al tiempo que se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente por destilación y se añaden 300 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenosulfato sódico. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 2:8 se obtienen 0,87 g (51%) del ((S)-2-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 333 (M+Na⁺, 15), 311 (M+H⁺, 70), 255 (100).

45

e) (S)-7-amino-2-fluor-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se trata durante 3 horas una solución de 0,85 g (2,74 mmoles) del ((S)-2-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en 20 ml de diclorometano con 21 ml de ácido trifluoroacético. Por extracción con una solución acuosa de bicarbonato sódico y diclorometano y eliminación del disolvente se

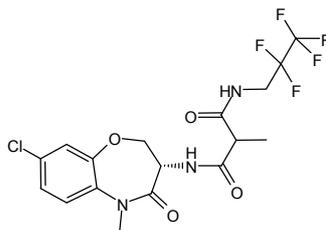
50

obtienen 0,52 g (90%) de la (S)-7-amino-2-fluor-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 211,3 (M+H⁺, 100).

- 5 f) N-((S)-2-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 71% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico y la (S)-7-amino-2-fluor-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 442,3 (M-H⁺, 100).

10 **Ejemplo 6**

N-((S)-3-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida



a) ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(5-cloro-2-nitro-fenoxi)-propiónico

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 57 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5a, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico y el 4-cloro-2-fluornitrobenzeno, EM m/e (%) = 359,0 (M-H⁺, 100).

b) ácido (S)-3-(2-amino-5-cloro-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 50 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5b, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(5-cloro-2-nitro-fenoxi)-propiónico, EM m/e (%) = 331,0 (M+H⁺, 100).

c) ((S)-3-cloro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 85 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (S)-3-(2-amino-5-cloro-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico, EM m/e (%) = 311,0 (M-H⁺, 100).

d) ((S)-3-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 65 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5d, utilizando el ((S)-3-cloro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 327,1 (M+H⁺, 100).

e) (S)-7-amino-3-cloro-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

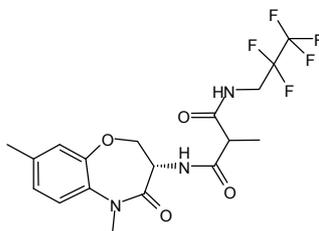
- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((S)-3-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 227,3 (M+H⁺, 100).

f) N-((S)-3-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 66% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico y la (S)-7-amino-3-cloro-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 458,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 7

- 45 N-((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida



a) ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(5-metil-2-nitro-fenoxi)-propiónico

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 61 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5a, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico y el 3-fluor-4-nitrotolueno, EM m/e (%) = 339,0 (M-H⁺)

b) ácido (S)-3-(2-amino-5-metil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 44 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5b, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(5-metil-2-nitro-fenoxi)-propiónico, EM m/e (%) = 311,0 (M+H⁺, 100).

c) ((S)-3-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 38 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (S)-3-(2-amino-5-metil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico, EM m/e = 293,4 (M+H⁺), 237,1 (M-tBu), 193,1 (M-BOC).

d) ((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 76 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5d, utilizando el ((S)-3-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 307,3 (M+H⁺, 100).

e) (S)-7-amino-3,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 84% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, RMN-H1 (ppm, CDCl₃): 1,59 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,70-3,78 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 4,35-4,44 (m, 1H), 6,95-7,60 (m, 3H).

f) N-((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida

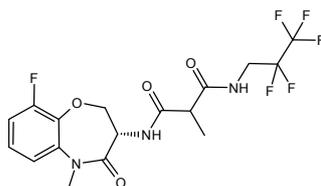
30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 90% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico y la (S)-7-amino-3,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 438,3 (M+H⁺, 100).

35 **Ejemplo 8a**

N-((S)-4-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida, epímero 1 y

40 **Ejemplo 8b**

N-((S)-4-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida, epímero 2



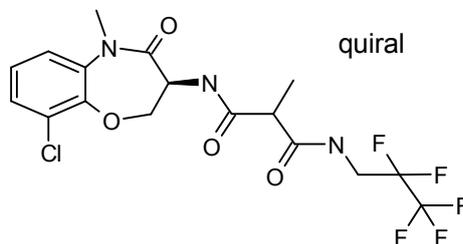
- a) (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-fluor-6-nitro-fenoxi)-propionato de bencilo
Se trata a -3°C durante 10 minutos una solución de 3,00 g (19 mmoles) de 2-fluor-6-nitrofenol y 7,26 g (28 mmoles) de trifetilfosfina en 20 ml de tetrahidrofurano con 4,34 ml (28 mmoles) azodicarboxilato de dietilo. A continuación se añaden 5,44 g (18 mmoles) del éster bencílico de la N-tert-butoxicarbonil-L-serina y después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h se elimina el disolvente por destilación y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo (gradiente de 0-100 a 50:50), obteniéndose 2,40 g (30%) del (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-fluor-6-nitro-fenoxi)-propionato de bencilo en forma de aceite amarillo, EM m/e (%) = 452,1 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, 100).
- 10 b) ácido (S)-3-(2-amino-6-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5b, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-fluor-6-nitro-fenoxi)-propiónico, EM m/e (%) = 314,9 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).
- 15 c) ((S)-4-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 53 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (S)-3-(2-amino-6-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico, EM m/e (%) = 297,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).
- 20 d) ((S)-4-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 86 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5d, utilizando el ((S)-4-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 311,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).
- 25 e) (S)-7-amino-4-fluor-9-metil-6,7,8-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 68% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((S)-4-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 210,9 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).
- 30 f) N-((S)-4-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 66% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (S)-7-amino-4-fluor-9-metil-6,7,8-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Se obtienen los epímeros por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo; epímero 1: EM m/e (%) = 440,1 ($\text{M}-\text{H}^+$, 100), $[\alpha]_{589} = -131^{\circ}$ (0,28% en MeOH); epímero 2: EM m/e (%) = 440,2 ($\text{M}-\text{H}^+$, 100), $[\alpha]_{589} = -161^{\circ}$ (0,23% en MeOH).

Ejemplo 9a

- 40 N-((S)-4-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y

Ejemplo 9b

N-((S)-4-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2



45

- a) (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-cloro-6-nitro-fenoxi)-propionato de bencilo
Se trata a 0°C y en atmósfera inerte una solución de 6,5 g (25 mmoles) de trifetilfosfina en 20 ml de tetrahidrofurano con 3,9 ml (25 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo. A continuación se añaden 3,0 g (17 mmoles) de 2-cloro-6-nitrofenol y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 minutos. Finalmente se añaden 4,93 g (17 mmoles) de (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propionato de bencilo y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, para la purificación se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se tritura en éter a 0°C . Se filtra el óxido de trifetilfosfina precipitado y se lava con éter. Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran, obteniéndose 12,8 g del producto en bruto en forma de aceite amarillo-marrón. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice, utilizando heptano y acetato de

55

etilo como eluyente. Se obtienen 3,9 g (50%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, $[\alpha]_{589} = -5,96^\circ$ ($c = 1,0\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 468,1 ($M+NH_4^+$, 100).

b) ácido (S)-3-(2-amino-6-cloro-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico

- 5 De manera similar a la descrita en el ejemplo 5b), por hidrogenación del (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-cloro-6-nitro-fenoxi)-propionato de bencilo, utilizando níquel Raney en lugar de paladio como catalizador se obtiene (91%) el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón, EM m/e (%) = 329,3 ($M+H^+$, 100).

c) ((S)-4-cloro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 63 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5c) por condensación intramolecular del ácido (S)-3-(2-amino-6-cloro-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico en forma de sólido blanco, $[\alpha]_{589} = -85,7^\circ$ ($c = 1,0\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 330,0 ($M+NH_4^+$, 100).

d) ((S)-4-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 97 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5d) por alquilación con yoduro de metilo del ((S)-4-cloro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en forma de aceite amarillo, $[\alpha]_{589} = -83,2^\circ$ ($c = 0,9\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 327,1 ($M+H^+$, 100).

e) (S)-7-amino-4-cloro-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 92 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector del ((S)-4-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate, $[\alpha]_{589} = -178,0^\circ$ ($c = 1,0\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 227,1 ($M+H^+$, 100).

- 25 f) N-((S)-4-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y N-((S)-4-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2

- 30 Se obtienen los compuestos epigrafiados con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (S)-7-amino-4-cloro-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico (ej. 1c).

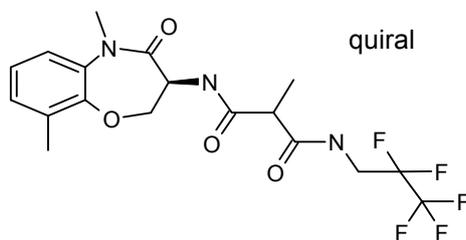
- 35 Se realiza la separación de los dos isómeros por cromatografía flash a través de gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de una mezcla de 100%:0% a 0%:100% de heptano y acetato de etilo. Se obtiene un 19% del rendimiento teórico del isómero eluido en primer lugar en forma de espuma incolora, $[\alpha]_{589} = -29,5^\circ$ ($c = 0,4\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 456,3 ($M+H^+$, 100) y un 7% del isómero eluido en segundo lugar en forma de espuma incolora, $[\alpha]_{589} = -53,6^\circ$ ($c = 0,2\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 456,4 ($M+H^+$, 100).

40 **Ejemplo 10a**

N-((S)-4,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y

Ejemplo 10b

- 45 N-((S)-4,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2



a) (S)-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 3-tert-butilo

- 50 Se tratan por goteo en atmósfera inerte y con exclusión de la humedad, a 0°C, durante 15 minutos una solución de 6,9 g (102 mmoles) de imidazol en 80 ml de diclorometano con una solución de 2,2 ml (30 mmoles) de cloruro de tionilo en 30 ml de diclorometano. Una vez finalizada la adición, se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 30 minutos. A continuación se añade por goteo a -78°C una solución de 5,0 g (17 mmoles) de (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propionato de bencilo en 20 ml de diclorometano. Pasada 1 hora a -78°C se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se continúa la agitación durante una noche. Para la purificación, se interrumpe la reacción añadiendo 150 ml de una solución de ácido cítrico (del 10%). Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se

disuelve el producto en bruto (5,5 g de un aceite incoloro) en 50 ml de acetato de etilo y se enfría a 0°C. A continuación se añade una solución acuosa (al 10%) de 9,0 g (29 mmoles) de metaperyodato sódico, se enfría a 0°C y se añaden 0,36 g (2 mmoles) de óxido de rutenio (IV) hidratado. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se separa la fase orgánica, se filtra a través de Dicalite y gel de sílice y finalmente se concentra a presión reducida. Se obtienen 4,0 g (66%) del (S)-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 3-tert-butilo en forma de sólido gris, $[\alpha]_{589} = -21,51^\circ$ (c = 1,0% en MeOH), EM m/e (%) = 356,0 (M-H⁺, 100).

b) (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-metil-6-nitro-fenoxi)-propionato de bencilo

En atmósfera inerte y con exclusión de la humedad se trata a 0°C una solución de 1,5 g (10 mmoles) de 2-metil-6-nitro-fenol [publicación patente alemana 3536192] en 30 ml de N,N-dimetilformamida en porciones con 0,42 g (18 mmoles) de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral). Una vez finalizada la adición, se continúa la agitación durante 1 hora a 0°C. Seguidamente se añaden 3,85 g (11 mmoles) de (S)-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 3-tert-butilo y se continúa la agitación a 0°C durante 3 horas, después a temperatura ambiente durante una noche. Para la purificación se evapora el disolvente a presión reducida, se trata el residuo con 100 ml de ácido clorhídrico (1 N) y después se extrae 3 veces con 150 ml de acetato de etilo. Se obtiene el producto en bruto (4,0 g) en forma de aceite de color marrón oscuro, que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de una mezcla de 100%:0% a 50%:50% de heptano y acetato de etilo. Se obtienen 1,4 g (33%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, $[\alpha]_{589} = -1,45^\circ$ (c = 1,0% en MeOH), EM m/e (%) = 431,4 (M+H⁺, 13).

c) ácido (S)-3-(2-amino-6-metil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 93 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5b) por hidrogenación del (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-metil-6-nitro-fenoxi)-propionato de bencilo, en forma de espuma ligeramente marrón, $[\alpha]_{589} = -7,63^\circ$ (c = 1,0% en MeOH), EM m/e (%) = 309,3 (M-H⁺, 100).

d) ((S)-4-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 73 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5c) por condensación intramolecular del ácido (S)-3-(2-amino-6-metil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico, en forma de sólido blanco, $[\alpha]_{589} = -137,82^\circ$ (c = 0,792% en MeOH), p.f. = 179°C, EM m/e (%) = 293,3 (M+H⁺, 100).

e) ((S)-4,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 28 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5d) por alquilación con yoduro de metilo del ((S)-4-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, en forma de aceite viscoso marrón, $[\alpha]_{589} = -83,36^\circ$ (c = 0,615% en MeOH), EM m/e (%) = 307,3 (M+H⁺, 65).

f) (S)-7-amino-4,9-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector de ((S)-4,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, en forma de aceite viscoso marrón, $[\alpha]_{589} = -148,44^\circ$ (c = 0,754% en MeOH), EM m/e (%) = 207,2 (M+H⁺, 100).

g) N-((S)-4,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y N-((S)-4,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2

Se obtienen los compuestos epigrafiados con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (S)-7-amino-4-cloro-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico[ej. 1c)].

