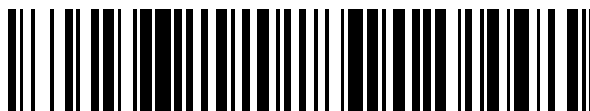


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 091**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2010 E 10720869 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2435426**

54 Título: **Benzoxazepinas como inhibidores de PI3K/mTOR y sus métodos de uso y fabricación**

30 Prioridad:

26.05.2009 US 217146 P

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

11.10.2013

73 Titular/es:

EXELIXIS, INC. (100.0%)
210 East Grand Avenue
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

AAY, NAING;
ARCALAS, ARLYN;
BOWLES, OWEN JOSEPH;
BUSSENIUS, JOERG;
CURTIS, JEFFRY KIMO;
DEFINA, STEVEN CHARLES;
DUBENKO, LARISA;
HARRIS, JASON R.;
JACKSON-UGUETO, EILEEN E.;
MANALO, JEAN-CLAIRE LIMUN;
KIM, ANGIE INYOUNG;
PACK, MICHAEL;
PETO, CSABA J.;
RICE, KENNETH D. y
TSANG, TSZE H.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 425 091 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

Benzoxazepinas como inhibidores de PI3K/mTOR y sus métodos de uso y fabricación

Campo de la invención

Esta invención se refiere al campo de las proteína quinasas y sus inhibidores. En particular, la invención se refiere a inhibidores de la diana en mamíferos de rutas de señalización de la rapamicina (mTOR), y a sus métodos de uso.

Antecedentes de la invención

La fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K α), una proteína quinasa de especificidad doble, está compuesta de una subunidad reguladora de 85 kDa y una subunidad catalítica de 110 kDa. La proteína codificada por este gen representa la subunidad catalítica, que usa el ATP para fosforilar PtdIns, PtdIns4P y PtdIns(4,5)P₂. PTEN, un supresor tumoral que inhibe el crecimiento celular a través de múltiples mecanismos, puede desfosforilar la PIP₃, el producto principal de la PI3KCA. A su vez, la PIP₃ es necesaria para la translocación de la proteína quinasa B (AKT1, PKB) a la membrana celular, donde es fosforilada y activada por quinasas corriente arriba. El efecto de PTEN en la muerte celular es mediado por la ruta de PI3KCA/AKT1.

La PI3K α se ha implicado en el control de la reorganización citoesquelética, apoptosis, tráfico celular, procesos de proliferación y diferenciación. El aumento del número de copias y la expresión de PI3KCA está asociado con una serie de tumores malignos tales como el cáncer de ovario (Campbell et al., *Cancer Res.* 2004, 64, 7678-7681; Levine et al., *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 2875-2878; Wang et al., *Hum. Mutat.* 2005, 25, 322; Lee et al., *Gynecol. Oncol.* 2005, 97, 26-34), cáncer de cuello uterino, cáncer de mama (Bachman, et al. *Cancer Biol. Ther.* 2004, 3, 772-775; Levine, et al., véase antes; Li et al., *Breast Cancer Res Treat* 2006, 96, 91-95; Saal et al., *Cancer Res.* 2005, 65, 2554-2559; Samuels and Velculescu, *Cell Cycle* 2004, 3, 1221-1224), cáncer colorrectal (Samuels, et al. *Science* 2004, 304, 554; Velho et al. *Eur. J. Cancer* 2005, 41, 1649-1654), cáncer endometrial (Oda et al. *Cancer Res.* 2005, 65, 10669-10673), carcinomas gástricos (Byun et al., *Int. J. Cancer* 2003, 104, 318-327; Li et al., véase antes; Velho et al., véase antes; Lee et al., *Oncogene* 2005, 24, 1477-1480), carcinoma hepatocelular (Lee et al., mencionado antes), cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas (Tang et al., *Lung Cancer* 2006, 51, 181-191; Massion et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004, 170, 1088-1094), carcinoma de tiroides (Wu et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 4688-4693), leucemia mieloide aguda (AML) (Sujobert et al., *Blood* 1997, 106, 1063-1066), leucemia mieloide crónica (CML) (Hickey and Cotter *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 2441-2450), y glioblastomas (Hartmann et al., *Acta Neuropathol. (Berl)* 2005, 109, 639-642; Samuels et al., véase antes).

La diana mTOR en los mamíferos, es una proteína quinasa que integra tanto señales extracelulares como intracelulares de crecimiento, proliferación y supervivencia celular. La señalización de factores de crecimiento mitógenos extracelulares a partir de receptores de superficie celular y rutas intracelulares que transmiten estrés hipóxico, estado de energía y nutrientes convergen todos en mTOR. mTOR existe en dos complejos distintos: complejo 1 de mTOR (mTORC1) y complejo 2 de mTOR (mTORC2). mTORC1 es un mediador clave de la transcripción y crecimiento celular (por sus sustratos p70S6 quinasa y 4E-BP1) y promueve la supervivencia celular por la quinasa activada por suero y glucocorticoides SGK, mientras que TORC2 promueve la activación de la quinasa AKT de prosupervivencia. Dada su función central en el crecimiento, proliferación y supervivencia celular, quizás no es sorprendente que la señalización de mTOR esté desregulada con frecuencia en el cáncer y otras enfermedades (Bjornsti and Houghton *Rev. Cancer* 2004, 4(5), 335-48; Houghton and Huang *Microbiol. Immunol.* 2004, 279, 339-59; Inoki, Corradetti et al. *Nat. Genet.* 2005, 37(1), 19-24).

mTOR es un miembro de la familia de PIKK (quinasa relacionada con PI3K) de quinasas atípicas que incluyen ATM, ATR y DNAPK, y su dominio catalítico es homólogo al de PI3K. La desregulación de la señalización de PI3K es una función común de las células tumorales. En general, la inhibición de mTOR se puede considerar como una estrategia en muchos tipos de tumores en los que está implicada la señalización de PI3K, como los descritos a continuación.

Los inhibidores de mTOR pueden ser útiles en el tratamiento de una serie de cánceres (Dancey, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2005, 14(3), 313-328), incluyendo los siguientes: cáncer de mama (Nagata, Lan et al., *Cancer Cell* 2004, 6(2), 117-27; Pandolfi N. *Engl. J. Med.* 2004, 351(22), 2337-8; Nahta, Yu et al. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006, 3(5), 269-280); linfoma de células del manto (MCL) (Dal Col, Zancai et al. *Blood* 2008, 111(10), 5142-51); carcinoma de células renales (Thomas, Tran et al. *Nat. Med.* 2006, 12(1), 122-7; Atkins, Hidalgo et al. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22(5), 909-18; Motzer, Hudes et al. *J. Clin. Oncol* 2007, 25(25), 3958-64); leucemia mieloide aguda (AML) (Sujobert, Bardet et al. *Blood* 2005, 106(3), 1063-6; Billottet, Grandage et al. *Oncogene* 2006, 25(50), 6648-6659; Tamburini, Elie et al. *Blood* 2007, 110(3), 1025-8); leucemia mieloide crónica (CML) (Skorski, Bellacosa et al. *Embo. J.* 1997, 16(20), 6151-61; Bai, Ouyang et al. *Blood* 2000, 96(13), 4319-27; Hickey and Cotter *Biol. Chem.* 2006, 281(5), 2441-50); linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) (Uddin, Hussain et al. *Blood* 2006, 108(13), 4178-86); varios tipos de sarcoma (Hernando, Charytonowicz et al. *Nat. Med.* 2007, 13(6), 748-53; Wan and Helman *Oncologist* 2007, 12(8), 1007-18); rhabdoidosarcoma (Cao, Yu et al. *Cancer Res.* 2008, 68(19), 8039-8048; Wan, Shen et al. *Neoplasia* 2006, 8(5), 394-401); cáncer de ovario (Shayesteh, Lu et al. *Nat. Genet.*, 1999, 21(1), 99-102; (Lee, Choi et al. *Gynecol.*

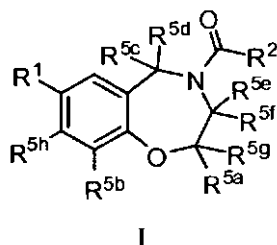
Oncol. 2005, 97(1) 26-34); tumores endometriales (Obata, Morland et al. *Cancer Res.* 1998, 58(10), 2095-7; Lu, Wu et al. *Clin. Cancer Res.* 2008, 14(9), 2543-50); carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) (Tang, He et al. *Lung Cancer* 2006, 51(2), 181-91; Marsit, Zheng et al. *Hum. Pathol.* 2005, 36(7), 768-76); carcinoma de células pequeñas, células escamosas, células grandes y adenocarcinoma (Massion, Taflan et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004, 170(10), 1088-94); tumores pulmonares en general (Kokubo, Gemma et al. *Br. J. Cancer* 2005, 92(9), 1711-9; Pao, Wang et al. *Pub. Library of Science Med.* 2005, 2(1), e17); tumores colorrectales (Velho, Oliveira et al. *Eur. J. Cancer* 2005, 41(11), 1649-54; Foukas, Claret et al. *Nature*, 2006, 441(7091), 366-370), en particular los que presentan inestabilidad de microsatélites (Goel, Arnold et al. *Cancer Res.* 2004, 64(9), 3014-21; Nassif, Lobo et al. *Oncogene* 2004, 23(2), 617-28), tumores colorrectales con mutación KRAS (Bos *Cancer Res.* 1989, 49(17), 4682-9; Fearon *Ann. N Y Acad. Sci.* 1995, 768, 101-10); carcinomas gástricos (Byun, Cho et al. *Int. J. Cancer* 2003, 104(3), 318-27); tumores hepatocelulares (Lee, Soung et al. *Oncogene* 2005, 24(8), 1477-80); tumores hepáticos (Hu, Huang et al. *Cancer* 2003, 97(8), 1929-40; Wan, Jiang et al. *Cancer Res. Clin. Oncol.* 2003, 129(2), 100-6); melanomas primarios y mayor grosor tumoral asociado (Guldberg, thor Straten et al. *Cancer Res.* 1997, 57(17), 3660-3; Tsao, Zhang et al. *Cancer Res.* 2000, 60(7), 1800-4; Whiteman, Zhou et al. *Int. J. Cancer* 2002, 99(1), 63-7; Goel, Lazar et al. *J. Invest. Dermatol.* 126(1), 2006, 154-60); tumores pancreáticos (Asano, Yao et al. *Oncogene* 2004, 23(53), 8571-80); carcinoma de próstata (Cairns, Okami et al. *Cancer Res.* 57(22), 4997-5000; Gray, Stewart et al. *Br. J. Cancer* 1998, 78(10), 1296-300; Wang, Parsons et al. *Clin. Cancer Res.* 1998, 4(3), 811-5; Whang, Wu et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95(9), 5246-50; Majumder and Sellers *Oncogene* 2005, 24(50) 7465-74; Wang, Garcia et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103(5), 1480-5; (Lu, Ren et al. *Int. J. Oncol.* 2006, 28(1), 245-51; Mulholland, Dedhar et al. *Oncogene* 25(3), 2006, 329-37; Xin, Teitell et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1 2006, 03(20), 7789-94; Mikhailova, Wang et al. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008, 617, 397-405; Wang, Mikhailova et al. *Oncogene* 2008, 27(56), 7106-7117); carcinoma de tiroides, en particular en el subtipo anaplásico (Garcia-Rostan, Costa et al. *Cancer Res.* 2005, 65(22), 10199-207); carcinoma folicular de tiroides (Wu, Mambo et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90(8), 4688-93); linfoma anaplásico de células grandes (ALCL); hamartomas, angiomieliolipomas, linfangioleiomiomatosis esporádica y asociada a TSC: enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple) (Bissler, McCormack et al. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358(2), 140-151); hemangioma esclerosante (Randa M. S. Amin *Pathology International* 2008, 58(1), 38-44); síndrome de Peutz-Jeghers (PJS); cáncer de cabeza y cuello (Gupta, McKenna et al. *Clin. Cancer Res.* 2002, 8(3), 885-892); neurofibromatosis (Ferner *Eur. J. Hum. Genet.* 2006, 15(2), 131-138; Sabatini *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6(9), 729-734; Johannessen, Johnson et al. *Current Biology* 2008, 18(1), 56-62); degeneración macular; edema macular; leucemia mieloide; lupus sistémico; y síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS).

Resumen de la invención

A continuación solo se resumen algunos aspectos de la invención y no se pretende que sean de naturaleza limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen con más detalle a continuación.

Los autores de la invención reconocen la importante función de PI3K y mTOR en procesos biológicos y en estados patológicos y, por lo tanto, comprenden que serían deseables inhibidores de estas proteína quinasas. Por consiguiente, la invención proporciona compuestos que inhiben, regulan y/o modulan PI3K y/o mTOR que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer, en mamíferos. Esta invención también proporciona métodos para hacer el compuesto, métodos para usar dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, en especial seres humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Un primer aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



o un solo estereoisómero o mezclas de sus isómeros y además opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^6 ; o

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ;

R^2 es $-NR^3R^4$;

R^3 es hidrógeno, alquilo o alcóxicarbonilalquilo; y R^4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente

sustituído, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o

R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET opcionalmente sustituido en cualquier átomo del anillo que puede estar sustituido, con R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f};

5 HET es

(a) un anillo saturado o parcialmente insaturado, pero no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y donde el resto de los átomos del anillo son carbono; o

10 (b) un anillo parcialmente insaturado, pero no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono, y cuyo anillo está condensado con un anillo benzo; o

15 (c) un anillo bicíclico condensado, con puente o espirocíclico, de 7 a 11 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono y donde cada anillo del anillo de 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no completamente aromático; o

(d) un anillo bicíclico condensado, con puente o espirocíclico, de 7 a 11 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono y donde cada anillo del anillo biciclo de 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no completamente aromático, y donde el anillo bicíclico de 7 a 11 miembros está condensado con un anillo benzo;

R^{5a} y R^{5c} son independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{5h} es hidrógeno o halógeno;

R^{5b} es hidrógeno, amino o halógeno;

R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno:

25 cada R⁶, cuando R⁶ está presente, es independientemente nitro; ciano; halógeno; alquilo; alquenoilo; alquinilo; halógeno; halogenoalquilo; -OR^{8a}, -NR⁸R^{8a}, -C(O)NR⁸R^{8a}, -NR⁸C(O)OR⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R^{8a}, -NR⁸C(O)NR^{8a}R⁹; carboxi, -C(O)OR⁹, alquilcarbonilo; alquilo sustituido con 1 ó 2 -C(O)NR⁸R^{8a}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R¹⁴; o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

30 cada R⁷, cuando R⁷ está presente, es independientemente oxo; nitro; ciano; alquilo; alquénilo; alquinilo; halógeno; halogenoalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; -OR^{8a}, -SR¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -NR⁸R^{8a}, -C(O)NR⁸R^{8a}, -NR⁸C(O)OR⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R^{8a}, -NR⁸C(O)NR^{8a}R⁹; carboxi; -C(O)OR⁹; alquilcarbonilo; -S(O)₂NR⁸R⁹; alquilo sustituido con 1 ó 2 -NR⁸R^{8a}, alquilo sustituido con 1 ó 2 -NR⁸C(O)R^{8a}; cicloalquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

35 R⁸ es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, hidroxialquilo o halogenoalquilo;

R^a es hidrógeno, alquilo, alquênilo, alquinilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo opcionalmente substituído, cicloalquilalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilo opcionalmente substituído, fenilo opcionalmente substituído, fenilalquilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído, o heteroarilalquilo opcionalmente substituído;

R⁹ es alquilo, alquênilo, alquinilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, halogenoalquilo o heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido;

R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno; halógeno; alquilo; halogenoalquilo; halogenoalquenilo; hidroxialquilo; alquiltio; alquilsulfonilo; hidroxilo; alcoxi; halogenoalcoxi; ciano; alcoxycarbonilo; carboxi; amino; alquilamino; dialquilamino; -C(O)R¹²; -C(O)NR¹¹R^{11a}; cicloalquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; fenilalquilo opcionalmente sustituido; feniloxi opcionalmente sustituido; feniloxialquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o dos de R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f} cuando están unidos al mismo carbono forman oxo, imino o tiono;

R¹¹ hidrógeno, alquilo o alquenilo;

R^{11a} hidrógeno, alquilo o alqueno;

R^{12} es alquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{13} es alquilo o halogenoalquilo; y

- 5 cada R^{14} , cuando R^{14} está presente, es independientemente amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, halógeno, hidroxí, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, o fenilo opcionalmente sustituido.

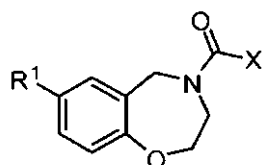
En un segundo aspecto, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende 1) un compuesto de fórmula I o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros, opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y 2) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 10 En un tercer aspecto, se describe un método para inhibir la actividad in vivo de la PI3K y además opcionalmente mTOR, comprendiendo el método administrar a un paciente una cantidad eficaz inhibidora de PI3K y además opcionalmente inhibidora de mTOR, de un compuesto de fórmula IA, compuesto de fórmula I o un solo estereoisómero o mezcla de sus estereoisómeros, opcionalmente como una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable o su composición farmacéutica.

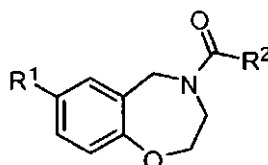
- 15 En un cuarto aspecto, se describe un método para tratar una enfermedad, trastorno o síndrome, cuyo método comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros, opcionalmente como una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros, opcionalmente como una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En un quinto aspecto, la invención proporciona un método para hacer un compuesto de fórmula I(a), cuyo método comprende

(a) hacer reaccionar el siguiente compuesto intermedio o una de sus sales:



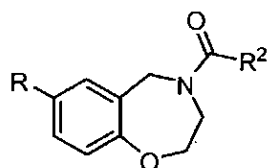
- 25 donde X es halógeno y R^1 es como se ha definido en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I; con un compuesto intermedio de fórmula R^2H donde R^2 es como se ha definido en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I, para dar un compuesto de la invención de fórmula I(a)



I(a);

- 30 y opcionalmente separar los isómeros individuales; y opcionalmente modificar cualquiera de los grupos R^1 y R^2 ; y opcionalmente formar una de sus sales farmacéuticamente aceptable; o

(b) hacer reaccionar el siguiente compuesto intermedio, o una de sus sales:



donde R es halógeno o $-B(OR')_2$ (donde ambos R' son hidrógeno o los dos R' juntos forman un éster borónico), y R^2 es como se ha definido en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I; con un compuesto intermedio

de fórmula R^1Y donde Y es halógeno cuando R es $-B(OR)_2$ e Y es $-B(OR)_2$ cuando R es halógeno, y R^2 es como se ha definido en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I, para dar un compuesto de la invención de fórmula I(a); y opcionalmente separar isómeros individuales; y opcionalmente modificar cualquiera de los grupos R^1 y R^2 ; y opcionalmente formar una sal, hidrato, solvato farmacéuticamente aceptable o sus combinaciones.

5 Descripción detallada de la invención

Abreviaturas y definiciones

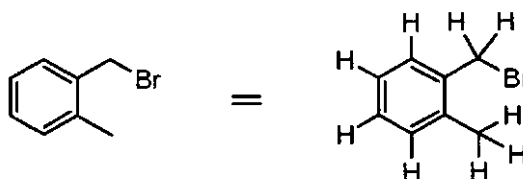
Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todo el documento:

AcOH	ácido acético
an.	ancho
°C	grados Celsius
conc.	concentrado
d	doblete
dd	doblete de dobletes
dt	doblete de tripletes
DCM	diclorometano
DIEA o DIPEA	<i>N,N</i> -di-isopropil- <i>N</i> -etilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno
EI	ionización por impacto electrónico
equiv	equivalentes
g	gramo(s)
GC/MS	cromatografía de gases/espectrometría de masas
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
l	litro(s)
LC/MS	cromatografía de líquidos/espectrometría de masas
M	molar o molaridad
m	multiplete
MeOH	metanol
mg	miligramo(s)
MHz	megahertz (frecuencia)
min	minuto(s)
ml	mililitro(s)
μl	microlitro(s)
μM	micromolar
μmol	micromol(es)
mM	milimolar
mmol	milimol(es)
mol	mol(es)
MS	análisis de espectrometría de masas
Ms	mesilo
N	normal o normalidad
nM	nanomolar
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
q	cuartete
quant	cuantitativo
t.a.	temperatura ambiente
s	singlete
t o tr	triplete
THF	tetrahidrofurano
Ts	tosilo

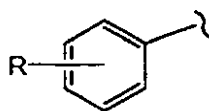
El símbolo "-" significa un enlace sencillo, "=" significa un doble enlace, "≡" significa un triple enlace, "—" significa un enlace de tipo "—".

significa un enlace sencillo o doble. El símbolo  se refiere a un grupo en un doble enlace que ocupa la posición en el extremo de un doble enlace al que está unido el símbolo; es decir, la geometría E o Z del doble enlace es ambigua. Cuando un grupo se representa escindido de su fórmula original, se usará el símbolo  al final del enlace que se ha escindido teóricamente con el fin de separar el grupo de su fórmula estructural original.