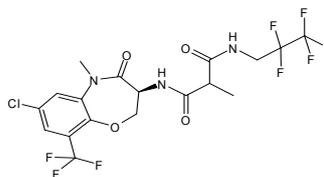
Se realiza la separación de los dos isómeros por cromatografía flash a través de gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de una mezcla de 100%:0% a 50%:50% de heptano y acetato de etilo. Se obtienen un rendimiento del 21% del isómero eluido en primer lugar, en forma de sólido blanco, $[\alpha]_{589} = -58,1^\circ$ (c = 0,269% en MeOH), p.f. = 107°C, EM m/e (%) = 496,1 (M+OAc⁻, 100) y un rendimiento del 9% del isómero eluido en segundo lugar, en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 438,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 11a

N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y

Ejemplo 11b

N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2



a) ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-cloro-2-nitro-6-trifluormetil-fenoxi)-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 54 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5a, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico y el 5-cloro-2-fluor-1-nitro-3-(trifluormetil)-benceno, EM m/e (%) = 446,0 (M+NH₄⁺, 100).

b) ácido (S)-3-(2-amino-4-cloro-6-trifluormetil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5b, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-cloro-2-nitro-6-trifluormetil-fenoxi)-propiónico, EM m/e (%) = 397,3 (M-H⁺, 100).

c) ((S)-2-cloro-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 62 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (S)-3-(2-amino-4-cloro-6-trifluormetil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonil-amino-propiónico, EM m/e (%) = 379,1 (M-H⁺, 100).

d) ((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 65 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5d, utilizando el ((S)-2-cloro-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 395,0 (M+H⁺, 100).

e) (S)-7-amino-2-cloro-9-metil-4-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 74% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 295,1 (M+H⁺, 100).

f) N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2

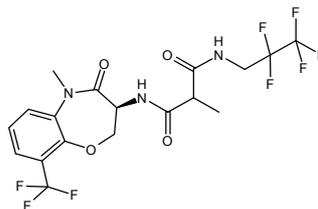
Se obtiene la N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en un rendimiento del 75% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (S)-7-amino-2-cloro-9-metil-4-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Se obtienen los epímeros por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo; epímero 1: EM m/e (%) = 523,8 (M-H⁺, 100); epímero 2: EM m/e (%) = 523,8 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 12a

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y

Ejemplo 12b

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2



a) 5-bromo-2-fluor-1-nitro-3-trifluorometil-benceno y 1-bromo-4-fluor-2-nitro-5-trifluorometil-benceno

Se añaden a 15°C 12,2 g (49 mmoles) del 5-bromo-2-fluorbenzotrifluoruro a una mezcla de 3,06 ml (73 mmoles) de ácido nítrico (99,5%) y 29,4 ml de ácido sulfúrico fumante. La temperatura sube hasta 30°C. Se agita vigorosamente la mezcla heterogénea durante 4 horas y después se vierte sobre una mezcla de agua/hielo. Se extrae el material orgánico con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1/10 se obtienen 9,70 g de una mezcla 2/1 de 5-bromo-2-fluor-1-nitro-3-trifluorometil-benceno y 1-bromo-4-fluor-2-nitro-5-trifluorometil-benceno. Se separa una pequeña muestra a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1/19. 5-bromo-2-fluor-1-nitro-3-trifluorometil-benceno, RMN-H1 (ppm, CDCl₃): 8,010-8,038 (m, 1H) y 8,368-8,390 (m, 1H); EM m/e (%) = 288,8 (79), 286,9 (78), 242,9 (19), 240,0 (22), 161,9 (100). 1-bromo-4-fluor-2-nitro-5-trifluorometil-benceno, RMN-H1 (ppm, CDCl₃), δ = 7,709-7,731 (m, 1H) y 8,008-8,024 (m, 1H); EM m/e (%) = 289 (48), 286,8 (50), 242,8 (27), 240,8 (30), 161,9 (100).

b) ácido (S)-3-(4-bromo-2-nitro-6-trifluorometil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 64 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5a, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico y el 5-bromo-2-fluor-1-nitro-3-(trifluorometil)-benceno (mezcla 2/1 con 1-bromo-2-fluor-1-nitro-3-(trifluorometil)-benceno), EM m/e (%) = 490,1 y 492,2 (M+NH₄⁺, 100).

c) ácido (S)-3-(2-amino-6-trifluorometil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5b, utilizando el ácido (S)-3-(4-bromo-2-nitro-6-trifluorometil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonil-amino-propiónico, EM m/e (%) = 365,1 (M+H⁺, 100).

d) ((S)-8-oxo-4-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 62 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (S)-3-(2-amino-6-trifluorometil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico, EM m/e (%) = 347,4 (M+H⁺, 56), 291,0 (100), 247,1 (32).

e) ((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 79 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5d, utilizando el ((S)-8-oxo-4-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 721,5 (2M+H⁺, 100).

f) (S)-7-amino-9-metil-4-trifluorometil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

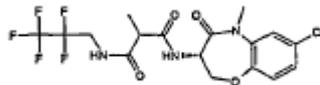
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 73 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 261,1 (M+H⁺, 100).

g) 2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y 2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2

Se obtiene la 2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en un rendimiento del 77% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (S)-7-amino-9-metil-4-trifluorometil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Se obtienen los epímeros por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo; epímero 1: EM m/e (%) = 492,1 (M+H⁺, 100); epímero 2: EM m/e (%) = 492,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 13

N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida



5

a) ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-cloro-2-nitro-fenoxi)-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 38 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5a, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico y el 5-cloro-2-fluornitrobenzeno, EM m/e (%) = 359,1 (M-H⁺, 100).

10

b) ácido (S)-3-(2-amino-4-cloro-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5b, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-cloro-2-nitro-fenoxi)-propiónico, EM m/e (%) = 331,1 (M+H⁺, 100).

15

c) ((S)-2-cloro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 15 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (S)-3-(2-amino-4-cloro-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico, EM m/e = 311,0 (M-H⁺).

20

d) ((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 32 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5d, utilizando ((S)-2-cloro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 327,1 (M+H⁺, 100).

25

e) (S)-7-amino-2-cloro-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 86% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando ((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 227,0 (M+H⁺, 100).

30

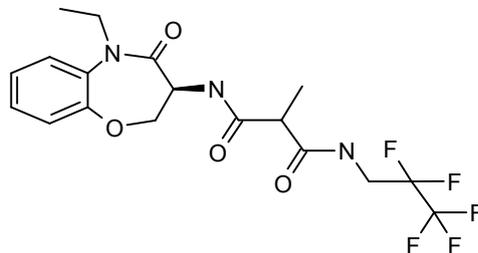
f) N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 84 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico y la (S)-7-amino-2-cloro-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 458,0 (M+H⁺, 100).

35

Ejemplo 14

N-((S)-9-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida



40

a) ((S)-9-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

De manera similar a la descrita en el ejemplo 5d) por alquilación con yodoetano del (S)-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo [Chem. Pharm. Bull. 34(3), 1128-47, 1986] se obtiene (en un 87% del rendimiento teórico) el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, p.f. = 112°C, EM m/e (%) = 307,1 (M+H⁺, 93).

45

b) (S)-7-amino-9-etil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 36% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector del ((S)-9-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, en forma de sólido blanco, p.f. = 97°C, EM m/e (%) = 207,3 (M+H⁺, 72).

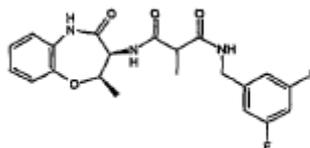
- 5 c) N-((S)-9-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 74% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (S)-7-amino-9-etil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ej. 1c)], p.f. = 152°C, EM m/e (%) = 438,3 (M+H⁺, 100).

10

Ejemplo 15

N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida



- 15 a) ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-nitro-fenoxi)-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 73 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5a, utilizando la N-tert-butoxicarbonil-L-treonina y el 1-fluor-2-nitrobenceno, EM m/e (%) = 339,3 (M-H⁺, 100).

- 20 b) ácido (2S,3R)-3-(2-amino-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 58 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5b, utilizando el ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-nitro-fenoxi)-butírico, EM m/e (%) = 311 (M+H⁺, 81), 255 (100), 211 (71).

- 25 c) ((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 32 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2S,3R)-3-(2-amino-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico, EM m/e (%) = 293,1 (M+H⁺, 26), 236,9 (100), 192,8 (90).

- 30 d) (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 20% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 193,3 (M+H⁺, 100).

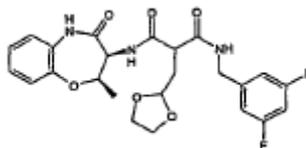
- 35 e) N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 83 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 418,3 (M+H⁺, 100).

40

Ejemplo 16

N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida



45

- a) 2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonato de monometilo

A una solución de 1,03 g (18 mmoles) de hidróxido potásico en 15 ml de metanol se le añaden 4,00 g (18 mmoles) del (1,3-dioxolan-2-ilmetil)propanodioato de dimetilo. Después de agitar durante una noche a 85°C se quita el disolvente por destilación. Se extrae el residuo con agua/acetato de etilo. Después se acidifica la fase acuosa con ácido

clorhídrico concentrado. Por extracción con acetato de etilo se obtienen 2,11 g (56%) del 2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonato de monometilo en forma de aceite ligeramente amarillo, RMN-H1 (ppm, CDCl₃) δ = 2,38-2,42 (m, 2H), 3,65 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,79-3,97 (m, 4 H), 5,03 (t, 1H, J = 3,6 Hz).

5 b) N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonamato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 64 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1b, utilizando el 2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonato de monometilo y la 3,5-difluorobencilamina, RMN-H1 (ppm, CDCl₃) δ = 2,37-2,41 (m, 2H), 3,51 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,84-3,95 (m, 4H), 4,42-4,47 (m, 2H), 4,97 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 6,67-6,83 (m, 3H).

10

c) ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonámico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 90 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1c, utilizando el N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonamato de metilo, NMR (ppm, DMSO-d₆) δ = 2,05-2,08 (m, 2H), 3,43 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 3,73-3,90 (m, 4H), 4,27-4,36 (m, 2H), 4,79 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 6,98-7,12 (m, 3H), 8,75 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 12,71 (s, ancha, 1H).

15

d) N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida

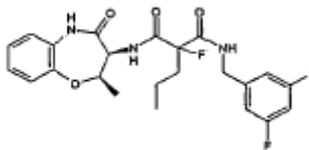
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 60 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 490,5 (M+H⁺, 100).

20

Ejemplo 17

N-(3,5-difluor-bencil)-2-fluor-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-propil-malonamida

25



a) 2-fluor-2-propil-malonato de monoetilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 64 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1a, utilizando fluorpropil-propanodioato de dietilo, RMN-H1 (ppm, CDCl₃) δ = 0,98 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,34 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,46-1,51 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 2H), 4,33 (q, 2H, J = 7,1 Hz).

30

b) 2-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-2-fluor-pentanoato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 49 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1b, utilizando el 2-fluor-2-propil-malonato de monoetilo y la 3,5-difluorobencilamina, RMN-H1 (ppm, CDCl₃) δ = 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,32 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,34-1,53 (m, 2H), 4,25-4,34 (m, 2H), 4,38-4,58 (m, 2H), 6,69-6,85 (m, 4H).

35

c) ácido 2-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-2-fluor-pentanoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 70 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1c, utilizando el 2-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-2-fluor-pentanoato de etilo, RMN-H1 (ppm, DMSO-d₆) δ = 0,89 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,90-2,10 (m, 2H), 4,24-4,40 (m, 2H), 6,91-6,96 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 9,02 (t, ancha, 1H), 13,79 (s, ancha, 1H).

40

d) N-(3,5-difluor-bencil)-2-fluor-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-propil-malonamida

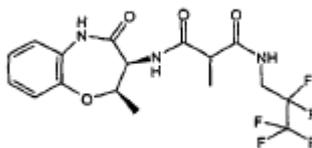
45

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 66 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-2-fluor-pentanoico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 464,2 (M+H⁺, 100).

50

Ejemplo 18

2-metil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

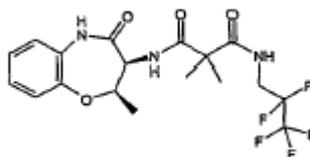


Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 82 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 424,3 (M+H⁺, 100).

5

Ejemplo 19

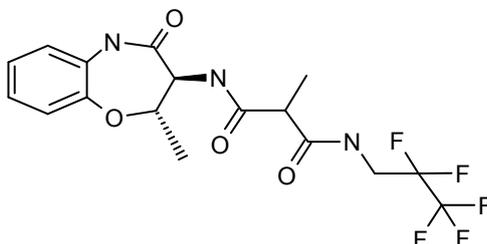
2,2-dimetil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 60 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 238,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 20

- 15 2-metil-N-((6S,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

a) (6S,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

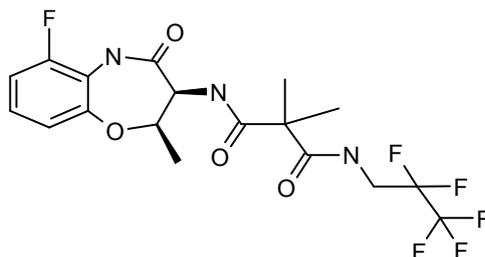
- 20 De modo similar a la secuencia de reacciones para la síntesis de la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona del ejemplo 15, se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la L-(+)-alo-treonina en lugar de L-treonina, EM m/e (%) = 193,4 (M+H⁺, 100).

b) 2-metil-N-((6S,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6S,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ej. 1c)], EM m/e (%) = 424,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 21

- 30 N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(3-fluor-2-nitro-fenoxi)-butírico

De modo similar al descrito en el ejemplo 5a), por reacción del ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-butírico y el 2,6-difluor-nitrobenzeno se obtiene (en un 78% del rendimiento teórico) el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM m/e (%) = 357,3 (M-H⁺, 100).

b) ácido (2S,3R)-3-(2-amino-3-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 91% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5b) por hidrogenación del ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(3-fluor-2-nitro-fenoxi)-butírico, en forma de sólido ligeramente marrón, p.f. = 158-160°C, EM m/e (%) = 327,4 (M-H⁺, 100).

c) ((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 54 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5c) por condensación intramolecular del ácido (2S,3R)-3-(2-amino-3-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM m/e (%) = 311,1 (M+H⁺, 12).

d) (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

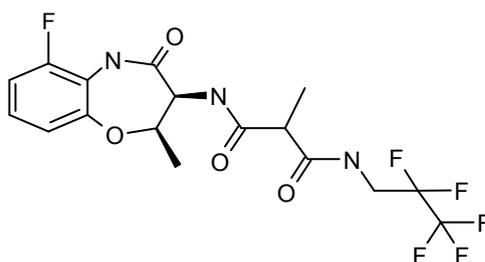
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector del ((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM m/e (%) = 211,1 (M+H⁺, 100).

e) N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ej. 4a)], EM m/e (%) = 456,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 22

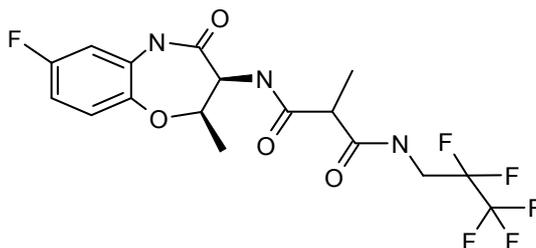
N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 76% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 1c)], EM m/e (%) = 442,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 23

N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-butírico

De modo similar al descrito en el ejemplo 5a), por reacción del ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-butírico y el 2,5-difluor-nitrobenzoceno se obtiene (en un 72% del rendimiento teórico) el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM m/e (%) = 357,1 (M-H⁺, 100).

b) ácido (2S,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5b) por hidrogenación del ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-butírico, en forma de espuma marrón, EM m/e (%) = 329,1 (M+H⁺, 100).

c) ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 36 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5c) por condensación intramolecular del ácido (2S,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico, en forma de sólido ligeramente amarillo, p.f. = 141-148°C, [α]₅₈₉ = -180,47° (c = 0,483% en MeOH), EM m/e (%) = 311 (M+H⁺, 38).

d) (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

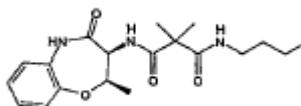
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 64% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector del ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, en forma de sólido ligeramente marrón, p.f. = 173-177°C, EM m/e (%) = 210,9 (M+H⁺, 100).

e) N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 1c)], en forma de sólido blanco mate, p.f. = 215-216°C, EM m/e (%) = 442,3 (M+H⁺, 14).