- 5 Cuando se representan o describen estructuras químicas, salvo que se exponga explícitamente otra cosa, se supone que todos los carbonos tienen sustitución de hidrógeno hasta cumplir con una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura de la parte izquierda del siguiente esquema hay 9 hidrógenos implícitos. Los 9 hidrógenos se representan en la estructura de la parte derecha. A veces, un átomo particular en una estructura se describe en la fórmula en texto con un hidrógeno o hidrógenos como sustitución (hidrógeno definido expresamente), por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. El experto en la técnica entiende que las técnicas descriptivas mencionadas antes son comunes en la técnica química para proporcionar brevedad y simplicidad a la descripción de estructuras de otra manera complejas.

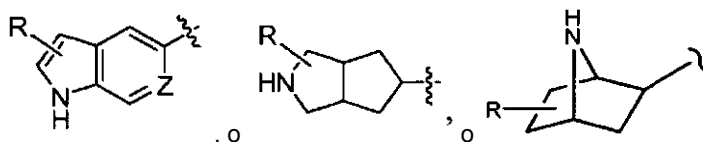


Si un grupo "R" se representa como "flotando" en un sistema de anillo, como por ejemplo en la fórmula:



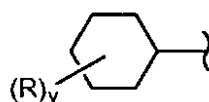
- 15 entonces, salvo que se defina de otra forma, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillo, asumiendo la sustitución de un hidrógeno representado, implícito o definido expresamente de uno de los átomos del anillo, siempre que se forme una estructura estable.

Si un grupo "R" se representa como flotando en un sistema de anillos condensados o con puente, como por ejemplo en las fórmulas:



- 20 entonces, salvo que se defina otra cosa, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos condensado o con puente, asumiendo la sustitución de un hidrógeno representado (por ejemplo, el -NH- en la fórmula anterior), hidrógeno implícito (por ejemplo, como en las fórmulas anteriores donde los hidrógenos no se muestran pero se entiende que están presentes), o hidrógeno expresamente definido (por ejemplo donde en la fórmula anterior, "Z" es igual a $=\text{CH}-$) de uno de los átomos de anillo, siempre que se forme una estructura estable.
- 25 En el ejemplo representado, el grupo "R" puede residir en el anillo de 5 miembros o de 6 miembros del sistema de anillos condensados o con puente.

Cuando un grupo "R" se representa como existente en un sistema de anillo que contiene carbonos saturados, como por ejemplo en la fórmula:



- 30 donde, en este ejemplo "y" puede ser más de 1, asumiendo que cada uno sustituye un hidrógeno realmente representado, implícito o expresamente definido en el anillo; entonces, salvo que se defina otra cosa, cuando la estructura resultante es estable, dos "R" pueden estar en el mismo carbono. En otro ejemplo, dos R en el mismo carbono, incluyendo este carbono, pueden formar un anillo, creando así una estructura de anillo espirocíclico con el anillo representado como ejemplo en la fórmula:
- 35



"Acilo" significa un radical $-C(O)R$ donde R es alquilo, halogenoalquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, como se define en la presente memoria, p. ej. acetilo, trifluorometilcarbonilo o 2-metoxietilcarbonilo, y similares.

- 5 "Acilamino" significa un radical $-NRR'$ donde R es hidrógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi y R' es acilo, como se define en la presente memoria.

"Aciloxi" significa un radical $-OR$ donde R es acilo, como se define en la presente memoria, p. ej. cianometilcarbonilo, y similares.

- 10 "Administración" y sus variantes (p. ej., "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención, significa introducir el compuesto en el sistema del animal que necesita tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o su profármaco se proporciona en combinación con uno o más agentes activos diferentes (p. ej., cirugía, radiación, quimioterapia, etc.), "administración" y sus variantes se entiende que cada una incluye la introducción simultánea y secuencial del compuesto o su profármaco y otros agentes.

- 15 "Alqueno" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo radical contiene al menos un doble enlace, p. ej., etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo y 1-pent-3-enilo, y similares.

"Alcoxi" significa un grupo $-OR$ donde R es grupo alquilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y similares.

- 20 "Alcoxialquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con al menos 1, específicamente 1, 2 ó 3 grupos alcoxi como se definen en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen metoximetilo y similares.

"Alcoxycarbonilo" significa un grupo $-C(O)R$ donde R es alcoxi, como se define en la presente memoria.

- 25 "Alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, p. ej., metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluyendo todas las formas isómeras), o pentilo (incluyendo todas las formas isómeras), y similares.

"Alquilamino" significa un grupo $-NHR$ donde R es alquilo, como se define en la presente memoria.

"Alquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con 1 ó 2 grupos alquilamino, como se definen en la presente memoria.

"Alquilaminoalquilo" significa un grupo $-OR$ donde R es alquilaminoalquilo, como se define en la presente memoria.

- 30 "Alquilcarbonilo" significa un grupo $-C(O)R$ donde R es alquilo, como se define en la presente memoria.

"Alquilsufonilo" significa un grupo $-S(O)_2R$ donde R es alquilo, como se define en la presente memoria.

"Alquilsulfonilalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con al menos 1, preferiblemente 1 ó 2 grupos alquilsufonilo, como se definen en la presente memoria.

- 35 "Alquino" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo radical contiene al menos un triple enlace, p. ej., etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares.

"Amino" significa $-NH_2$.

"Aminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con al menos 1, específicamente 1, 2 ó 3 grupos amino.

"Aminoalquilo" significa un grupo $-OR$ donde R es aminoalquilo, como se define en la presente memoria.

- 40 "Aminocarbonilo" significa un grupo $-C(O)NH_2$.

"Alquilaminocarbonilo" significa un grupo $-C(O)NHR$ donde R es alquilo como se define en la presente memoria.

"Arilo" significa un anillo monovalente de 6 a 14 miembros, mono o bicarbocíclico, en el que el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos en el anillo bicíclico es aromático. Salvo que se indique otra cosa, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo en el radical, que permitan las reglas de

valencia. Los ejemplos representativos incluyen fenilo, naftilo e indanilo, y similares.

"Aralalquilo" significa un alquilo radical, como se define en la presente memoria, sustituido con 1 ó 2 grupos arilo, como se definen en la presente memoria, p. ej., bencilo y fenetilo, y similares.

"Aralalquilo" significa un grupo -OR donde R es arilaquilo, como se define en la presente memoria.

5 "Cianoalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con 1 ó 2 grupos ciano.

"Cicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente, monocíclico o bicíclico o tricíclico condensado o con puente, saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. Salvo que se exponga lo contrario, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo en el radical, que permitan las reglas de valencia. Se pueden sustituir 1 ó 2 átomos de carbono del anillo por un grupo
10 -C(O)-, -C(S)- o -C(=NH)-. Más específicamente, el término cicloalquilo incluye, pero sin limitar, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilo, ciclohex-3-enilo, o (1*r*,3*r*,5*R*,7*R*)-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2-ilo, y similares.

"Cicloalquilalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con al menos 1, específicamente 1 ó 2, grupo(s) cicloalquilo como se definen en la presente memoria.

15 "Dialquilamino" significa un radical -NRR' donde R y R' son alquilo como se define en la presente memoria, o un derivado N-óxido, o uno de sus derivados protegido, p. ej., dimetilamino, dietilamino, y *N,N*-metilpropilamino o y *N,N*-metiletilamino, y similares.

"Dialquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con 1 ó 2 grupos dialquilamino, como se define en la presente memoria.

20 "Dialquilaminoalquilo" significa un grupo -OR donde R es dialquilaminoalquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen 2-(*N,N*-dietilamino)-etiloxi, y similares.

"Dialquilaminocarbonilo" significa un grupo -C(O)NRR' donde R y R' son alquilo como se define en la presente memoria.

"Halogeno-" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

25 "Halogenoalcoxi" significa un grupo -OR' donde R' es halogenoalquilo como se define en la presente memoria, p. ej., trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, y similares.

"Halogenoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos, específicamente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de halógeno, p. ej., trifluorometilo, 2-cloroetilo y 2,2-difluoroetilo, y similares.

30 "Heteroarilo" significa un radical monovalente monocíclico o bicíclico condensado o con puente, de 5 a 14 átomos en el anillo, que contiene uno o más, específicamente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo, donde cada heteroátomo es independientemente -O-, -S(O)_n (n es 0, 1 ó 2), -NH-, -N=, o N-óxido, siendo el resto de los átomos del anillo carbonos, en donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en donde al menos uno de los anillos condensados que comprende el radical bicíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono del anillo de cualquiera de los anillo no aromáticos que comprenden un radical bicíclico se pueden sustituir por un grupo -C(O)-,
35 -C(S)- o -C(=NH)-. Salvo que se exponga otra cosa, la valencia puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo del grupo heteroarilo, que permita las reglas de valencia. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, pero sin limitar, 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-triazolilo, ftalimidilo, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, indolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo (incluyendo, por ejemplo, 2,3-dihidro-1*H*-indol-2-ilo o 2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilo, y similares), isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzodioxol-4-ilo, benzofuranilo, cinolinilo, indolizínilo,
40 naftiridin-3-ilo, ftalazin-3-ilo, ftalazin-4-ilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo, por ejemplo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo o tetrahidroisoquinolin-6-ilo, y similares), pirrolo[3,2-*c*]piridinilo (incluyendo, por ejemplo, pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-ilo o pirrolo[3,2-*c*]piridin-7-ilo, y similares), benzopirranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[*d*][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo, tiazolilo, isotiazolilo,
45 tiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, y sus derivados, o N-óxido o uno de sus derivados protegido. La expresión "heteroarilo de 5 ó 6 miembros" describe un subconjunto del término "heteroarilo".

"Heteroarilalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con al menos 1, específicamente 1 ó 2 grupos heteroarilo, como se definen en la presente memoria.

50 "Heterocicloalquilo" significa un grupo monocíclico monovalente, saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 3 a 8 átomos en el anillo, o un grupo bicíclico o tricíclico, condensado o con puente, monovalente, saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 5 a 12 átomos en el anillo, con uno o más, específicamente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo, donde cada heteroátomo es independientemente O, S(O)_n (n es 0, 1 ó 2), -N=, o -NH-, siendo el resto de los átomos del anillo carbonos. Uno o dos átomos de carbono del anillo

se pueden sustituir por un grupo -C(O)-, -C(S)-, o -C(=NH)-. Salvo que se exponga otra cosa, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo del radical, que permita las reglas de valencia. Cuando el punto de la valencia está situado en un átomo de nitrógeno, R^y está ausente. Más específicamente, el término heterocicloalquilo incluye, pero sin limitar, azetidino, pirrolidino, 2-oxopirrolidino, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, piperidino, 4-piperidono, morfolino, piperazino, 2-oxopiperazino, tetrahidropirano, 2-oxopiperidino, tiomorfolino, tiamorfolino, perhidroazepino, pirazolidino, imidazolino, imidazolidino, dihidropiridino, tetrahidropiridino, oxazolino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolino, tiazolidino, quinclidino, isotiazolidino, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidrofuro, tetrahidropirano, (3*aR*,6*aS*)-5-metiloctahidrociclopenta[c]pirrolilo y (3*aS*,6*aR*)-5-metil-1,2,3,3*a*,4,6*a*-hexahidrociclopenta[c]pirrolilo, y sus derivados y N-óxido o uno de sus derivados protegido.

"Heterocicloalquilalquilo" significa un radical alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con 1 ó 2 grupos heterocicloalquilo, como se definen en la presente memoria, p. ej., morfolinilmetilo, y *N*-pirrolidiniletilo, y 3-(*N*-azetidil)propilo, y similares.

"Heterocicloalquiloxi" significa un grupo -OR donde R es heterocicloalquilo, como se define en la presente memoria.

"Hidroalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con al menos 1, preferiblemente 1, 2, 3 ó 4 grupos hidroxilo.

"Fenilalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo.

"Fenilalquiloxi" significa un grupo -OR donde R es fenilalquilo, como se define en la presente memoria.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descritos posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos donde dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Un experto en la técnica entenderá que con respecto a cualquier molécula descrita como que contiene uno o más sustituyentes opcionales, se entiende que están incluidos solo los compuestos estéricamente posibles y/o sintéticamente factibles. "Opcionalmente sustituido" se refiere a todos los modificadores posteriores en un término, salvo que se exponga lo contrario. A continuación se presenta una lista de sustituciones opcionales de ejemplo en la definición de "sustituido".

"Arilo opcionalmente sustituido" significa un grupo arilo, como se define en la presente memoria, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, alcoxi, alquenilo, alógeno, hidroxilo, alcocarbonilo, alqueniloxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, o aminoalcoxi; o arilo es pentafluorofenilo. Dentro de los sustituyentes opcionales en "arilo", el alquilo y alquenilo, solos o como parte de otro grupo (incluyendo, por ejemplo, el alquilo en alcocarbonilo), están independientemente opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 halógenos.

"Arilalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con arilo opcionalmente sustituido, como se define en la presente memoria.

"Cicloalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con 1, 2 ó 3 grupos independientemente, acilo, aciloxi, acilamino, alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, alcoxi, alquenilo, alcocarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, alógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, nitro, alcocalquilo, aminoalcoxi, alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi, carboxi o ciano. Dentro de los sustituyentes opcionales anteriores en el "cicloalquilo", el alquilo y alquenilo, solos o como parte de otro grupo en el anillo de cicloalquilo, están independientemente opcionalmente sustituidos 1, 2, 3, 4 ó 5 halógenos, p. ej. halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halogenoalquenilo, o halogenoalquilsulfonilo.

"Cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilo sustituido con al menos 1, específicamente 1 ó 2, grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, como se definen en la presente memoria.

"Heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, alcoxi, alquenilo, alógeno, hidroxilo, alcocarbonilo, alqueniloxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, aminoalcoxi, alquilaminoalcoxi o dialquilaminoalcoxi. Dentro de los sustituyentes opcionales en "heteroarilo", el alquilo y alquenilo, solos o como parte de otro grupo (incluyendo, por ejemplo, el alquilo en alcocarbonilo), están independientemente opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 halógenos.

"Heteroarilalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria,

sustituido con al menos 1, específicamente 1 ó 2 grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos, como se definen en la presente memoria.

"Heterocicloalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterocicloalquilo, como se define en la presente memoria, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente, acilo, acilamino, aciloxi, halogenoalquilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, alqueniloxi, halógeno, hidroxilo, alcóxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, aminoalcoxi, o fenilalquilo. Dentro de los sustituyentes opcionales en "heterocicloalquilo", el alquilo y alquenilo, solos o como parte de otro grupo (incluyendo, por ejemplo, el alquilo en alcóxicarbonilo), están independientemente opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 halógenos.

"Heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con al menos 1, específicamente 1 ó 2 grupos heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos, como se definen en la presente memoria.

"Fenilo opcionalmente sustituido" significa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, alcoxi, alqueniloxi, halógeno, hidroxilo, alcóxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, o aminoalcoxi, o arilo es pentafluorofenilo. Dentro de los sustituyentes opcionales en "fenilo", el alquilo y alquenilo, solos o como parte de otro grupo (incluyendo, por ejemplo, el alquilo en alcóxicarbonilo), están independientemente opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 halógenos.

"Fenilalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo opcionalmente sustituidos, como se definen en la presente memoria.

"Fenilsulfonilo opcionalmente sustituido" significa un grupo $-S(O)_2R$ donde R es fenilo opcionalmente sustituido, como se define en la presente memoria.

"Oxo" significa un oxígeno que está unido por un doble enlace.

"Rendimiento" para cada una de las reacciones descritas en la presente memoria se expresa como un porcentaje del rendimiento teórico.

"Metabolito" se refiere al producto de rotura o producto final de un compuesto o su sal, producido por el metabolismo o por biotransformación en el cuerpo animal o humano; por ejemplo, la biotransformación a una molécula más polar, tal como por oxidación, reducción o hidrólisis, o a un conjugado (véase, Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990, para una discusión de la biotransformación). Como se usa en la presente memoria, el metabolito de un compuesto de la invención o su sal puede ser la forma biológicamente activa en el cuerpo. En un ejemplo, se puede usar un fármaco de modo que se libera in vivo la forma biológicamente activa, un metabolito. En otro ejemplo, un metabolito biológicamente activo se descubre accidentalmente, es decir no se realizó un diseño de fármaco propiamente dicho. Un ensayo para la actividad de un metabolito de un compuesto de la presente invención será conocido para el experto en la técnica, a la luz de la presente descripción.

"Paciente" para los propósitos de la presente invención, incluye seres humanos y otros animales, en particular mamíferos, y otros organismos. Por lo tanto, los métodos se pueden aplicar tanto en terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En una realización específica, el paciente es un mamífero, en una realización más específica el paciente es un ser humano.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que tiene la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Se puede encontrar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, o S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66:1-19.

Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilénbis-(ácido 3-hidroxio-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butil-acético, ácido laurilsulfúrico, ácido

glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico, y similares.

Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se sustituye por un ion metálico, tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales específicas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitar, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, trometamina, N-metilglucamina, resinas poliaminas, y similares. Son bases orgánicas de ejemplo isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina, y cafeína. "Platino(s)," y "agente(s) que contiene(n) platino", incluyen, por ejemplo, cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto de la invención, que cuando se administra a un paciente, mejora un síntoma de la enfermedad. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el estado patológico y su gravedad, la edad del paciente que se va a tratar, y similares. La cantidad terapéuticamente eficaz la puede determinar de forma rutinaria el experto en la técnica teniendo en cuenta su conocimiento y esta descripción.

"Prevenir" o "prevención" de una enfermedad, trastorno o síndrome incluye inhibir que se produzca la enfermedad en un ser humano, es decir, haciendo que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno o síndrome en un animal que pueda estar expuesto o tenga predisposición a la enfermedad, trastorno o síndrome, pero que todavía no experimente o presente síntomas de la enfermedad, trastorno o síndrome.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, trastorno o síndrome, como se usa en la presente memoria, incluye (i) inhibir la enfermedad, trastorno o síndrome, es decir, detener su desarrollo; y (ii) aliviar la enfermedad, trastorno o síndrome, es decir, producir el retroceso de la enfermedad, trastorno o síndrome. Como se sabe en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para el suministro sistémico frente al localizado, para la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, interacción con fármacos y la gravedad de la afección, y los podrá determinar el experto en la técnica mediante experimentación rutinaria.

Realizaciones de la invención

Los siguientes párrafos presentan una serie de realizaciones de los compuestos de la invención. En cada caso, la realización incluye tanto los compuestos citados, así como un solo estereoisómero o mezcla de sus estereoisómeros, así como una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Realizaciones (A1): En otra realización, el compuesto de fórmula I es en el que R^{5a} es hidrógeno o alquilo y R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , y R^{5g} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I. En otra realización, el compuesto de fórmula I es en el que R^{5a} es alquilo y R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I.

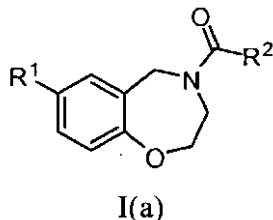
Realizaciones (A2): En otra realización, el compuesto de fórmula I es en el que R^{5b} es hidrógeno, amino o halógeno, y R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5h} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I. En otra realización, el compuesto de fórmula I es en el que R^{5b} es halógeno y R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5h} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I. En otra realización, el compuesto de fórmula I es en el que R^{5b} es fluoro y R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5h} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I. En otra realización, el compuesto de fórmula I es en el que R^{5b} es amino; R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5h} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I.

Realizaciones (A3): En otra realización, el compuesto de fórmula I es en el que R^{5c} es hidrógeno o alquilo y R^{5a} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I. En otra realización, el compuesto de fórmula I es en el que R^{5c} es alquilo y R^{5a} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I.