Ejemplo 24

N-butil-2,2-dimetil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida



a) ácido N-butil-2,2-dimetil-malonámico

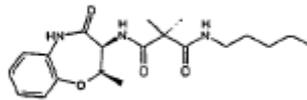
Se agitan a temperatura ambiente durante 18 horas 1,72 g (10 mmoles) de la 2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxano-4,6-diona y 1,02 ml de butilamina en 7 ml de N,N-diisopropil-etilamina. Se decanta el exceso de la N,N-diisopropil-etilamina y se extrae el residuo con ácido clorhídrico acuoso 1N/acetato de etilo. Se lava la fase acetato de etilo con ácido clorhídrico acuoso 1N, salmuera y se seca con sulfato sódico. Por evaporación del disolvente y recristalización en diclorometano/heptano se obtiene (60%) el ácido N-butil-2,2-dimetil-malonámico en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 188,4 (M+H⁺, 100).

b) N-butil-2,2-dimetil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 83 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b), utilizando el ácido N-butil-2,2-dimetil-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 362,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 25

2,2-dimetil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-pentil-malonamida



a) ácido 2,2-dimetil-N-pentil-malonámico

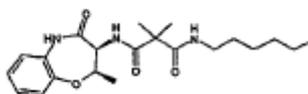
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 60 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 24a, utilizando la 2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxano-4,6-diona y la pentilamina, EM m/e (%) = 202,3 (M+H⁺, 100).

b) 2,2-dimetil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-pentil-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 89 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-pentil-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 376,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 26

N-hexil-2,2-dimetil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida



15 a) ácido N-hexil-2,2-dimetil-malonámico

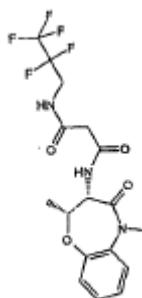
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 59 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 24a, utilizando la 2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxano-4,6-diona y la hexilamina, EM m/e (%) = 216,3 (M+H⁺, 100).

20 b) N-hexil-2,2-dimetil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 86 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-hexil-2,2-dimetil-malonámico y (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 390,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 27

25 N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



30 a) ((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5d, utilizando el ((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 307,2 (M+H⁺, 100).

35 b) (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

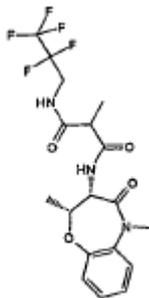
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 52 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 207,0 (M+H⁺, 100).

c) N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 89 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 424,3 (M+H⁺, 100).

5 **Ejemplo 28**

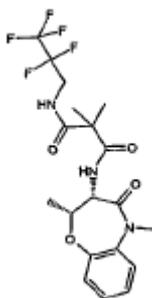
N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 79 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 436,1 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 29:

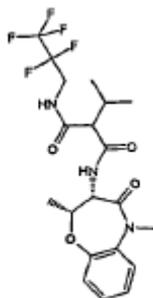
- 15 N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 97 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 452,0 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 30

- 25 N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-isopropil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) 3-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butirato de etilo

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1b, utilizando 1-metiletil-propanodioato de monoetilo y la 2,2,3,3,3-pentafluorpropil-amina, EM m/e (%) = 306,3 (M+H⁺, 100).

b) ácido 3-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1c, utilizando el 3-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butirato de etilo, EM m/e (%) = 276,0 (M-H⁺, 100).

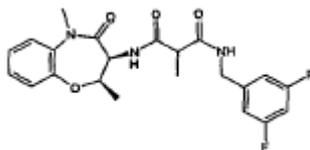
- 5 c) N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-isopropil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 3-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 466,3 (M+H⁺, 100).

10

Ejemplo 31

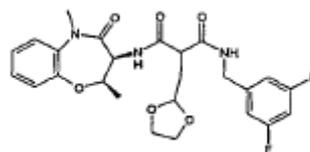
N-(3,5-difluor-bencil)-N'-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-malonamida



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 59 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 432,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 32

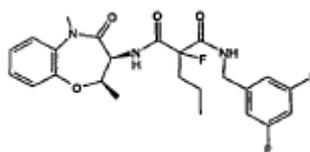
- 20 N-(3,5-difluor-bencil)-N'-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 42 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 504,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 33

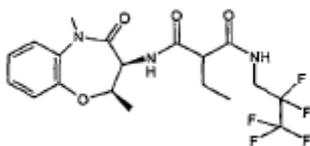
N-(3,5-difluor-bencil)-N'-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-fluor-2-propil-malonamida



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 71 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-2-fluor-pentanoico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 478,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 34

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-etil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



- 40 a) 2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butirato de etilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1b, utilizando etilpropanodioato de monoetilo y la 2,2,3,3,3-pentafluorpropil-amina, EM m/e (%) = 292,0 (M+H⁺, 100).

b) ácido 2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butírico

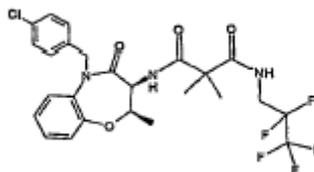
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1c, utilizando el 2-(3,5-difluor-bencilcarbamoyl)-2-fluor-pentanoato de etilo, EM m/e (%) = 261,9 (M-H⁺, 100).

5 c) N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-etil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 99 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoyl)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 452,3 (M+H⁺, 100).

10 **Ejemplo 35**

N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



15 a) [(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo

Se añade a 0°C durante un período de 20 minutos una solución de 0,10 g (342 mmoles) del ((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en 1 ml de dimetilformamida a una suspensión de 0,015 g (342 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 2 ml de dimetilformamida. Pasados 30 minutos se añaden 0,056 g (342 mmoles) cloruro de 4-clorobencilo y se continúa la agitación a 0°C durante 3 horas. Por extracción con agua/acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano se obtienen 0,12 g (84%) del [(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 417,2 (M+H⁺, 69), 361,2 (100), 317,1 (91).

25 b) (6R,7S)-7-amino-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

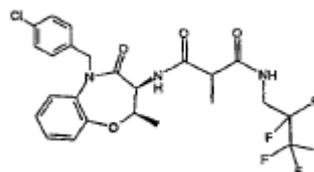
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 91% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el [(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 317,1 (M+H⁺, 100).

30 c) N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 85 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 562,3 (M+H⁺, 100).

35 **Ejemplo 36**

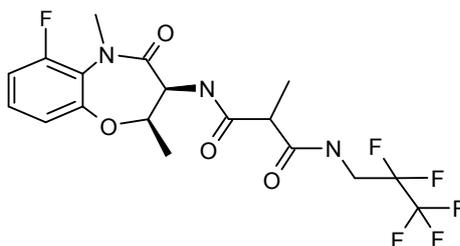
N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 87 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 548,3 (M+H⁺, 100).

45 **Ejemplo 37**

N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) ((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5d) por alquilación con yoduro de metilo del ((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo [ejemplo 21 c)], en forma de sólido ligeramente marrón, p.f. = 130-138°C, $[\alpha]_{589} = -121,8^\circ$ (c = 0,827% en MeOH), EM m/e (%) = 325,4 (M+H⁺, 62).

b) (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

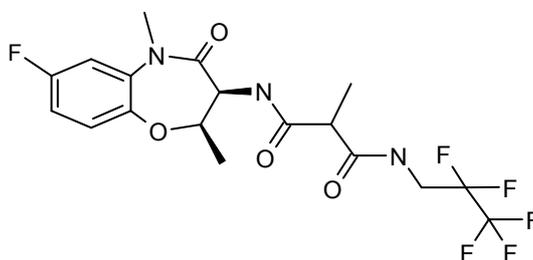
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector del ((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, en forma de sólido blanco mate, p.f. = 185-188°C, $[\alpha]_{589} = -141,9^\circ$ (c = 0,692% en MeOH), EM m/e (%) = 225,1 (M+H⁺, 100).

c) N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida (RO4922693)

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 86% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 1c)], p.f. = 126-134°C, $[\alpha]_{589} = -91,73^\circ$ (c = 0,964% en MeOH), EM m/e (%) = 456,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 38

N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) ((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 83% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5d) por alquilación con yoduro de metilo del ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo [ejemplo 23 c)] en forma de sólido ligeramente amarillo, p.f. = 129-133°C, $[\alpha]_{589} = -210,45^\circ$ (c = 0,790% en MeOH), EM m/e (%) = 325 (M+H⁺, 79).

b) (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

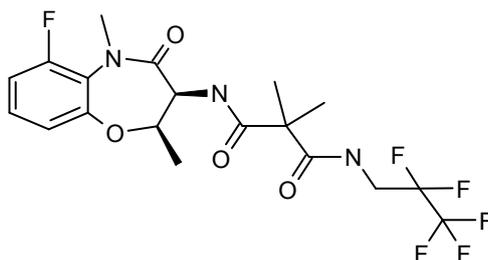
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 99% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector del ((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, en forma de aceite de color marrón oscuro, EM m/e (%) = 225,4 (M+H⁺, 100).

c) N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 89% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 1c)] en forma de espuma ligeramente marrón, p.f. = 126-134°C, $[\alpha]_{589} = -148,18^\circ$ (c = 0,803% en MeOH), EM m/e (%) = 456,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 39

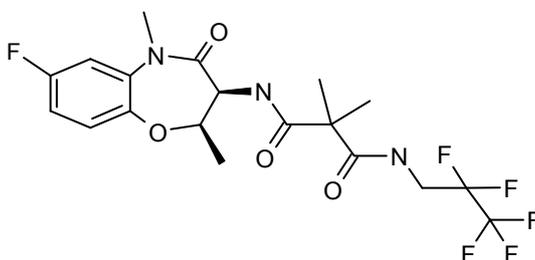
N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona [ejemplo 37 b)] con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 4a)], $[\alpha]_{589} = -79,75^\circ$ (c = 1,036% en MeOH), EM m/e (%) = 470,3 (M+H⁺, 29).

Ejemplo 40

N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

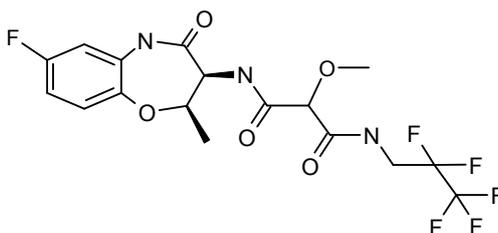


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 74% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona [ejemplo 38 b)] con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 4a)]; $[\alpha]_{589} = -151,23^\circ$ (c = 0,969% en MeOH), EM m/e (%) = 470,1 (M+H⁺, 66).

15

Ejemplo 41

N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metoxi-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



20 a) ácido 2-metoxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico
Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos comparables con arreglo a los procedimientos descritos para el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico (véase ejemplo 1), utilizando el 2-metoxi-malonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en el paso a), EM m/e (%) = 266,0 (M+H⁺, 69).

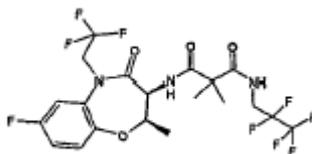
25 b) N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metoxi-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 86% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona [ejemplo 23] con el ácido 2-metoxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico, en forma de sólido blanco mate, $[\alpha]_{589} = -172,79^\circ$ (c = 0,795% en MeOH), EM m/e (%) = 458,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 42

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

35



a) [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo

5 A una solución de 0,50 g (1,61 mmoles) del ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en 5 ml de dimetilformamida se le añaden a temperatura ambiente 0,57 g (2,42 mmoles) del triflato de 2,2,2-trifluoretilo y 0,80 g (2,43 mmoles) de carbonato de cesio. Se continúa la agitación durante 5 horas. Por extracción con acetato de etilo/agua y cromatografía a través de gel de sílice con heptano y después con una mezcla 2:8 de acetato de etilo/heptano se obtienen 0,55 g (87%) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 415,3 (M+Na⁺, 100), 393,2 (M+H⁺, 8), 293,1 (43).

b) (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

15 A una solución de 0,50 g (1,27 mmoles) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo en 5 ml de tetrahidrofurano se le añaden 1,89 g de ácido ortofosfórico. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Por extracción con acetato de etilo/agua y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 98/2 se obtienen 0,31 g (83%) de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 293,1 (M+H⁺, 100).

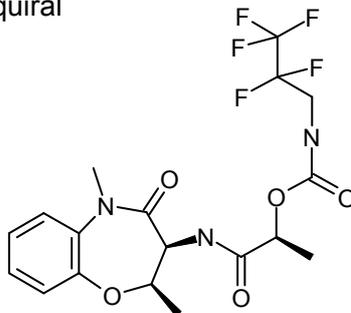
20 c) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 91 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 538,3 (M+H⁺, 100).

25 **Ejemplo 43**

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

quiral



30 a) (S)-N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida

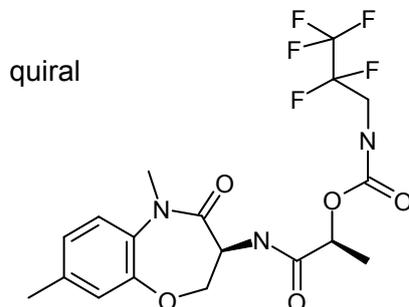
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 78% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona (ejemplo 27b) con el ácido L-(+)-láctico, en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 279 (M+H⁺, 100).

35 b) (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

40 En atmósfera inerte y con exclusión de la humedad se trata a temperatura ambiente una solución de 95 mg (0,34 mmoles) de la (S)-N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida en 1 ml de tolueno con 0,57 ml (0,41 mmoles) de trietilamina y 70,9 mg (0,34 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante el fin de semana se añaden 0,374 ml (0,34 mmoles) de la 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina y se continúa la agitación durante una noche. Se elimina el disolvente por destilación y se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de una mezcla de 1:3 a 3:1 de acetato de etilo y heptano. Se obtienen 28 mg (un 18% del rendimiento teórico) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM m/e (%) = 454,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 44

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo



5

a) (S)-N-((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (S)-7-amino-3,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona [ejemplo 7e)] con el ácido L-(+)-láctico, EM m/e (%) = 279,3 (M+H⁺, 98); el producto en bruto se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

10

b) (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

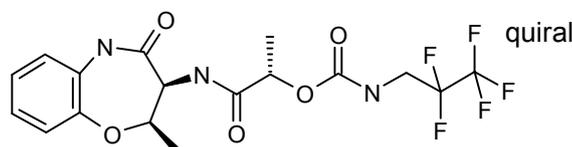
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 6% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 43 d) por el tratamiento sucesivo de la (S)-N-((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida con cloroformiato de 4-nitrofenilo y 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina, sólido blanco, EM m/e (%) = 452,5 (M-H⁺, 90).

15

Ejemplo 45

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

20



a) (S)-2-hidroxi-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-propionamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona (ejemplo 15 d) con ácido L-(+)-láctico, en forma de sólido ligeramente marrón, EM m/e (%) = 265,0 (M+H⁺, 100).

25

b) carbonato de (S)-1-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo y 4-nitro-fenilo

Se trata una mezcla de 290 mg (1,1 mmoles) de la (S)-2-hidroxi-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-propionamida y 0,177 ml (2,19 mmoles) de piridina en 10 ml de diclorometano con 274 mg (1,32 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente por destilación y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente ascendente de acetato de etilo en heptano, de este modo se obtienen 220 mg (un 47% del rendimiento teórico) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 430,3 (M+H⁺, 100).

35

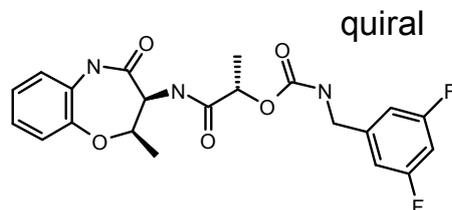
c) (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 60 mg (0,14 mmoles) de carbonato de (S)-1-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo y 4-nitro-fenilo y 0,304 ml (2,8 mmoles) de 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina. Se purifica la mezcla por cromatografía flash a través de gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente ascendente de acetato de etilo en heptano, de este modo se obtienen 60 mg (un 98% del rendimiento teórico) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 440,3 (M+H⁺, 100).

45

Ejemplo 46

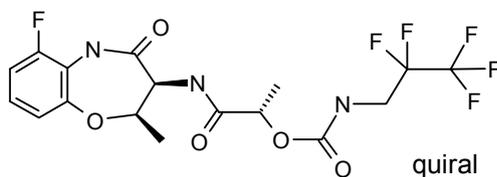
(3,5-difluor-bencil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoi)-etilo



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 87% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 45 c) por reacción del carbonato de (S)-1-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoi)-etilo y 4-nitro-fenilo con la 3,5-difluorobencilamina en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 434,4 (M+H⁺, 95).

10 **Ejemplo 47**

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoi)-etilo



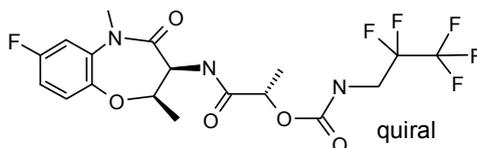
- 15 a) (S)-N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 92% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona [ejemplo 21 d)] con ácido L-(+)-láctico en forma de sólido blanco mate, p.f. = 221-225°C, EM m/e (%) = 283,0 (M+H⁺, 100).

- 20 b) carbonato de (S)-1-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoi)-etilo y 4-nitro-fenilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 85% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 45 b) por reacción de la (S)-N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida con cloroformiato de 4-nitrofenilo, en forma de sólido blanco, p.f. = 140-145°C, EM m/e (%) = 448,1 (M+H⁺, 83).

- 30 c) (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoi)-etilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 89% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 45 c) por reacción del carbonato de (S)-1-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoi)-etilo y 4-nitro-fenilo con 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina en forma de espuma blanca, EM m/e (%) = 458,3(M+H⁺, 100).

Ejemplo 48

- 35 (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoi)-etilo



- 40 a) (S)-N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 99% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona [ejemplo 38 b)] con ácido L-(+)-láctico, en forma de aceite ligeramente marrón, EM m/e (%) = 297,1 (M+H⁺, 36).

b) carbonato de (S)-1-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo y 4-nitro-fenilo

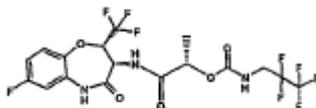
- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 81% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 45 b) por reacción de la (S)-N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida con clorofornato de 4-nitrofenilo, en forma de aceite ligeramente marrón, EM m/e (%) = 462,3 (M+H⁺, 89).

c) (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbarnato de (S)-1-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 84% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 45 c) por reacción del carbonato de (S)-1-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo y 4-nitro-fenilo con 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina, en forma de sólido ligeramente amarillo, p.f. = 148-150°C, [α]_D²⁰ = -165,41° (c = 0,98% en MeOH), EM m/e (%) = 472,1 (M+H⁺, 100).

15 **Ejemplo 49**

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbarnato de (S)-1-((6S,7S)-2-fluor-8-oxo-6-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo



a) ácido (2S,3S y 2R,3R)-2-dibencilamino-4,4,4-trifluor-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-butírico racémico

- 20 A 15,4 g (43,6 mmoles) de la DL-4,4,4-trifluor-N,N-bis(fenilmetil)-treonina en 60 ml de dimetilformamida se les añaden a 0°C en porciones 4,03 g (92,4 mmoles) de hidruro sódico (del 55%). Se agita la suspensión durante 2 horas y luego se le añaden 10,5 ml (95,9 mmoles) del 2,5-difluor-nitrobenzono. Después de agitar durante una noche a 0°C se vierte la mezcla sobre agua/hielo. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1:1 (y añadiendo un 30% de metanol después de las primeras cinco fracciones de 250 ml) se obtienen 11,7 g (55%) del ácido (2S,3S y 2R,3R)-2-dibencilamino-4,4,4-trifluor-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-butírico racémico, en forma de aceite amarillo, EM m/e (%) = 491,1 (M-H⁺, 100).

b) ácido (2S,3S y 2R,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4,4,4-trifluor-butírico racémico

- 30 Se hidrogenan 5,00 g (10,2 mmoles) del ácido (2S,3S y 2R,3R)-2-dibencilamino-4,4,4-trifluor-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-butírico racémico en 300 ml de metanol con 1,19 g de níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 4,19 g (89%) del ácido (2S,3S y 2R,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4,4,4-trifluor-butírico racémico, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM m/e (%) = 461,2 (M-H⁺, 100).

c) (6S,7S y 6R,7R)-7-dibencilamino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2S,3S y 2R,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4,4,4-trifluor-butírico racémico, EM m/e (%) = 445,2 (M+H⁺, 100).

d) (-)-(6S,7S)-7-dibencilamino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona (RO4963779) y (+)-(6R,7R)-7-dibencilamino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

- 40 Se separa el ácido (2S,3S y 2R,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4,4,4-trifluor-butírico racémico por cromatografía HPLC quiral con una columna Chiralpak AD, empleando como eluyente una mezcla 1/9 de acetato de etilo/ heptano, de este modo se obtienen los compuestos epigrafiados.

e) (6S,7S)-7-amino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (-)-(6S,7S)-7-dibencilamino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd/C (10%), EM m/e (%) = 265,2 (M+H⁺, 100).

f) (S)-N-((6S,7S)-2-fluor-8-oxo-6-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida

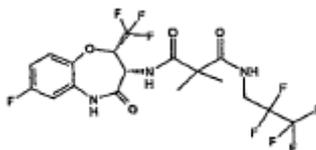
- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 89% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6S,7S)-7-amino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con ácido L-(+)-láctico, en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 337,2 (M+H⁺, 100).

g) (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbarnato de (S)-1-((6S,7S)-2-fluor-8-oxo-6-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar por analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 43d, por tratamiento de la (S)-N-((6S,7S)-2-fluor-8-oxo-6-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida con cloroformiato de 4-nitrofenilo, aislamiento del carbonato resultante por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo y por tratamiento con 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina, sólido blanco, EM m/e (%) = 512,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 50

N-((6S,7S y 6R,7R)-2-fluor-8-oxo-6-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida racémica



10

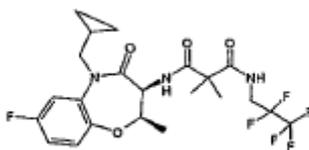
Se obtiene la (6S,7S y 6R,7R)-7-amino-2-fluor-6-trifluorometil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 49e por hidrogenación de la (6S,7S y 6R,7R)-7-dibencilamino-2-fluor-6-trifluorometil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica en metanol con Pd al 10 % sobre C. Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6S,7S y 6R,7R)-7-amino-2-fluor-6-trifluorometil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica, EM m/e (%) = 508,2 (M-H⁺, 100).

15

Ejemplo 51

N-((6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

20



a) ((6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 88% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 42a a partir del ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo y del (bromometil)-ciclopropano; aceite incoloro, EM m/e (%) = 365,1 (M+H⁺, 21), 309,5 (34), 265,2 (100).

25

b) (6R,7S)-7-amino-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 13% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 42b a partir del ((6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 265,3 (M+H⁺, 100).

30

c) N-((6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

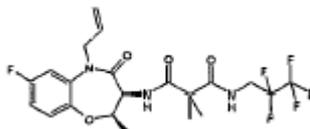
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 87 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 510,5 (M+H⁺, 100).

35

Ejemplo 52

N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

40



5 a) [(6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo
 A una suspensión de 0,28 g (6,44 mmoles) de hidruro sódico en 40 ml de dimetilformamida se le añaden a 0°C 2,0 g (6,44 mmoles) de [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo en 20 ml de dimetilformamida. Después de 30 minutos se añaden 0,55 ml (6,44 mmoles) de bromuro de alilo. Se continúa la agitación durante 3 horas. Por extracción con acetato de etilo/agua y cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano y después acetato de etilo/heptano 1:1 se obtienen 2,24 g (99%) del [(6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 351,2 (M+H⁺, 80), 295,3 (100), 251,1 (82).

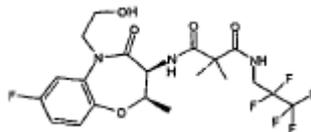
10 b) [(6R,7S)-9-alil-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo (100 %) (materia prima) con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 42b a partir del [(6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 251,2 (M+H⁺, 100).

15 c) N-[(6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 63 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la [(6R,7S)-9-alil-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 496,4 (M+H⁺, 100).

20

Ejemplo 53

N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



25 a) [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo
 Se trata con ozono a -75°C durante 20 minutos una solución de 2,20 g (6,28 mmoles) del [(6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo en 120 ml de diclorometano. Se añade sulfuro de metilo, 2,27 g (30,6 mmoles), y se agita la solución a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se quita el disolvente por destilación con vacío y se extrae el residuo con acetato de etilo/agua, obteniéndose 2,05 g de [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo en bruto, EM m/e (%) = 353,2 (M+H⁺, 11), 297,3 (60), 253,2 (100).

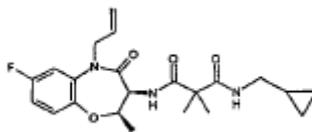
35 b) [(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo
 Se reducen 0,10 g (0,28 mmoles) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo en 4 ml de tetrahidrofurano con 0,02 g (0,34 mmoles) de borhidruro sódico. Por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 8:2 se obtienen 0,06 g (56%) del [(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 377,3 (M+Na⁺, 86), 355,2 (M+H⁺, 14), 255,3 (100).

45 c) [(6R,7S)-7-amino-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 50% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 42b, a partir del [(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 255,3 (M+H⁺, 100).

50 d) N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 49 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la [(6R,7S)-7-amino-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 517,3 (M+NH₄⁺, 100), 500,2 (M+H⁺, 63).