Realizaciones (A4): En otra realización, el compuesto de fórmula I es en el que R^{5h} es hidrógeno o halógeno y R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5b} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I. En otra realización, el compuesto de fórmula I es en el que R^{5h} es halógeno y R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5b} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I. En otra realización, el compuesto de fórmula I es en el que

R^{5h} es fluoro y R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5b} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I.

Realización (B): Otra realización de la invención se dirige a un compuesto de fórmula I(a)



- 5 donde R^1 , R^2 , y todos los otros grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I.

Realización (B1): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde

R^1 es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^6 ; o

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ;

- 10 R^2 es $-NR^3R^4$;

R^3 es hidrógeno, alquilo o alcóxicarbonilalquilo; y R^4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o

R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET opcionalmente sustituido en cualquier átomo del anillo que puede estar sustituido, con R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} ;

- 15 HET es

(a) un anillo saturado o parcialmente insaturado, pero no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y donde el resto de los átomos del anillo son carbono; o

- 20 (b) un anillo parcialmente insaturado, pero no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono, y cuyo anillo está condensado con un anillo benzo; o

- (c) un anillo bicíclico condensado, con puente o espirocíclico, de 7 a 11 miembros en el anillo que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono y donde cada anillo del anillo 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no completamente aromático; o

- 30 (d) un anillo bicíclico condensado, con puente o espirocíclico, de 7 a 11 miembros en el anillo que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono y donde cada anillo del anillo bicíclico de 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no completamente aromático, y donde el anillo bicíclico de 7 a 11 miembros está condensado con un anillo benzo;

cada R^6 , cuando R^6 está presente, es independientemente nitro, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} ;

cada R^7 , cuando R^7 está presente, es independientemente alquilo, cicloalquilo, halógeno, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8S(O)_2R^{8a}$ o $-S(O)_2NR^8R^9$;

- 35 R^8 es hidrógeno, alquilo o alquienilo;

R^{8a} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o fenilalquilo opcionalmente sustituido;

R^9 es alquilo o halogenoalquilo; y

- 40 R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquienilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcóxicarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido,

- cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o dos de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} cuando están unidos al mismo carbono forman oxo, imino o tiono;
- 5 R^{11} hidrógeno, alquilo o alquenilo;
- R^{11a} hidrógeno, alquilo o alquenilo;
- R^{12} es alquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; y
- cada R^{14} , cuando está presente, es halógeno, alquilo o alcóxicarbonilo.
- 10 Realización (B1a): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde
- R^1 es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^6 ; o
- R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ;
- R^2 es $-NR^3R^4$;
- 15 R^3 es hidrógeno, alquilo o alcóxicarbonilalquilo; y R^4 es cicloalquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo, fenilo, o fenilo sustituido con 1 ó 2 alquilos; o
- R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET opcionalmente sustituido en cualquier átomo del anillo que puede estar sustituido, con R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} ;
- HET es
- 20 (a) un anillo saturado o parcialmente insaturado, pero no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y donde el resto de los átomos del anillo son carbono; o
- (b) un anillo parcialmente insaturado, pero no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono, y cuyo anillo está condensado con un anillo benzo; o
- 25 (c) un anillo bicíclico condensado, con puente o espirocíclico, de 7 a 11 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono y donde cada anillo del anillo 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no completamente aromático; o
- (d) un anillo bicíclico condensado, con puente o espirocíclico, de 7 a 11 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono y donde cada anillo del anillo bicíclico de 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no completamente aromático, y donde el anillo bicíclico de 7 a 11 miembros está condensado con un anillo benzo;
- 30 cada R^6 , cuando R^6 está presente, es independientemente nitro, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} ;
- 35 cada R^7 , cuando R^7 está presente, es independientemente alquilo, cicloalquilo, halógeno, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8S(O)_2R^{8a}$ o $-S(O)_2NR^8R^9$;
- R^8 es hidrógeno, alquilo o alquenilo;
- R^{8a} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, heterocicloalquilo o fenilalquilo;
- 40 R^9 es alquilo o halogenoalquilo; y
- R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcóxicarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, fenilalquilo, feniloxi, feniloxialquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, donde la parte del anillo de cualquiera de fenilo, fenilalquilo, feniloxi, feniloxialquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} está opcionalmente sustituida con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo, halogenoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, o cicloalquilo; o dos de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} cuando están unidos al mismo carbono forman oxo, imino o tiono;
- 45

R^{11} hidrógeno, alquilo o alquénilo;

R^{11a} hidrógeno, alquilo o alquénilo;

R^{12} es alquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{14} , cuando está presente, es halógeno, alquilo o alcoxycarbonilo.

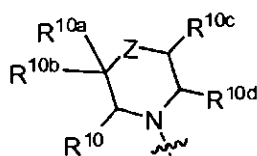
5 Realización (B2): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde

R^1 es como se define en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I;

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 es hidrógeno, alquilo, o alcoxycarbonilalquilo; y R^4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o

10 R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET y HET es indolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo, o 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-epiminonaft-9-ilo, donde cualquier átomo que pueda estar sustituido en HET está opcionalmente sustituido con R^{10} , R^{10a} y R^{10b} ; o

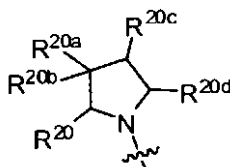
R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a):



(a);

donde Z es un enlace $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^Z)-$, $-C(R^{10e})(R^{10f})-$ o alqueno C_{2-3} ;

15 R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b):



(b);

donde

(a) R^{20} y R^{20c} o R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente; o

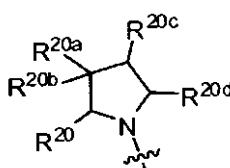
20 (b) R^{20a} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado; o

(c) R^{20a} y R^{20b} junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico espirocíclico;

donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ;

25 y el resto de R^{20} , R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} y R^{20d} son hidrógeno; o

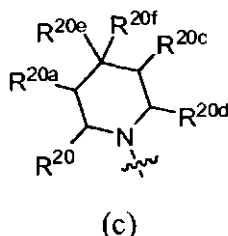
R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b):



(b);

donde R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo, y R^{20a} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto tricíclico donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} , y R^{20b} es hidrógeno; o

- 5 R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c):



donde

(a) R^{20} y R^{20d} o R^{20} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente

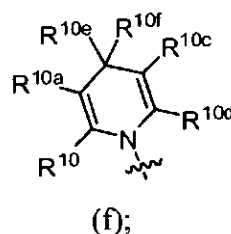
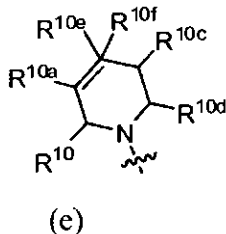
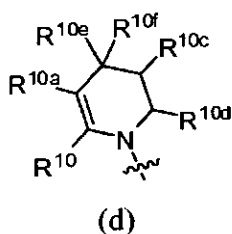
- 10 (b) R^{20e} y R^{20f} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico espirocíclico,

(c) R^{20} y R^{20a} o R^{20a} y R^{20e} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado;

donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ;

- 15 y donde el resto de R^{20} , R^{20a} , R^{20c} , R^{20d} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10} , R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente; o

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (d), (e) o (f):



- 20 R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno; halógeno; alquilo; halogenoalquilo; halogenoalqueno; hidroxialquilo; alquiltio; alquilsulfonilo; hidroxilo; alcoxi; halogenoalcoxi; ciano; alcocarbonilo; carboxi; amino; alquilamino; dialquilamino; $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$; cicloalquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; fenilalquilo opcionalmente sustituido; feniloxi opcionalmente sustituido; feniloxialquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o dos de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} cuando están unidos al mismo carbono forman oxo, imino o tiono;

R^{11} hidrógeno, alquilo o alqueno;

R^{11a} hidrógeno, alquilo o alqueno; y

R^{12} es alquilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Realización (B2a): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde

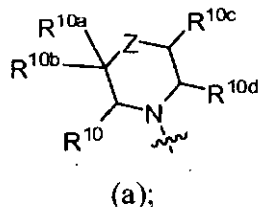
- 30 R^1 es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^6 ; o

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ;

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 es hidrógeno, alquilo o alcocarbonilalquilo; y R^4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET y HET es indolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo o 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaft-9-ilo, donde cualquier átomo que pueda estar sustituido en HET está opcionalmente sustituido con R^{10} , R^{10a} y R^{10b} ; o

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a):

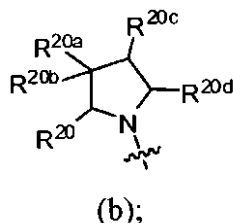


5

donde

donde Z es un enlace $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^Z)-$, $-C(R^{10e})(R^{10f})-$ o alquileo C_{2-3} ; o

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b):



10 donde

(a) R^{20} y R^{20c} o R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente; o

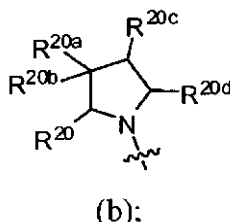
(b) R^{20a} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado; o

15 (c) R^{20a} y R^{20b} junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico espirocíclico;

donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ;

y el resto de R^{20} , R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} y R^{20d} son hidrógeno; o

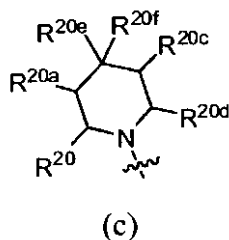
R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b):



20

donde R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo, y R^{20a} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto tricíclico donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ; y R^{20b} es hidrógeno; o

25 R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c):



donde

(a) R^{20} y R^{20d} o R^{20} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente

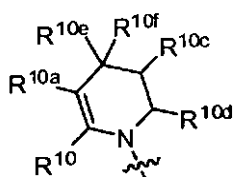
5 (b) R^{20e} y R^{20f} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico espirocíclico,

(c) R^{20} y R^{20a} o R^{20a} y R^{20e} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado;

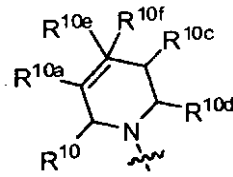
donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ;

10 y donde el resto de R^{20} , R^{20a} , R^{20c} , R^{20d} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10} , R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente; o

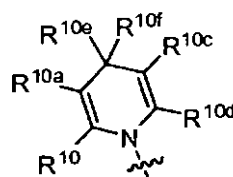
R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (d), (e) o (f):



(d)



(e)



(f);

15 cada R^6 , cuando está presente, es independientemente nitro, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$, o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} ;

cada R^7 , cuando está presente, es independientemente alquilo, cicloalquilo, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o $-NR^8C(O)R^9$;

R^8 es hidrógeno, alquilo o alquénilo;

20 R^{8a} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o fenilalquilo opcionalmente sustituido;

R^9 es alquilo o halogenoalquilo; y

25 R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalquénilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcóxicarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o R^{10a} y R^{10b} juntos forman oxo; o R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo;

30 R^z es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquénilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R^{11} hidrógeno, alquilo o alquénilo;

35 R^{11a} hidrógeno, alquilo o alquénilo;

R^{12} es alquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{14} , cuando está presente, es halógeno, alquilo o alcóxicarbonilo.

Realización (B3): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde

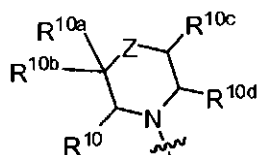
R^1 es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^6 ; o

5 R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ;

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 es hidrógeno, alquilo o alcóxicarbonilalquilo; y R^4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o

10 R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET y HET es indolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaft-9-ilo, donde cualquier átomo que pueda estar sustituido en HET está opcionalmente sustituido con R^{10} , R^{10a} , y R^{10b} ; o

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a):

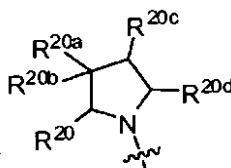


(a);

donde Z es un enlace, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^Z)-$, $-C(R^{10e})(R^{10f})-$, o alquilenos C_{2-3} ;

15 R^Z es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalqueno, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalqueno, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcóxicarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o R^{10a} y R^{10b} juntos forman oxo; o R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo; o

25 R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b):



(b);

donde

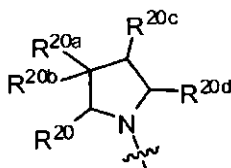
(a) R^{20} y R^{20c} o R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente; o

30 (b) R^{20a} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado; o

(c) R^{20a} y R^{20b} junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico espirocíclico;

35 donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} donde R^{10} y R^{10a} son independientemente hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo, o fenilo opcionalmente sustituido; y el resto de R^{20} , R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} y R^{20d} son hidrógeno; o

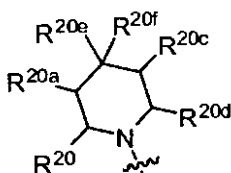
R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b):



(b);

donde R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo y R^{20a} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto tricíclico, y donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} , y R^{20b} es hidrógeno; o

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c):



(c)

donde

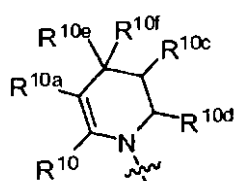
(d) R^{20} y R^{20d} o R^{20} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente

(e) R^{20e} y R^{20f} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico espirocíclico,

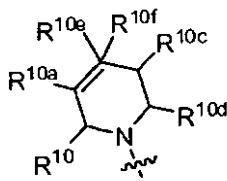
(f) R^{20} y R^{20a} o R^{20a} y R^{20e} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado;

donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con R^{10} y R^{10a} donde R^{10} y R^{10a} son independientemente alquilo o juntos forman oxo; y el resto de R^{20} , R^{20a} , R^{20c} , R^{20d} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10} , R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente, y los R^{10} , R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, hidroxialquilo, fenilo opcionalmente sustituido, o amino, o R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo; o

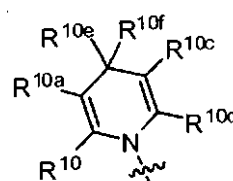
R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (d), (e) o (f):



(d)



(e)



(f)

donde R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo, o fenilo opcionalmente sustituido; o, en la fórmula (d) y (f), R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo;

cada R^6 , cuando está presente, es independientemente nitro, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$, o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} ;

cada R^7 , cuando está presente, es independientemente alquilo, cicloalquilo, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o $-NR^8C(O)R^9$;

R^8 es hidrógeno, alquilo o alquénilo;

R^{8a} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o fenilalquilo opcionalmente

sustituido;

R⁹ es alquilo o halogenoalquilo; y

R¹¹ hidrógeno, alquilo o alquenoilo;

R^{11a} hidrógeno, alquilo o alquenoilo;

5 R¹² es alquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

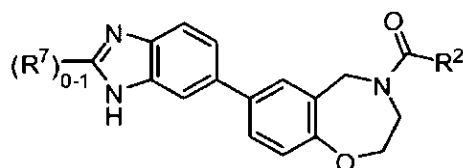
cada R¹⁴, cuando está presente, es halógeno, alquilo o alcoxicarbonilo.

Realizaciones (C): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R⁷; y R², R⁷ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; y R², R⁷ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es heteroarilo sustituido con 1 ó 2 R⁷; y R², R⁷ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3.

Realizaciones (C1): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es un heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R⁷; y R², R⁷ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es un heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; y R², R⁷ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es un heteroarilo de 9 miembros sustituido con 1 ó 2 R⁷; y R², R⁷ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3.

Realizaciones (C2): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es bencimidazolilo, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, tiazolo[4,5-*b*]piridinilo o tiazolo[5,4-*b*]piridinilo, donde R¹ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; y R², R⁷ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es bencimidazolilo, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, tiazolo[4,5-*b*]piridinilo o tiazolo[5,4-*b*]piridinilo, donde R¹ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; cada R⁷, cuando está presente, es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, -NR⁸R^{8a} o -NR⁸C(O)OR⁹; y R⁸, R^{8a}, R⁹, R² y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es bencimidazolilo, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, tiazolo[4,5-*b*]piridinilo o tiazolo[5,4-*b*]piridinilo, donde R¹ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; cada R⁷, cuando está presente, es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, -NR⁸R^{8a} o -NR⁸C(O)OR⁹; R⁸ es hidrógeno; R^{8a} es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; R⁹ es alquilo; y R² y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es bencimidazolilo, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, tiazolo[4,5-*b*]piridinilo o tiazolo[5,4-*b*]piridinilo, donde R¹ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; cada R⁷, cuando está presente, es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, -NR⁸R^{8a} o -NR⁸C(O)OR⁹; R⁸ es hidrógeno; R^{8a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o halogenoalquilo; R⁹ es alquilo C₁₋₃; y R² y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es bencimidazol-6-ilo, 2-metil-bencimidazol-6-ilo, 2-ciclopropil-bencimidazol-6-ilo, 2-trifluorometil-bencimidazol-6-ilo, 2-amino-bencimidazol-6-ilo, 2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-bencimidazol-6-ilo, 2-(2-monofluoroetilamino)-bencimidazol-6-ilo, 2-(2,2-difluoroetilamino)-bencimidazol-6-ilo, 2-(metoxycarbonilamino)-bencimidazol-6-ilo, imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 2-metil-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 2-amino-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 2-ciclopropil-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo o 2-trifluorometil-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo; y R² y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3.

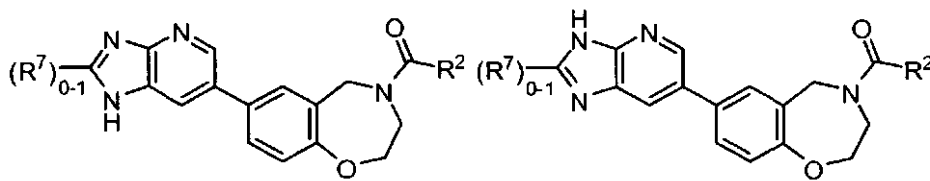
Realizaciones (C3): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(b)



I(b)

donde R^2 y R^7 , cuando están presentes, son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(b) donde R^7 , cuando está presente, es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-NR^8R^{8a}$, o $-NR^8C(O)OR^9$; R^2 , R^8 , R^{8a} , R^9 , y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(b) donde R^7 , cuando está presente, es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-NR^8R^{8a}$ o $-NR^8C(O)OR^9$; R^8 es hidrógeno; R^{8a} es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; R^9 es alquilo; y R^2 es como se define en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se define en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(b) donde R^7 , cuando está presente, es alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo, cicloalquilo, $-NR^8R^{8a}$ o $-NR^8C(O)OR^9$; R^8 es hidrógeno; R^{8a} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o halogenoalquilo; R^9 es alquilo C_{1-3} ; y R^2 es como se define en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se define en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3.

Realizaciones (C4): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(c1) o I(c2)

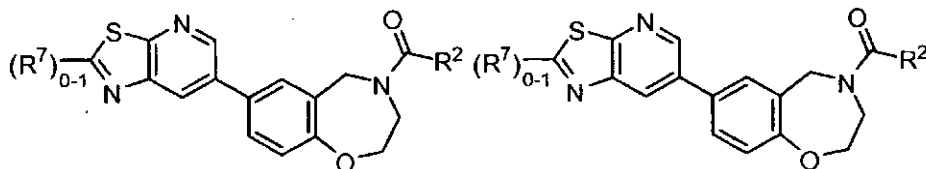


I(c1)

I(c2)

donde R^2 y R^7 son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(c1) o I(c2) donde R^7 , cuando está presente, es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-NR^8R^{8a}$ o $-NR^8C(O)OR^9$; R^2 , R^8 , R^{8a} , R^9 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(c1) o I(c2) donde R^7 , cuando está presente, es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-NR^8R^{8a}$ o $-NR^8C(O)OR^9$; R^8 es hidrógeno; R^{8a} es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; R^9 es alquilo; y R^2 es como se define en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se define en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(c1) o I(c2) donde R^7 , cuando está presente, es alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo, cicloalquilo, $-NR^8R^{8a}$ o $-NR^8C(O)OR^9$; R^8 es hidrógeno; R^{8a} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o halogenoalquilo; R^9 es alquilo C_{1-3} ; y R^2 es como se define en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se define en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3.