Ejemplo 54

55 N-[(6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-N'-ciclopropilmetil-2,2-dimetil-malonamida



a) N-((6R,7S)-9-allyl-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-malonamato de etilo

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 78 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el 2,2-dimetilmalonato de monoetilo y (6R,7S)-9-allyl-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 491,2 (M-H⁺, 100).

b) ácido N-((6R,7S)-9-allyl-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-malonámico

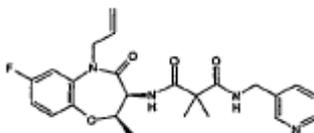
- 10 Se tratan a temperatura ambiente durante 5 horas 0,72 g (1,84 mmoles) del N-((6R,7S)-9-allyl-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-malonamato de etilo en 10 ml de tetrahidrofurano con 0,08 g (1,84 mmoles) hidróxido de litio monohidratado en 3 ml de agua. Se elimina el tetrahidrofurano por destilación y se extrae la fase acuosa con éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con 1,84 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrae con acetato de etilo, obteniéndose 482 mg (72%) del ácido N-((6R,7S)-9-allyl-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-malonámico, en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 365,0 (M+H⁺, 100).

c) N-((6R,7S)-9-allyl-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-ciclopropilmetil-2,2-dimetil-malonamida

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-((6R,7S)-9-allyl-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-malonámico y la ciclopropanometilamina, EM m/e (%) = 416,6 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 55

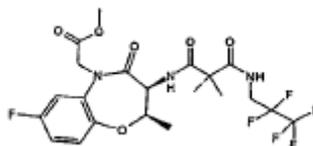
- 25 N-((6R,7S)-9-allyl-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-piridin-3-ilmetil-malonamida



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 66% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-((6R,7S)-9-allyl-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-malonámico y la 3-(aminometil)piridina, EM m/e (%) = 455,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 56

{(6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoyl)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il}-acetato de metilo



- 35 a) ((6R,7S)-7-tert-butoxicarbonilamino-2-fluor-6-metil-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-acetato de metilo

- 40 Se agitan durante una noche 0,30 g (0,97 mmoles) del ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en 8 ml de dimetilformamida con 0,14 ml (1,45 mmoles) de bromoacetato de metilo y 0,48 g (1,45 mmoles) carbonato de cesio. Por extracción con agua/acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1:4 se obtienen 0,37 g (rendimiento cuantitativo) del ((6R,7S)-7-tert-butoxicarbonilamino-2-fluor-6-metil-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-acetato de metilo, EM m/e (%) = 383,1 (M+H⁺, 14), 327,3 (24), 283,4 (199).

- 45 b) ((6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-acetato de metilo

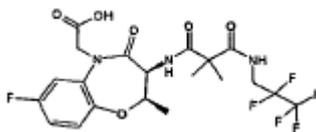
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((6R,7S)-7-tert-butoxicarbonilamino-2-fluor-6-metil-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-acetato de metilo, EM m/e (%) = 283,2 (M+H⁺, 100).

c) {{(6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il}-acetato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 92% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y el ((6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-acetato de metilo, EM m/e (%) = 528,2 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 57

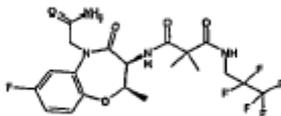
ácido {{(6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il}-acético



Se agitan durante 3 horas 0,10 g (0,19 mmoles) del {{(6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il}-acetato de metilo en 4 ml de tetrahydrofurano con 0,005 g (0,21 mmoles) de hidróxido de litio en 1 ml de agua y 0,15 ml de metanol. Se añade ácido clorhídrico acuoso 1N (2 ml). Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 8:2 se obtienen 0,08 g (78%) del ácido {{(6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il}-acético, EM m/e (%) = 514,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 58

N-((6R,7S)-9-carbamoilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) ((6R,7S)-9-carbamoilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

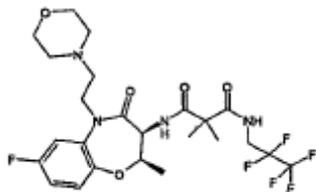
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 59 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 56a, utilizando el ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo y la 2-bromoacetamida EM m/e (%) = 368,1 (M+H⁺, 26), 312,2 (48), 268 (100).

b) N-((6R,7S)-9-carbamoilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se desprotege el ((6R,7S)-9-carbamoilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo con arreglo al procedimiento del ejemplo 42b. Se hace reaccionar la 2-((6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-acetamida resultante con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2b, obteniéndose la N-((6R,7S)-9-carbamoilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, EM m/e (%) = 511,3 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 59

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo

Se hacen reaccionar a temperatura ambiente 0,10 mg (0,28 mmoles) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo en 4 ml de metanol con 0,036 ml (0,40 mmoles) morfolina, 0,07 ml de ácido acético y 0,03 g de cianoborhidruro sódico. Por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1:1 se obtienen 0,09 g (73%) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-

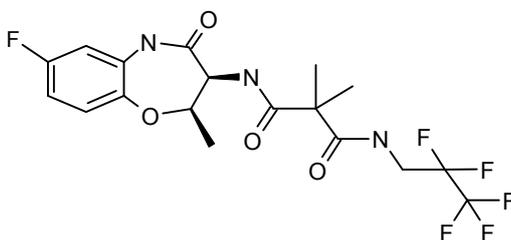
8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 424,3 (M+H⁺, 100).

b) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se desprotege el [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo con arreglo al procedimiento del ejemplo 42b. Se hace reaccionar la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona resultante con ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2b, obteniéndose la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, EM m/e (%) = 569,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 60

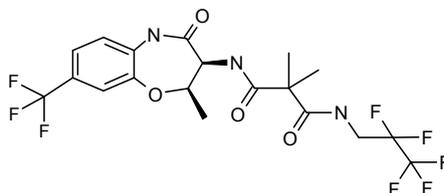
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona [ejemplo 23] con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico (ejemplo 4a), en forma de sólido blanco mate, EM m/e (%) = 456,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 61

2,2-dimetil-N-[(6R,7S)-6-metil-8-oxo-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-nitro-4-trifluorometil-fenoxi)-butírico

De modo similar al descrito en el ejemplo 5a), por reacción del ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-butírico y 1-fluor-2-nitro-4-trifluorometil-benceno se obtiene con rendimiento cuantitativo el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM m/e (%) = 426,4 (M+NH₄⁺, 85).

b) ácido (2S,3R)-3-(2-amino-4-trifluorometil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 88% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5b) por hidrogenación del ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-nitro-4-trifluorometil-fenoxi)-butírico, en forma de sólido ligeramente marrón, EM m/e (%) = 379,1 (M+H⁺, 64).

c) [(6R,7S)-6-metil-8-oxo-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5c) por condensación intramolecular del ácido (2S,3R)-3-(2-amino-4-trifluorometil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico, en forma de sólido blanco mate, EM m/e (%) = 361,4 (M+H⁺, 39).

d) (6R,7S)-7-amino-6-metil-3-trifluorometil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 60% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector del [(6R,7S)-6-metil-8-oxo-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, en forma de sólido blanco mate, EM m/e (%) = 261,3 (M+H⁺, 56).

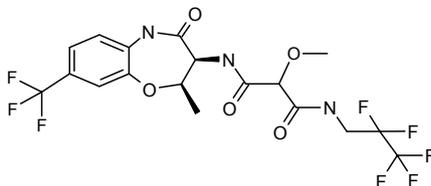
e) 2,2-dimetil-N-[(6R,7S)-6-metil-8-oxo-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 90% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-6-metil-3-trifluorometil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-

ona con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 4a)], en forma de sólido ligeramente amarillo, $[\alpha]_{589} = -97,17^\circ$ ($c = 0,92\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 506,4 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 62

- 5 2-metoxi-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-3-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



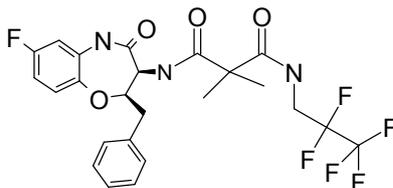
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 87% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-6-metil-3-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona (ejemplo 61d) con el ácido 2-metoxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 41], en forma de sólido ligeramente amarillo, $[\alpha]_{589} = -107,05^\circ$ ($c = 0,81\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 508,5($M+H^+$, 100).

Ejemplo 63a

- 15 N-((6S,7R)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida y

Ejemplo 63b

N-((6R,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



- 20 a) (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo racémico y (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo racémico

Se agita a -78°C durante 30 minutos una solución de 20 g (70,6 mmoles) dibencilamino-acetato de etilo en 240 ml de tetrahidrofurano con 38,8 ml (77,6 mmoles) diisopropilamida de litio (2M en heptano). Se añaden 17,4 ml (77,6 mmoles) del fenilacetaldehído y se continúa la agitación durante una noche. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente, se le añade agua y se elimina la mayor parte del disolvente orgánico por destilación. Se disuelven 20 g de ácido cítrico en el residuo acuoso. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1/5 se obtienen como primera fracción eluida 5,4 g (19%) del (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo racémico, EM m/e (%) = 404,3 ($M+H^+$, 100) y como segunda fracción eluida 4,1 g (15%) del (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo racémico, EM m/e (%) = 404,3 ($M+H^+$, 100).

b) ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butírico racémico

35 A 5,43 g (13,5 mmoles) del (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo racémico en 75 ml de tetrahidrofurano se les añaden 2,28 g (53,8 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado disuelto en 13,5 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Se ajusta la fase acuosa a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 9/1 se obtienen 3,50 g (69%) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butírico racémico, EM m/e (%) = 376,5 ($M+H^+$, 100).

c) ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-4-fenil-butírico racémico

40 Se añaden a 0°C 3,50 g (9,32 mmoles) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butírico racémico en 14 ml de dimetilformamida a 0,86 g (19,8 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 2 ml de dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 2 horas y después se le añaden 2,25 ml (20,5 mmoles) del 2,5-difluor-nitrobenzoceno en 3,4 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante una noche a 0°C se vierte la mezcla sobre agua/hielo. Se ajusta el pH a 1 por adición de ácido clorhídrico acuoso. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol (de 100:0 a 95:5) se obtienen 2,95 g (62 %) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-4-fenil-butírico racémico, en forma de aceite amarillo, EM m/e (%) = 515,3 ($M+H^+$, 100).

- 50 d) ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4-fenil-butírico racémico

Se hidrogenan 2,95 g (5,73 mmoles) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-4-fenil-butírico racémico en 59 ml de metanol con 1,76 g de níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 2,26 g (81%) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4-fenil-butírico racémico, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM m/e (%) = 485,5 (M+H⁺, 100).

e) (6S,7R y 6R,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4-fenil-butírico racémico, EM m/e (%) = 467,1 (M+H⁺, 100).

f) (+)-(6S,7R)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y (-)-(6R,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se separa la (6S,7R y 6R,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica por HPLC quiral utilizando una columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 1/9, de este modo se obtienen los compuestos epigrafiados.

g) (6S,7R)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (+)-(6S,7R)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 287,1 (M+H⁺, 100).

h) (6R,7S)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (-)-(6R,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 287,1 (M+H⁺, 100).

i) N-((6S,7R)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

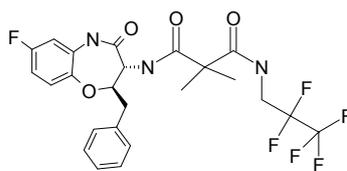
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6S,7R)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 532,0 (M+H⁺, 100).

j) N-((6R,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 532,0 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 64a

N-((6R,7R o 6S,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A



y Ejemplo 64b

N-((6S,7S o 6R,7R)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

a) ácido (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butírico racémico

A 4,12 g (10,2 mmoles) del (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo racémico en 57 ml de tetrahidrofurano se les añaden 1,73 g (40,8 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado disueltos en 10 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Se ajusta la fase acuosa a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 9/1 se obtienen 3,40 g (89%) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butírico racémico, EM m/e (%) = 376,5 (M+H⁺, 100).

b) ácido (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-4-fenil-butírico racémico

Se añaden a 0°C 4,20 g (11,2 mmoles) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butírico racémico en 14 ml de dimetilformamida a 1,04 g (23,7 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 2,5 ml de dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 2 horas y entonces se le añaden 2,69 ml (24,6 mmoles) del 2,5-difluor-nitrobenzono en 3,5 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante una noche a 0°C se vierte la mezcla sobre agua/hielo. Se ajusta el pH a 1 por adición de ácido clorhídrico acuoso. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol (de 100:0 a 95:5) se obtienen 4,02 g (70 %) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-2-

dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-4-fenil-butírico acuoso, en forma de aceite amarillo, RMN-H1 (ppm, CDCl3): 2,55-2,63 (m, 1H); 3,54-3,69 (m, 2H); 3,61, 3,66, 3,92, 3,97 (AB, 4H); 4,73-4,80 (m, 1H); 6,14-6,19 (m, 1H); 6,79-6,84 (m, 1H); 7,01-7,03 (m, 2H); 7,14-7,16 (m, 3H); 7,2-7,4 (m, 11H).

5 **c) ácido (2R,3R y 2S,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4-fenil-butírico racémico**

Se hidrogenan 4,02 g (7,81 mmoles) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-4-fenil-butírico racémico en 80 ml de metanol con 2,40 g de níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 3,36 g (89%) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4-fenil-butírico racémico, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM m/e (%) = 485,5 (M+H⁺, 100).

10

d) **(6R,7R y 6S,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica**

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2R,3R y 2S,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4-fenil-butírico racémico, EM m/e (%) = 467,5 (M+H⁺, 100).

15

e) **(+)-(6R,7R o 6S,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y (-)-(6S,7S o 6R,7R)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona**

Se separa la (6R,7R y 6S,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica por HPLC quirral en una columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 1/9, obteniéndose los compuestos epigrafiados.

20

f) **(6R,7R o 6S,7S)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad A**

Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de (+)-(6R,7R o 6S,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 287,1 (M+H⁺, 100).

25

g) **(6S,7S o 6R,7R)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad B**

Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (-)-(6S,7S o 6R,7R)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 287,1 (M+H⁺, 100).

30

h) **N-((6R,7R o 6S,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A**

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7R o 6S,7S)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad A, EM m/e (%) = 532,0 (M+H⁺, 100).

35

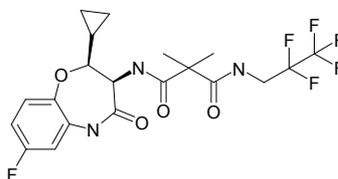
i) **N-((6S,7S o 6R,7R)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B**

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6S,7S o 6R,7R)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad B. EM m/e (%) = 532,0 (M+H⁺, 100).