Realizaciones (C5): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(d1) o I(d2)



I(d1)

I(d2)

donde R^2 y R^7 son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(d1) o I(d2) donde R^7 , cuando está presente, es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-NR^8R^{8a}$ o $-NR^8C(O)OR^9$; R^2 , R^8 , R^{8a} , R^9 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(d1) o I(d2) donde R^7 , cuando está presente, es alquilo,

halogenoalquilo, cicloalquilo, -NR⁸R^{8a} o -NR⁸C(O)OR⁹; R⁸ es hidrógeno; R^{8a} es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; R⁹ es alquilo; y R² es como se define en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se define en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(d1) o I(d2) donde R⁷, cuando está presente, es alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo, cicloalquilo, -NR⁸R^{8a} o -NR⁸C(O)OR⁹; R⁸ es hidrógeno; R^{8a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o halogenoalquilo; R⁹ es alquilo C₁₋₃; y R² es como se define en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se define en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3.

Realizaciones (C6): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^1 es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ; y R^2 , R^7 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^1 es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^7 ; y R^2 , R^7 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^1 es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo, donde R^1 está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^7 ; y R^2 , R^7 , y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^1 es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo, donde R^1 está sustituido con 1 ó 2 R^7 ; y R^2 , R^7 , y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^1 es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo, donde R^1 está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^7 ; R^7 es halógeno, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-NR^8S(O)_2R^{8a}$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^{8a}$ o $-NR^8R^{8a}$; R^2 , R^8 , R^{8a} , y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^1 es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo, donde R^1 está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^7 ; R^7 es halógeno, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-NR^8S(O)_2R^{8a}$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^{8a}$ o $-NR^8R^{8a}$; cada R^8 es hidrógeno; cada R^{8a} es independientemente hidrógeno o alquilo; R^9 es hidrógeno o alquilo; R^2 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^1 es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo, donde R^1 está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^7 ; R^7 es heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(O)NR^8R^{8a}$ o $-NR^8R^{8a}$; R^2 , R^8 , R^{8a} , y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^1 es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo donde R^1 está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^7 ; R^7 es heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(O)NR^8R^{8a}$ o $-NR^8R^{8a}$; R^8 es hidrógeno; y R^{8a} es hidrógeno o alquilo; y R^2 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^1 es pirazin-2-ilo, 5-amino-pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-5-ilo, piridazin-6-ilo, 6-amino-piridazin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-6-ilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-5-ilo, piridin-6-ilo, 5-metilaminocarbonil-piridin-2-ilo, 4-metilaminocarbonil-piridin-3-ilo o 4-(imidazol-2-il)-piridin-3-ilo; y R^2 es como se define en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3.

Realizaciones (C6a): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R⁷; y R², R⁷ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; y R², R⁷ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es piridin-3-ilo donde R¹ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; R⁷ es halógeno, alcoxi, -NR⁸S(O)₂R^{8a}, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)NR⁸R^{8a} o -NR⁸R^{8a}; R², R⁸, R^{8a} y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es piridin-3-ilo donde, R¹ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; R⁷ es halógeno, alcoxi, -NR⁸S(O)₂R^{8a}, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)NR⁸R^{8a} o -NR⁸R^{8a}; cada R⁸ es hidrógeno; cada R^{8a} es independientemente hidrógeno o alquilo; R⁹ es hidrógeno o alquilo; R² y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3.

Realizaciones (C7): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es un heteroarilo de 5

miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; y R², R⁷ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es un heteroarilo de 5 miembros sustituido con 1 ó 2 R⁷; y R², R⁷ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es pirazolilo o tiazolilo, donde R¹ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; y R², R⁷ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es pirazolilo o tiazolilo, donde R¹ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; cada R⁷, cuando está presente, es alquilo, -NR⁸R^{8a}, o -NR⁸C(O)R⁹; y R², R⁸, R^{8a}, R⁹ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es pirazolilo o tiazolilo, donde R¹ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; cada R⁷, cuando está presente, es alquilo, -NR⁸R^{8a} o -NR⁸C(O)R⁹; R⁸ es hidrógeno; R^{8a} es hidrógeno, alquilo, o bencilo; R⁹ es alquilo; y R² y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es pirazolilo o tiazolilo, donde R¹ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R⁷; cada R⁷, cuando está presente, es alquilo C₁₋₃, -NR⁸R^{8a} o -NR⁸C(O)R⁹; R⁸ es hidrógeno; R^{8a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o bencilo; R⁹ es alquilo C₁₋₃; y R² y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, 5-fenilmetilamino-pirazol-3-ilo, 5-amino-pirazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 2-metilcarbonilamino-tiazol-5-ilo o 2-amino-tiazol-5-ilo; y R² y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3.

Realizaciones (C8): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R⁶; cada R⁶ es independientemente nitro; ciano; halógeno; alquilo; alquénilo; alquinilo; halógeno; halogenoalquilo; -OR^{8a}; -NR⁸R^{8a}; -C(O)NR⁸R^{8a}; -NR⁸C(O)OR⁹; -NR⁸C(O)R⁹; -NR⁸S(O)₂R^{8a}; -NR⁸C(O)NR^{8a}R⁹; carboxi, -C(O)OR⁹; alquilcarbonilo; alquilo sustituido con 1 ó 2 -C(O)NR⁸R^{8a}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R¹⁴; o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R⁶; cada R⁶ es independientemente nitro; ciano; halógeno; alquilo; alquénilo; alquinilo; halógeno; halogenoalquilo; -OR^{8a}; -NR⁸R^{8a}; -C(O)NR⁸R^{8a}; -NR⁸C(O)OR⁹; -NR⁸C(O)R⁹; -NR⁸S(O)₂R^{8a}; -NR⁸C(O)NR^{8a}R⁹; carboxi, -C(O)OR⁹; alquilcarbonilo; alquilo sustituido con 1 ó 2 -C(O)NR⁸R^{8a}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R¹⁴; o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3.

Realizaciones (C8a): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R⁶; cada R⁶ es independientemente -OR^{8a}, -NR⁸R^{8a}, -C(O)NR⁸R^{8a}, o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R¹⁴; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R⁶; cada R⁶ es independientemente -OR^{8a}, -NR⁸R^{8a}, -C(O)NR⁸R^{8a}, o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R¹⁴; R⁸ es hidrógeno o alquilo; R^{8a} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; R¹⁴, cuando está presente, es halógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R¹ es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R⁶; cada R⁶ es independientemente 2,2-difluoroetilaminocarbonilo, N-pirrolidin-1-ilaminocarbonilo, N-pirrolidin-2-ilaminocarbonilo, N-pirrolidin-3-ilaminocarbonilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, bencimidazol-2-ilo, 5-fluoro-bencimidazol-2-ilo o bencimidazol-6-ilo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a y B3.

Realizaciones (D): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R es -NR³R⁴ y R³ es hidrógeno, alquilo o alcocarbonilalquilo; y R⁴ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y R¹ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (D1): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R² es -NR³R⁴ y R³ es alcocarbonilalquilo; R⁴ es fenilalquilo opcionalmente sustituido; y R¹ y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se define en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a)

donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es alcóxicarbonilalquilo; R^4 es fenilalquilo; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es etóxicarbonilmetilo; R^4 es bencilo; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (D2): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es hidrógeno; y R^4 es fenilo opcionalmente sustituido; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es hidrógeno; y R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es hidrógeno; y R^4 es fenilo o 4-n-pentil-fenilo; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (D3): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es alquilo; y R^4 es fenilalquilo opcionalmente sustituido; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es alquilo; y R^4 es fenilalquilo opcionalmente sustituido con alquilo; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo; y R^4 es 1-feniletilo, 2-feniletilo, fenilmetilo, 3-metil-fenilmetilo; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (D4): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es alquilo; y R^4 es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es alquilo; y R^4 es heteroarilalquilo; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es metilo; y R^4 es piridinilmetilo; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (D5): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es hidrógeno; y R^4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es hidrógeno; y R^4 es cicloalquilo; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es hidrógeno; y R^4 es (1*r*,3*r*,5*R*,7*R*)-tríciclo[3.3.1.^{3,7}]decan-2-ilo; y R^1 y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realización (D6): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde

R^1 es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^6 independientemente nitro, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} ; o

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ;

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 es hidrógeno, alquilo o alcóxicarbonilalquilo; y R^4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^7 , cuando está presente, es independientemente alquilo, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o $-NR^8C(O)R^9$;

R^8 es hidrógeno, alquilo o alquénilo;

R^{8a} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o fenilalquilo opcionalmente

sustituido;

R⁹ es alquilo o halogenoalquilo; y

cada R¹⁴, cuando está presente, es halógeno, alquilo o alcoxicarbonilo.

5 Realizaciones (E): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R² es -NR³R⁴ y R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET opcionalmente sustituido en cualquier átomo del anillo que pueda estar sustituido con R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f}; y HET, R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f} y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

10 Realizaciones (E1): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R² es -NR³R⁴ y R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET opcionalmente sustituido en cualquier átomo del anillo que pueda estar sustituido con R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f}; HET es un anillo saturado o parcialmente insaturado, pero no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno, donde el resto de los átomos del anillo son carbono; y R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f} y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

20 Realizaciones (E2): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET opcionalmente sustituido en cualquier átomo del anillo que pueda estar sustituido con R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f}; HET es un anillo parcialmente insaturado, pero no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono y cuyo anillo está condensado con un anillo benzo; y R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f} y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET opcionalmente sustituido en cualquier átomo del anillo que pueda estar sustituido con R¹⁰, R^{10a} y R^{10b}; R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; HET es un anillo parcialmente insaturado, pero no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono y cuyo anillo está condensado con un anillo benzo; y R¹⁰, R^{10a}, R^{10b} y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

35 Realizaciones (E3): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET opcionalmente sustituido en cualquier átomo del anillo que pueda estar sustituido con R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f}; HET es un anillo bicíclico de 7 a 11 miembros, condensado, con puente o espirocíclico que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono y donde cada anillo del anillo bicíclico de 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no totalmente aromático; y R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f} y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET opcionalmente sustituido en cualquier átomo del anillo que pueda estar sustituido con R¹⁰, R^{10a} y R^{10b}; R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; HET es un anillo bicíclico de 7 a 11 miembros, condensado, con puente o espirocíclico que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono y donde cada anillo del anillo de 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no totalmente aromático; y R¹⁰, R^{10a} y R^{10b} y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