40

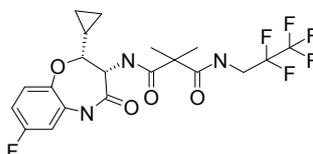
Ejemplo 65a

45 **N-((6S,7R)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida**



y **Ejemplo 65b**

50 **N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida**

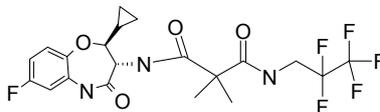


a) **(2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propionato de etilo racémico y (2R,3R y 2S,3S)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propionato de etilo racémico**

- Se agita a -70°C durante 60 minutos una solución de 44,2 g (156 mmoles) de dibencilamino-acetato de etilo en 300 ml de tetrahidrofurano con 92,0 ml (184 mmoles) de diisopropilamida de litio (2M en heptano). Se añaden 14,0 ml (184 mmoles) del ciclopropanocarboxaldehído y se continúa la agitación durante una noche. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se vierte sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Por extracción con éter de dietilo y cromatografía a través de gel de sílice con éter de dietilo/heptano 1/2 se obtienen como primera fracción eluida 17,1 g (31%) del (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propionato de etilo racémico, EM m/e (%) = 354,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100) y como segunda fracción eluida 20,1 g (36%) del (2R,3R y 2S,3S)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propionato de etilo racémico, EM m/e (%) = 354,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).
- 5
- 10 b) ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propiónico racémico
A 17,1 g (48,5 mmoles) del (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propionato de etilo racémico en 446 ml de tetrahidrofurano se les añaden 8,22 g (194 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado disueltos en 74 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se elimina el disolvente orgánico por destilación. Se añade dihidrogenofosfato sódico y se extrae con acetato de etilo. Por cromatografía a través de gel de sílice con éter de dietilo/heptano (de 1:1 a 1:0) se obtienen 9,03 g (57%) del ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propiónico racémico, EM m/e (%) = 326,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).
- 15
- c) ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-propiónico racémico
Se añaden a 0°C 1,30 g (4,00 mmoles) del ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propiónico racémico en 4 ml de dimetilformamida a 0,37 g (8,48 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 4 ml de dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 2 horas y entonces se le añaden 0,96 ml (8,8 mmoles) del 2,5-difluor-nitrobenzeno en 3,4 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante una noche se vierte la mezcla sobre agua/hielo. Se ajusta el pH a 1 por adición de ácido clorhídrico acuoso. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con éter de dietilo/heptano (de 25:75 a 100:0) se obtienen 1,57 g (85 %) del ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-propiónico racémico, en forma de espuma ligeramente amarilla, EM m/e (%) = 465,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).
- 20
- 25
- d) ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-propiónico racémico
Se hidrogenan 1,47 g (3,17 mmoles) del ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-propiónico racémico en 50 ml de metanol con 0,37 g de níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 1,22 g (89%) del ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-propiónico racémico, en forma de espuma ligeramente gris, EM m/e (%) = 435,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).
- 30
- e) (6S,7R y 6R,7S)-6-ciclopropil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 49% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-propiónico racémico, EM m/e (%) = 415,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).
- 35
- 40 f) (+)-(6S,7R)-6-ciclopropil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y (-)-(6R,7S)-6-ciclopropil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona
Se separa la (6S,7R y 6R,7S)-6-ciclopropil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 1/9, obteniéndose los compuestos epigrafiados.
- 45
- g) (6S,7R)-7-amino-6-ciclopropil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona
Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (+)-(6S,7R)-6-ciclopropil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10% sobre C, EM m/e (%) = 235,1 (M-H, 100).
- 50
- h) (6R,7S)-7-amino-6-ciclopropil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona
Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (-)-(6R,7S)-6-ciclopropil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10% sobre C, EM m/e (%) = 235,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).
- 55
- i) N-((6S,7R)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6S,7R)-7-amino-6-ciclopropil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 482,5 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).
- 60
- j) N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-ciclopropil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 482,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).
- 65

Ejemplo 65c

(+)-N-((6S,7S o 6R,7R)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A

5 **y Ejemplo 65d**

(-)-N-((6R,7R o 6S,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

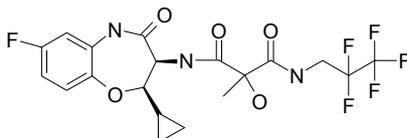
10 Los compuestos de los ejemplos 65c y 65d se obtienen de modo similar al descrito para los ejemplos 65a y 65b pero partiendo del (2R,3R y 2S,3S)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propionato de etilo racémico, EM m/e (%) = 482,5 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 66a

15 N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A

y Ejemplo 66b

N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

20 a) 2-hidroxi-2-metil-malonato de monoetilo

A una solución de 3,52 g (20 mmoles) de metilmalonato de dietilo en 40 ml de dimetilformamida se le añaden 13,1 g (40 mmoles) de carbonato de cesio. Se agita la suspensión a temperatura ambiente y se hace burbujear aire a través de ella durante 1 hora. Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Por extracción a pH 1 con acetato de etilo se obtienen 2,28 g (70%) del 2-hidroxi-2-metil-malonato de monoetilo, líquido ligeramente amarillo, EM m/e (%) = 161,0 (M-H, 100).

b) 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamato de etilo

30 A una solución de 2,08 g (12,8 mmoles) del 2-hidroxi-2-metil-malonato de monoetilo en 50 ml de tetrahidrofurano se le añaden 1,39 g (12,8 mmoles) de la 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina, 2,51 g (12,8 mmoles) de clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1,77 g (12,8 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol hidratado y 4,48 ml (25,7 mmoles) de N,N-diisopropil-etilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade gel de sílice y se elimina el disolvente por destilación. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo/heptano = de 0:100 a 50:50), obteniéndose 3,01 g (80%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 292,1 (M-H⁺, 100).

c) ácido 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico

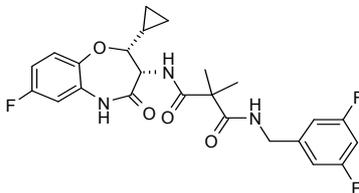
40 A una solución de 2,91 g (9,93 mmoles) del 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamato de etilo en 50 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,42 g (9,92 mmoles) de hidróxido de litio en 20 ml de agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra con vacío, se añade agua (50 ml) y se acidifica la mezcla hasta pH 1. Por extracción con acetato de etilo se obtienen 2,46 g (94%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido, EM m/e (%) = 263,9 (M-H, 100).

45 d) N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A y entidad B

Se obtiene la N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico racémico y la (6R,7S)-7-amino-6-ciclopropil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Se separan los epímeros por cromatografía en una columna Chiralpak AD, utilizando isopropanol/heptano 15:85, de este modo se obtienen la (-)-N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 484,5 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 484,5 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 67

N-((6R,7S y 6S,7R)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(3,5-difluor-bencil)-2,2-dimetil-malonamida racémica



5

a) ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2,2-dimetil-malonámico

Se obtiene en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos para el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico (véase ejemplo 1), utilizando 2,2-dimetil-malonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en el paso a) y la 3,5-difluorobencilamina en lugar de la 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina en el paso b), EM m/e (%) = 258,1 (M+H⁺, 100).

10

b) N-((6R,7S y 6S,7R)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(3,5-difluor-bencil)-2,2-dimetil-malonamida racémica

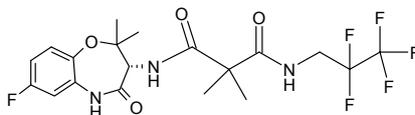
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2,2-dimetil-malonámico y la (6R,7S y 6S,7R)-7-amino-6-ciclopropil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica, EM m/e (%) = 476,1 (M+H⁺, 100).

15

Ejemplo 68a

N-((S)-2-fluor-6,6-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

20

y **Ejemplo 68b**

N-((R)-2-fluor-6,6-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

25

a) 2-dibencilamino-3-hidroxi-3-metil-butirato de etilo

Se agita a -70°C durante 30 minutos una solución de 11,3 g (40,0 mmoles) del dibencilamino-acetato de etilo en 107 ml de tetrahidrofurano y 107 ml de tolueno con 22 ml (44 mmoles) de diisopropilamida de litio (2M en heptano). Se añaden 3,40 ml (46 mmoles) de acetona y se continúa la agitación durante una noche. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se añade una solución acuosa de cloruro amónico. Por extracción con éter de dietilo y cromatografía a través de gel de sílice con éter de dietilo/heptano 1/2 se obtienen 7,16 g (52%) del 2-dibencilamino-3-hidroxi-3-metil-butirato de etilo, EM m/e (%) = 342,3 (M+H⁺, 100).

30

b) ácido 2-dibencilamino-3-hidroxi-3-metil-butírico

A 2,90 g (8,49 mmoles) del 2-dibencilamino-3-hidroxi-3-metil-butirato de etilo en 300 ml de metanol se les añaden 3,21 g (51,0 mmoles) de hidróxido potásico disueltos en 100 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se añaden 500 ml de una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato sódico y se extrae con acetato de etilo. Por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano (de 50:50 a 100:0) se obtienen 1,41 g (53%) del ácido 2-dibencilamino-3-hidroxi-3-metil-butírico, EM m/e (%) = 312,3 (M-H, 100).

40

c) ácido 2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-3-metil-butírico

Se tratan a 0°C 1,41 g (4,51 mmoles) del ácido 2-dibencilamino-3-hidroxi-3-metil-butírico y 0,54 ml (4,95 mmoles) del 2,5-difluornitrobenceno en 46 ml de tetrahidrofurano con 19,8 ml (9,9 mmoles) de bis(trimetilsilil)amida potásica (0,5 M en tolueno). Se agita la solución a temperatura ambiente durante una noche y después se vierte sobre agua/hielo. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con éter de dietilo/heptano (de 30:70 a 75:25) se obtienen 0,40 g (20 %) del ácido 2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-3-metil-butírico en forma de sólido amarillo, EM m/e (%) = 453,4 (M+H⁺, 100).

45

d) ácido 3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-3-metil-butírico

Se hidrogenan 0,10 g (0,22 mmoles) del ácido 2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-3-metil-butírico en 3,4 ml de metanol con 0,03 g de níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 0,09 g

50

(93%) del ácido 3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-3-metil-butírico en forma de sólido incoloro, EM m/e (%) = 423,3 (M+H⁺, 100).

e) 7-dibencilamino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido 3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-3-metil-butírico, EM m/e (%) = 405,5 (M+H⁺, 100).

f) (-)-(S)-7-dibencilamino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y (+)-(R)-7-dibencilamino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

- 10 Se separa la 7-dibencilamino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 20:80, obteniéndose los compuestos epigrafiados.

g) (S)-7-amino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (-)-(S)-7-dibencilamino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 225,3 (M+H⁺, 100).

h) (R)-7-amino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (+)-(R)-7-dibencilamino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 225,3 (M+H⁺, 100).

i) N-((S)-2-fluor-6,6-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

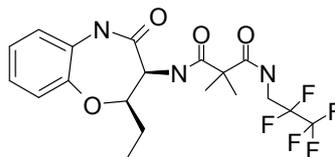
- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (S)-7-amino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 470,5 (M+H⁺, 100).

j) N-((R)-2-fluor-6,6-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (R)-7-amino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 470,5 (M+H⁺, 100).

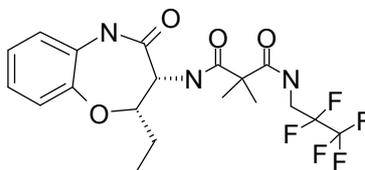
35 Ejemplo 69a

N-((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



y Ejemplo 69b

- 40 N-((6S,7R)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) ácido 2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-nitro-fenoxi)-pentanoico

- 45 Se añaden a 0°C 7,05 g (30,2 mmoles) del ácido 2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-pentanoico en 7 ml de dimetilformamida a 2,80 g (64,1 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 56 ml de dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 2 horas y entonces se le añaden 3,54 ml (33,2 mmoles) del 1-fluor-2-nitrobenceno. Después de agitar durante 2 días se vierte la mezcla sobre agua/hielo y se extrae con éter de dietilo. Se ajusta el pH a 1 por adición de ácido clorhídrico acuoso. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1/1 se obtienen 6,03 g (56 %) del ácido 2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-nitro-fenoxi)-pentanoico en forma de aceite anaranjado, EM m/e (%) = 353,4 (M-H, 100).

b) ácido 3-(2-amino-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-pentanoico

Se hidrogenan 6,03 g (17,0 mmoles) del ácido 2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-nitro-fenoxi)-pentanoico en 110 ml de metanol con 0,21 g de paladio al 10% sobre carbón. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 5,22 g (95%) del ácido 3-(2-amino-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-pentanoico en forma de aceite rojo, EM m/e (%) = 325,3 (M+H⁺, 100).

5 c) ((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo y ((6S,7R)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se agitan a temperatura ambiente durante una noche 5,22 g (16,0 mmoles) del ácido 3-(2-amino-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-pentanoico y 3,12 g (15,9 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida en 71 ml de dimetilformamida. Por extracción con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico/acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1:2 y posterior cromatografía en columna Chiralpak AD con heptano/etanol 80:20 se obtienen 0,46 g del (-)-((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, [RMN-H1 (ppm, CDCl3): 1,11(t, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,5-1,9 (m, 2H), 4,53-4,62 (m, 1H), 4,76 (mc, 1H), 5,57 (d, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,1-7,18 (m, 2H), 8,08 (ancha, 1H)] y 590 mg del (+)-((6S,7R)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, [RMN-H1 (ppm, CDCl3): 1,11(t, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,5-1,9 (m, 2H), 4,53-4,62 (m, 1H), 4,76 (mc, 1H), 5,57 (d, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,1-7,18 (m, 2H), 7,39 (ancha, 1H)].

20 d) (6S,7R)-7-amino-6-etil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo por reacción de 590 mg (1,93 mmoles) del ((6S,7R)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo con 2,86 g (29 mmoles) de ácido ortofosfórico en 6 ml de tetrahidrofurano, EM m/e (%) = 207,1 (M+H⁺, 100).

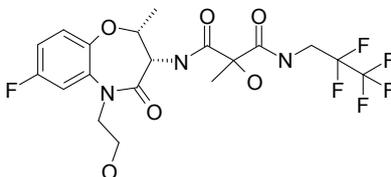
25 e) (6R,7S)-7-amino-6-etil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 81% por reacción de 460 mg (1,50 mmoles) del ((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo con 2,23 g (22,5 mmoles) de ácido ortofosfórico en 4 ml de tetrahidrofurano, EM m/e (%) = 207,1 (M+H⁺, 100).

30 f) N-((6S,7R)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico y la (6S,7R)-7-amino-6-etil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 452,1 (M+H⁺, 100).

35 g) N-((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 452,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 70a

N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida, entidad A



y Ejemplo 70b

N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida, entidad B

50 a) N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico y la (6R,7S)-9-alil-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 498,5 (M+H⁺, 100).

55 b) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida
Se trata con ozono a -75°C durante 60 minutos una solución de 1,30 g (3 mmoles) de la (6R,7S)-9-alil-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en 60 ml de diclorometano. Se añade sulfuro de

metilo, 0,81 g (13 mmoles), y se agita la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se quita el disolvente por destilación con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100, obteniéndose 1,07 g (82%) de la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, EM m/e (%) = 500,3 (M+H⁺, 100).

c) N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se reduce 1,00 g (2,0 mmoles) de la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en 30 ml de tetrahidrofurano con 0,09 g (2,0 mmoles) de borhidruro sódico. Por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano de 0:100 a 100:0 se obtienen 0,33 g (34%) de la N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, EM m/e (%) = 502,0 (M+H⁺, 100).

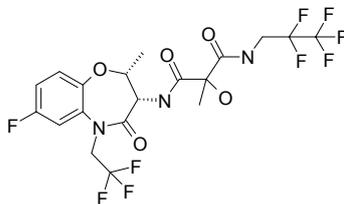
d) N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A y

N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

Se separan 0,31 g (1,0 mmoles) de epimeros de la N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida por cromatografía en columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 15:85, obteniéndose 0,11 g de la N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 502,3 (M+H⁺, 100) y 0,08 g de la N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B, EM m/e (%) = 502,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 71a

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A



y Ejemplo 71b

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

a) [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo

Se trata durante 6 horas una solución de 3,00 g (10,0 mmoles) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo y 3,37 g (15,0 mmoles) del triflato de 2,2,2-trifluoretilo en 30 ml de dimetilformamida con 4,73 g (15,0 mmoles) de carbonato de cesio. Se quita el disolvente por destilación a baja presión y se extrae el residuo con agua/acetato de etilo. Por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100 se obtienen 3,79 g (99%) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 393,3 (M+H⁺, 100).

b) (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 75% por reacción de 3,70 g (9,0 mmoles) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo con 18 ml de ácido trifluoroacético en 75 ml de diclorometano, EM m/e (%) = 293,1 (M+H⁺, 100).

c) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de epimeros con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico racémico y la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 504,0 (M+H⁺, 100).

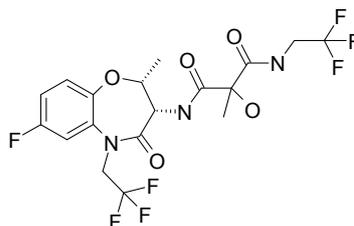
d) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A y

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

Se separan los epímeros de la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida por cromatografía en columna Chiralpak AD, utilizando etanol/heptano 10:90, de este modo se obtienen la (-)-N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 540,3 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 540,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 72a

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A

y Ejemplo 72b

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B

a) 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo RO5026120

A una solución de 31,5 g (15,5 mmoles) del 2-hidroxi-2-metil-malonato de monoetilo en 400 ml de tetrahidrofurano se le añaden 16,9 g (17,1 mmoles) de 2,2,2-trifluoretilamina, 32,7 g (17,1 mmoles) de clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 23,1 g (17,1 mmoles) del 1-hidroxibenzotriazol hidratado y 58,1 ml (34,2 mmoles) de la N,N-diisopropil-etilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se elimina el disolvente por destilación y se extrae el residuo con agua/acetato de etilo. Por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo 1:1 se obtienen 25,4 g (67%) del 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, EM m/e (%) = 242,1 (M-H, 100).

b) (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, entidad A y (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, entidad B

Se separa el 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo racémico por cromatografía en columna Chiralpak AD con heptano/etanol, obteniéndose el (-)-(S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, entidad A, EM m/e (%) = 242,3 (M-H, 100), como primera fracción eluida y el (+)-(S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, entidad B, EM m/e (%) = 242,4 (M-H, 100), como segunda fracción eluida.

c) ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad A

A una solución de 3,60 g (15,0 mmoles) del (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, entidad A, en 50 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,65 g (16 mmoles) de hidróxido de litio en 25 ml de agua y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina el disolvente orgánico por destilación y se acidifica la mezcla a pH 1. Por extracción con acetato de etilo se obtienen 2,70 g (85%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite, EM m/e (%) = 214,3 (M-H, 100).

d) ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad B

A una solución de 3,680 g (16,0 mmoles) (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, entidad B, en 50 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,69 g (16 mmoles) de hidróxido de litio en 25 ml de agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina el disolvente orgánico por destilación y se acidifica la mezcla a pH 1. Por extracción con acetato de etilo se obtienen 3,00 g (89%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite, EM m/e (%) = 213,9 (M-H, 100).

e) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, epímero A

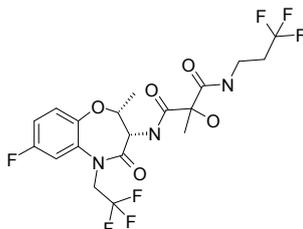
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad B y la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 490,0 (M+H⁺, 100).

f) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, epímero B

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad A y (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 490,0 (M+H⁺, 100).

5 **Ejemplo 73a**

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad A



10 **y Ejemplo 73b**

10 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad B

a) 2-hidroxi-2-metil-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamato de etilo

15 A una solución de 2,00 g (8,51 mmoles) del 2-hidroxi-2-metil-malonato de monoetilo en 60 ml de tetrahidrofurano se le añaden 1,27 g (8,51 mmoles) del clorhidrato de la 3,3,3-trifluorpropilamina, 1,67 g (8,51 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1,17 g (8,51 mmoles) del 1-hidroxibenzotriazol hidratado y 4,46 ml (25,5 mmoles) de la N,N-diisopropil-etilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade gel de sílice y se elimina el disolvente por destilación. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 7:3, de este modo se obtienen 2,33 g (94%) del compuesto epigrafiado, EM m/e (%) = 258,1 (M+H⁺, 100).

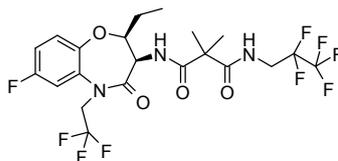
20 b) ácido 2-hidroxi-2-metil-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonámico
A una solución de 2,30 g (7,87 mmoles) del 2-hidroxi-2-metil-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamato de etilo en 40 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,33 g (7,87 mmoles) de hidróxido de litio en 20 ml de agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra con vacío, se añade agua (50 ml) y se acidifica la mezcla a pH 1. Por extracción con acetato de etilo se obtienen 1,46 g (81%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido, EM m/e (%) = 228,1 (M-H, 100).

c) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad A y entidad B

30 Se obtiene la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-metil-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonámico racémico y la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Se separan los epímeros por cromatografía a través de una columna Chiralpak AD, utilizando etanol/heptano 15:85, de este modo se obtienen la (-)-N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 504,0 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 504,0 (M+H⁺, 100).

40 **Ejemplo 74**

N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



45 a) (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico y (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico

50 Se agita a -78°C durante 30 minutos una solución de 20 g (70,6 mmoles) del dibencilamino-acetato de etilo en 240 ml de tetrahidrofurano con 38,8 ml (77,6 mmoles) de diisopropilamida de litio (2M en heptano). Se añaden 5,83 ml (77,6 mmoles) de propionaldehído en 5 ml de tetrahidrofurano y se continúa la agitación durante una noche. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente, se añade agua y se elimina la mayor parte del disolvente orgánico por

destilación. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1/5 se obtienen como primera fracción eluida 6,85 g (28%) del (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico, EM m/e (%) = 342,3 (M+H⁺, 100) y como segunda fracción 6,15 g (26%) del (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico, EM m/e (%) = 342,2 (M+H⁺, 100).

5

b) ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico

A 17,7 g (51,9 mmoles) del (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico en 245 ml de tetrahidrofurano se le añaden 8,80 g (208 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado disueltos en 44 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante 2,5 días y se elimina el disolvente orgánico por destilación. Se añade agua y se extrae con éter de dietilo. Se ajusta la fase acuosa a pH 1. Por extracción con acetato de etilo se obtienen 14,8 g (91%) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico, EM m/e (%) = 314,1 (M+H⁺, 100).

10

c) ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico

A 14,8 g (47,3 mmoles) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico en 90 ml de dimetilformamida se les añaden a 0°C 8,26 g (189 mmoles) de hidruro sódico (del 55%). Se agita la suspensión durante 2 horas y entonces se añaden 10,4 ml (94,6 mmoles) del 2,5-difluor-nitrobenzoceno en 10 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante una noche se vierte la mezcla con enfriamiento sobre una solución acuosa 2M de ácido cítrico. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano (3:7) se obtienen 12,9 g (61 %) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico en forma de sólido anaranjado, EM m/e (%) = 453,0 (M+H⁺, 100).

15

20

d) ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-pentanoico racémico

Se hidrogenan 4,30 g (9,50 mmoles) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico en 30 ml de metanol con 1,12 g de níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 3,95 g (98%) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-pentanoico en forma de espuma, EM m/e (%) = 423,1 (M+H⁺, 100).

25

e) (6S,7R y 6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-pentanoico racémico, EM m/e (%) = 405,2 (M+H⁺, 100).

30

f) (+)-(6S,7R)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y (-)-(6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se separa la (6S,7R y 6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 20/80, obteniéndose los compuestos epigrafiados.

35

g) (6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se trata durante 18 horas una solución de 0,50 g (1,24 mmoles) de la (-)-(6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y 0,44 g (1,85 mmoles) del triflato de 2,2,2-trifluoretilo en 5 ml de dimetilformamida con 0,61 g (1,85 mmoles) carbonato de cesio. Se extrae la mezcla con agua/acetato de etilo. Por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo 70:30 se obtienen 0,34 g (57%) de la (6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 487,4 (M+H⁺, 100).

40

45

h) (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 66 % por hidrogenación de la (6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 307,1 (M+H⁺, 100).

50

i) N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

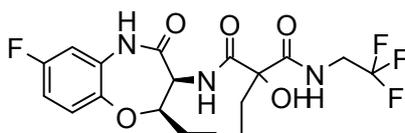
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. EM m/e (%) = 552,2 (M+H⁺, 100).

55

Ejemplo 75a

(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A

60

**y Ejemplo 75b**

(S o R)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B

5 **a) (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona**

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo por hidrogenación de la (-)-(6R,7S)-7-dibencil-amino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 225,3 (M+H⁺, 100).

10 **b) 2-etil-2-hidroxi-malonato de monoetilo**

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 66a a partir del etilmalonato de dietilo, EM m/e (%) = 175,1 (M-H, 100).

15 **c) 2-hidroxi-2-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-butirato de etilo**

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 72a a partir del 2-etil-2-hidroxi-malonato de monoetilo, EM m/e (%) = 256,3 (M-H, 100).

15 **d) ácido 2-hidroxi-2-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-butírico**

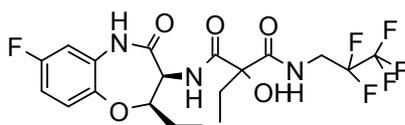
Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 72c a partir del 2-hidroxi-2-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-butirato de etilo, EM m/e (%) = 228,2 (M-H, 100).

20 **e) (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A y entidad B**

Se obtiene la (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros en un rendimiento del 74% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Los epímeros se separan por cromatografía a través de una columna Chiralpak AD, utilizando isopropanol/heptano 15:85, de este modo se obtiene la (-)-(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 436,1 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 436,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 76a

(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A

**y Ejemplo 76b**

(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

40 **a) 2-hidroxi-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butirato de etilo**

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 66b a partir del 2-etil-2-hidroxi-malonato de monoetilo, EM m/e (%) = 306,2 (M-H, 100).

45 **b) ácido 2-hidroxi-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butírico**

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 66c a partir del 2-hidroxi-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butirato de etilo, EM m/e (%) = 278,1 (M-H, 100).

50 **c) (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A y entidad B**

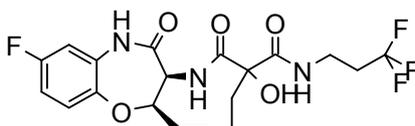
Se obtiene la (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros en un rendimiento del 66% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Los epímeros se separan por cromatografía a través de una columna Chiralpak AD, utilizando isopropanol/heptano 10:90, de este modo se obtiene la (-)-(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-

benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 486,2 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 486,2 (M+H⁺, 100).

5

Ejemplo 77a

(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad A

10 **y Ejemplo 77b**

(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad B

15 **a) 2-hidroxi-2-(3,3,3-trifluor-propilcarbamoil)-butirato de etilo**

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 73a a partir del 2-etil-2-hidroxi-malonato de monoetilo, EM m/e (%) = 270,3 (M-H, 100).

20 **b) ácido 2-hidroxi-2-(3,3,3-trifluor-propilcarbamoil)-butírico**

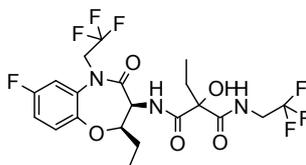
Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 73b a partir del 2-hidroxi-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butirato de etilo, EM m/e (%) = 242,1 (M-H, 100).

25 **c) (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad A y entidad B**

Se obtiene la (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros en un rendimiento del 43% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-(3,3,3-trifluor-propilcarbamoil)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Los epímeros se separan por cromatografía a través de una columna Chiralpak AD, utilizando isopropanol/heptano 10:90, de este modo se obtiene la (-)-(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 450,1 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 450,1 (M+H⁺, 100).

35 **Ejemplo 78a**

(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A

40 **y Ejemplo 78b**

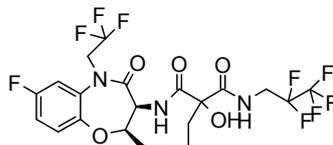
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B

Se obtiene la (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros en un rendimiento del 70% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Los epímeros se separan por cromatografía a través de una columna Chiralpak AD, utilizando isopropanol/heptano 15:85, de este modo se obtienen la (-)-(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 518,2 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 518,3 (M+H⁺, 100).

50

Ejemplo 79a

(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A

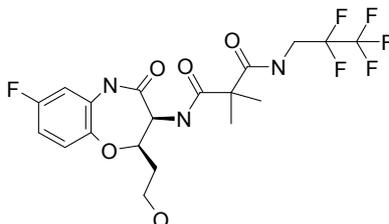
5 **y Ejemplo 79b**

(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

Se obtiene la (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros en un rendimiento del 62% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Los epímeros se separan por cromatografía a través de una columna Chiralpak AD, utilizando isopropanol/heptano 15:85, de este modo se obtiene la (-)-(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 568,2 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 568,2 (M+H⁺, 100).

20 **Ejemplo 80**

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

25 **a) (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico y (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico**

Se agita a -70°C durante 60 minutos una solución de 42 g (148 mmoles) de dibencilamino-acetato de etilo en 1 l de tetrahidrofurano con 87 ml (77,6 mmoles) de diisopropilamida de litio (2M en tetrahidrofurano). Se añaden 28,7 g (175 mmoles) del 3-(benciloxi)propanal y se continúa la agitación durante una noche. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se le añaden 200 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Por extracción con éter de dietilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano de 0:100 a 100:0 se obtienen como primera fracción eluida 13,0 g (20%) del (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico, EM m/e (%) = 448,1 (M+H⁺, 100) y como segunda fracción eluida 11,0 g (17%) del (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico, EM m/e (%) = 448,1 (M+H⁺, 100).

35

b) ácido (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico

A 13,0 g (29 mmoles) del (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico en 150 ml de tetrahidrofurano se les añaden 4,88 g (116 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado disueltos en 41 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante 16 horas. Se añade una solución acuosa 1 M de dihidrogenofosfato potásico y se extrae con acetato de etilo. Por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo de 4:1 a 1:1 se obtienen 8,57 g (70%) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico, EM m/e (%) = 420,1 (M+H⁺, 100).

40

c) ácido (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico

Se añaden a 0°C 8,00 g (19 mmoles) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico en 25 ml de dimetilformamida a una suspensión de 1,83 g (42 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 25 ml de dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 3 horas y después se le añaden 6,67 g (42 mmoles) del 2,5-difluor-nitrobenceno en 10 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante una noche se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se ajusta el pH a 1. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo (de 2:1 a 1:1) se obtienen 9,1 g (85 %) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-

50

dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico en forma de aceite amarillo, EM m/e (%) = 559,3 (M+H⁺, 100).

d) ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-5-benciloxi-2-dibencilamino-pentanoico racémico

5 Se hidrogenan 9,30 g (17 mmoles) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico en 100 ml de metanol con 1,5 g de níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 5,30 g (60%) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-5-benciloxi-2-dibencilamino-pentanoico en forma de espuma, EM m/e (%) = 529,0 (M+H⁺, 100).

e) (6S,7R y 6R,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-5-benciloxi-2-dibencilamino-pentanoico racémico, EM m/e (%) = 511,5 (M+H⁺, 100).

f) (+)-(6S,7R)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y (-)-(6R,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

15 Se separa la (6S,7R y 6R,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica por HPLC quiral a través de una columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 10/90, de este modo se obtienen los compuestos epigrafiados.

g) (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

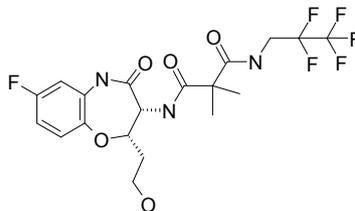
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % por hidrogenación de la (6R,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 241,3 (M+H⁺, 100).

h) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 486,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 81

35 N-[(6S,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) (6S,7R)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

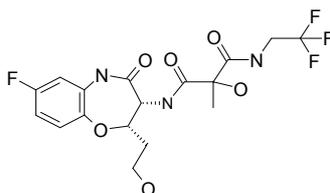
40 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % por hidrogenación de la (6S,7R)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 241,3 (M+H⁺, 100).

b) N-[(6S,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6S,7R)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 486,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 82a

50 N-[(6S,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A

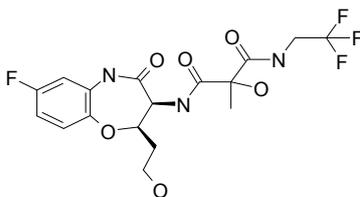
**y Ejemplo 82b**

N-[(6S,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B

- 5 Se obtiene la N-[(6S,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A, con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad B (ejemplo 72) y la (6S,7R)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 438,3 (M+H⁺, 100).
- 10 Se obtiene la N-[(6S,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B, con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad A (ejemplo 72) y la (6S,7R)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 438,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 83a

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A

**20 y Ejemplo 83b**

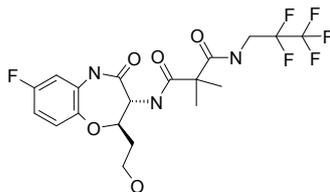
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B

- Se obtiene la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A, con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad B (ejemplo 72) y la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 438,4 (M+H⁺, 100).

- 30 Se obtiene la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B, con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad A (ejemplo 72) y la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 438,3 (M+H⁺, 100).

35 Ejemplo 84a

N-[(6R,7R o 6S,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A

**y Ejemplo 84b**

- 40 N-[(6S,7S o 6R,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

a) ácido (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico

- 45 A 11,0 g (25 mmoles) del (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico en 150 ml de tetrahidrofurano se le añaden 4,13 g (98 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado disueltos en 35 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se añade una solución acuosa 1 M de dihidrogenofosfato

potásico y se extrae con acetato de etilo. Por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo de 4:1 a 1:1 se obtienen 6,60 g (64%) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico, EM m/e (%) = 420,1 (M+H⁺, 100).

5 **b) ácido (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico**

Se añaden a 0°C 6,00 g (14 mmoles) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico en 20 ml de dimetilformamida a una suspensión de 1,37 g (31 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 25 ml de dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 3 horas y entonces se le añaden 5,01 g (31 mmoles) del 2,5-difluor-nitrobenzoceno en 10 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante una noche se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se ajusta el pH a 1. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo (de 4:1 a 1:1) se obtienen 6,00 g (75 %) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico en forma de aceite amarillo, EM m/e (%) = 559,3 (M+H⁺, 100).

15 **c) ácido (2R,3R y 2S,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-5-benciloxi-2-dibencilamino-pentanoico racémico**

Se hidrogenan 6,00 g (11 mmoles) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico en 100 ml de metanol con 1,5 g de níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 5,57 g (98%) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-5-benciloxi-2-dibencilamino-pentanoico en forma de espuma, EM m/e (%) = 529,5 (M+H⁺, 100).

20 **d) (6R,7R y 6S,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica**

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2R,3R y 2S,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-5-benciloxi-2-dibencilamino-pentanoico racémico, EM m/e (%) = 511,5 (M+H⁺, 100).

25 **e) (+)-(6R,7R o 6S,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y (-)-(6S,7S o 6R,7R)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona**

Se separa la (6S,7R y 6R,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica por cromatografía HPLC quiral en columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 10/90, obteniéndose los compuestos epigrafiados.

35 **f) (6R,7R o 6S,7S)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad A**

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % por hidrogenación de la (+)-(6R,7R o 6S,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 241,3 (M+H⁺, 100).

40 **g) (6R,7R o 6S,7S)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad B**

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % por hidrogenación de la (-)-(6R,7R o 6S,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 241,3 (M+H⁺, 100).

45 **h) N-[(6R,7R o 6S,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A**

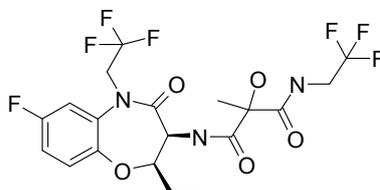
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7R o 6S,7S)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad A, EM m/e (%) = 486,3 (M+H⁺, 100).

50 **h) N-[(6R,7R o 6S,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B**

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7R o 6S,7S)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad B, EM m/e (%) = 486,1 (M+H⁺, 100).

55 **Ejemplo 85a**

N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-(R o S)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A



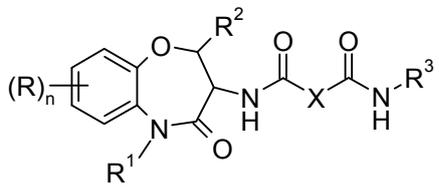
y Ejemplo 85b

N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-(R o S)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B

- 5 Se obtiene la N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-(R o S)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A, con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad B (ejemplo 72) y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 504,0 (M+H⁺, 100). Se obtiene la N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-(R o S)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B, con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad A (ejemplo 72) y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 504,0 (M+H⁺, 100).
- 10

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



5 en la que

R es halógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido por halógeno;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido por halógeno o hidroxilo o es alqueno C₂-C₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₇, -(CH₂)_n-COR' o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-morfolinilo;

10 R' es alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o amino;

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o di-(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆ sustituido por halógeno o hidroxilo o es bencilo o cicloalquilo C₃-C₇;

R³ es alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por dos átomos de halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₇ o -(CH₂)_n-piridinilo;

15 X es -CR⁴R^{4'}- o -CR⁴R^{4'}-O-;

R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o -CH₂-2-[1,3]dioxalano-;

n es 0, 1 ó 2;

20 sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o diastereómeros y mezclas de diastereómeros de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es -CH₂-.

25 3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es -CHCH₃- o -CH(CH₂CH₃)-.

4. Compuestos según la reivindicación 3, en los que R³ es alquilo C₁-C₆ sustituido por halógeno.

5. Compuestos según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

30 2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida epímero 1,

35 2-metil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

40 N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-etil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

45 N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o

N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

50

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es -CHCH₃- o -CH(CH₂CH₃)-.

7. Compuestos según la reivindicación 6, en los que R³ es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno.

55 8. Compuestos según la reivindicación 7, dicho compuesto es la N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-N'-(6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida.

9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$.
10. Compuestos según la reivindicación 9, en los que R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por halógeno.
- 5 11. Compuestos según la reivindicación 10, dichos son los siguientes:
 N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 10 N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-((6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-
- 15 N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 20 {(6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il]-acetato de metilo,
 N-((6R,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 25 N-((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 30 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o
 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.
- 35 12. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es $-\text{C}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{hidroxi})$.
13. Compuestos según la reivindicación 12, en los que R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por halógeno.
14. Compuestos según la reivindicación 13, dichos compuestos son:
- 40 N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 45 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
- 50 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 (S o R)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
- 55 (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
- 60 (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
 (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
- 65 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-

ii]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o
 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-C(CH_3)_2-O-$.

16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-C(F)(CH_2CH_2CH_3)-$.

17. Compuestos según la reivindicación 16, en los que R^3 es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno.

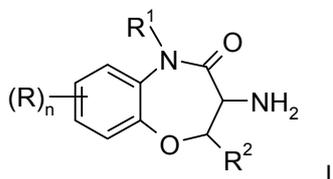
18. Compuestos según la reivindicación 17, dichos compuestos son:

N-(3,5-difluor-bencil)-2-fluor-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-propil-malonamida o

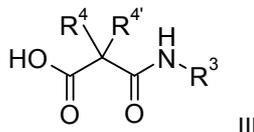
N-(3,5-difluor-bencil)-N'-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-fluor-2-propil-malonamida.

19. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I, definido en la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

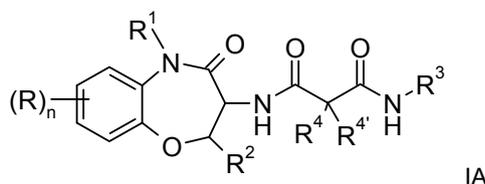
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

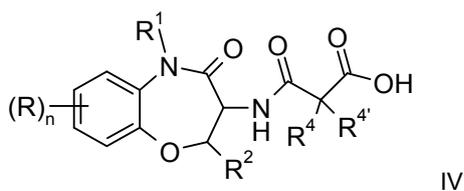


para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R, R^1 , R^2 , R^3 y $R^4/R^{4'}$ y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

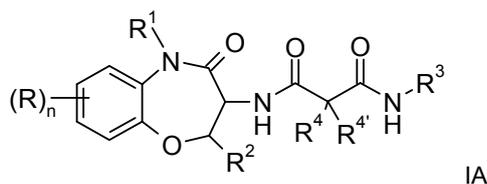
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

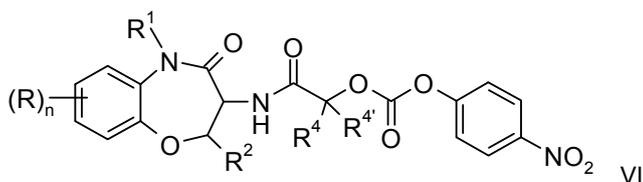


para obtener un compuesto de la fórmula



10 en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

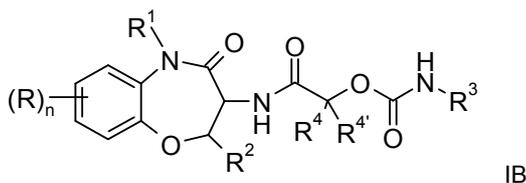
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



20 en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos la reivindicación 1 y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 18, cuando se obtiene por un proceso reivindicado en la reivindicación 19 o por un método equivalente.

25 21. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 18 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

22. Un medicamento según la reivindicación 21 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

30 23. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 18 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.