50 Realizaciones (E4): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET opcionalmente sustituido en cualquier átomo del anillo que pueda estar sustituido con R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f}; HET es un anillo bicíclico de 7 a 11 miembros, condensado, con puente o espirocíclico que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno, y el resto de los átomos del anillo son carbono, donde cada anillo del anillo bicíclico de 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no totalmente aromático, y donde el anillo bicíclico de 7 a 11 miembros está condensado con un anillo benzo; y R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f} y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET opcionalmente sustituido en cualquier átomo del anillo que pueda estar sustituido con R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f}; HET es un anillo bicíclico de 7 a 11 miembros, condensado, con puente o espirocíclico que opcionalmente contiene 1 ó 2

heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono, donde cada anillo del anillo bicíclico de 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no totalmente aromático; y donde el anillo bicíclico de 7 a 11 miembros está condensado con un anillo benzo; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (F): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET y HET es indolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo o 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-epiminonaft-9-ilo, donde cualquier átomo que pueda estar sustituido en HET está opcionalmente sustituido con R^{10} , R^{10a} y R^{10b} ; y R^{10} , R^{10a} , R^{10b} y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET y HET es indolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo o 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-epiminonaft-9-ilo, donde cualquier átomo que pueda estar sustituido en HET está opcionalmente sustituido con R^{10} , R^{10a} y R^{10b} ; R^{10} es hidrógeno o fenilo; R^{10a} y R^{10b} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET y HET es indolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo o 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-epiminonaft-9-ilo, donde cualquier átomo que pueda estar sustituido en HET está opcionalmente sustituido con R^{10} , R^{10a} y R^{10b} ; R^{10} , R^{10a} y R^{10b} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (F1): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde

R^1 es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^6 independientemente nitro, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} ; o

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ;

R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET y HET es indolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo o 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-epiminonaft-9-ilo, donde cualquier átomo que pueda estar sustituido en HET está opcionalmente sustituido con R^{10} , R^{10a} y R^{10b} ;

cada R^7 , cuando está presente, es independientemente alquilo, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o $-NR^8C(O)R^9$;

R^8 es hidrógeno, alquilo o alquenilo;

R^{8a} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o fenilalquilo opcionalmente sustituido;

R^9 es alquilo o halogenoalquilo; y

R^{10} , R^{10a} y R^{10b} son independientemente hidrógeno; halógeno; alquilo; halogenoalquilo; halogenoalquenilo; hidroxialquilo; alquiltio; alquilsulfonilo; hidroxil; alcoxi; halogenoalcoxi; ciano; alcoxycarbonilo; carboxi; amino; alquilamino; dialquilamino; $-C(O)R^{12}$; $-C(O)NR^{11}R^{11a}$; cicloalquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; fenilalquilo opcionalmente sustituido; feniloxi opcionalmente sustituido; feniloxialquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o dos de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} cuando están unido al mismo carbono forman oxo;

R^{11} hidrógeno, alquilo o alquenilo;

R^{11a} hidrógeno, alquilo o alquenilo;

R^{12} es alquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{14} , cuando está presente, es halógeno, alquilo o alcoxycarbonilo.

Realizaciones (F2): En otra realización, el compuesto según la fórmula I(a) donde

R^1 es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^6 independientemente nitro, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} ; o

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ;

R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET y HET es indolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo o 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaft-9-ilo, donde cualquier átomo que pueda estar sustituido en HET está opcionalmente sustituido con R^{10} , R^{10a} y R^{10b} ;

cada R^7 , cuando está presente, es independientemente alquilo, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o $-NR^8C(O)R^9$;

5 R^8 es hidrógeno, alquilo o alquenoilo;

R^{8a} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o fenilalquilo opcionalmente sustituido;

R^9 es alquilo o halogenoalquilo; y

R^{10} , R^{10a} y R^{10b} son independientemente hidrógeno, alquilo o fenilo opcionalmente sustituido;

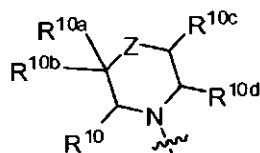
10 R^{11} hidrógeno, alquilo o alquenoilo;

R^{11a} hidrógeno, alquilo o alquenoilo;

R^{12} es alquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{14} , cuando está presente, es halógeno, alquilo o alcoxicarbonilo.

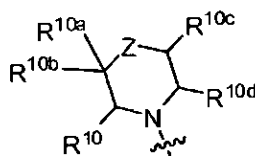
15 Realizaciones (G): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a):



(a);

20 donde Z es un enlace, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^Z)-$, $-C(R^{10e})(R^{10f})-$ o alquileo C_{2-3} ; R^Z es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenoilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo
opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,
heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo
opcionalmente sustituido; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno; halógeno;
alquilo; halogenoalquilo; halogenoalquenoilo; hidroxialquilo; alquiltio; alquilsulfonilo; hidroxilo; alcoxi; halogenoalcoxi;
ciano; alcoxicarbonilo; carboxi; amino; alquilamino; dialquilamino; $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo
25 opcionalmente sustituido; cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; fenilalquilo
opcionalmente sustituido; feniloxi opcionalmente sustituido; feniloxialquilo opcionalmente sustituido;
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo
opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o R^{10a} y R^{10b} juntos forman oxo; y todos los
demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen
30 en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (G1): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a):

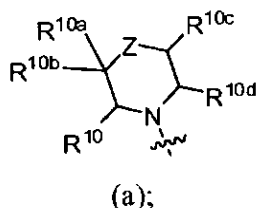


(a);

35 donde Z es un enlace; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son independientemente hidrógeno; halógeno; alquilo;
halogenoalquilo; halogenoalquenoilo; hidroxialquilo; alquiltio; alquilsulfonilo; hidroxilo; alcoxi; halogenoalcoxi; ciano;
alcoxicarbonilo; carboxi; amino; alquilamino; dialquilamino; $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente
sustituido; cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; fenilalquilo opcionalmente
sustituido; feniloxi opcionalmente sustituido; feniloxialquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo

opcionalmente sustituido; heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o R^{10a} y R^{10b} juntos forman oxo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

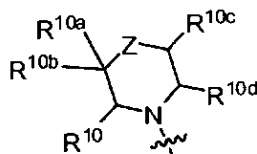
- 5 Realizaciones (G1a): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es enlace; uno de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} es alquilo, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalqueno, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcocarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,
- 10 fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; el resto de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).
- 15 Realizaciones (G1b): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es un enlace; R^{10a} es hidrógeno, hidroxilo, fenilo opcionalmente sustituido, o fenilalquilo opcionalmente sustituido; R^{10} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el
- 20 compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es un enlace; R^{10} es alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, o fenilalquilo opcionalmente sustituido; R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).
- 25 Realizaciones (G2): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$, y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a):



- donde Z es $-O-$; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son independientemente hidrógeno; halógeno; alquilo; halogenoalquilo; halogenoalqueno; hidroxialquilo; alquiltio; alquilsulfonilo; hidroxilo; alcoxi; halogenoalcoxi; ciano; alcocarbonilo; carboxi; amino; alquilamino; dialquilamino; $-C(O)R^{12}$; $-C(O)NR^{11}R^{11a}$; cicloalquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; fenilalquilo opcionalmente sustituido; feniloxi opcionalmente sustituido; feniloxialquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo
- 30 opcionalmente sustituido; o R^{10a} y R^{10b} juntos forman oxo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I. En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-O-$; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).
- 35 Realizaciones (G2a): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-O-$; uno de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} es alquilo, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalqueno, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcocarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,
- 40 fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; los demás de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).
- 45 Realizaciones (G2b): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-O-$; R^{10a} es feniloxialquilo opcionalmente sustituido; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen
- 50

en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

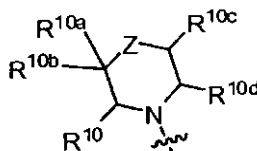
Realizaciones (G3): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a):



(a);

donde Z es $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (G4): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a):



(a);

donde Z es $-N(R^Z)-$; R^Z es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, alcocarbonilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son independientemente hidrógeno; halógeno; alquilo; halogenoalquilo; halogenoalquenilo; hidroxialquilo; alquiltio; alquilsulfonilo; hidroxilo; alcoxi; halogenoalcoxi; ciano; alcocarbonilo; carboxi; amino; alquilamino; dialquilamino; $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o R^{10a} y R^{10b} juntos forman oxo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-N(R^Z)-$; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; R^Z es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, alcocarbonilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (G4a): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-N(R^Z)-$; uno de R^Z , R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} no es hidrógeno; el resto de R^Z , R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (G4b): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-N(R^Z)-$; R^Z es alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, alcocarbonilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo

opcionalmente sustituido; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

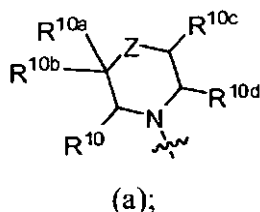
Realizaciones (G4c): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-N(R^Z)-$; R^Z es alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o $-C(O)R^{12}$; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y R^{12} y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-N(R^Z)-$; R^Z es alquilo; o R^Z es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y nitro; o R^Z es fenilmetilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo o nitro; o R^Z es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo o nitro; y R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (G4d): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-N(R^Z)-$; R^{10} y R^Z son independientemente alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, alcocarbonilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (G4e): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-N(R^Z)-$; R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido; R^Z es alquilo o fenilo opcionalmente sustituido; R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-N(R^Z)-$; R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, o nitro; R^Z es alquilo, o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo o nitro; R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (G4f): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-N(R^Z)-$; R^Z es alquilo; R^{10a} y R^{10b} juntos forman oxo; R^{10} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (G5): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a):



donde Z es $-C(R^{10e})(R^{10f})-$; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno; halógeno; alquilo; halogenoalquilo; halogenoalquenilo; hidroxialquilo; alquiltio; alquilsulfonilo; hidroxilo; alcoxi; halogenoalcoxi; ciano; alcocarbonilo; carboxi; amino; alquilamino; dialquilamino; $-C(O)R^{12}$; $-C(O)NR^{11}R^{11a}$; cicloalquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; fenilalquilo opcionalmente sustituido; feniloxi opcionalmente sustituido; feniloxialquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo

opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o R^{10a} y R^{10b} juntos forman oxo; o R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-C(R^{10e})(R^{10f})$; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-C(R^{10e})(R^{10f})$; R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (G5a): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-C(R^{10e})(R^{10f})$; uno de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} es alquilo, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcocarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; el resto de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (G5b): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-C(R^{10e})(R^{10f})$; uno de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} es alquilo, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, alcocarbonilo, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; el resto de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-C(R^{10e})(R^{10f})$; uno de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} es alquilo; halógeno; halogenoalquilo; halogenoalquenilo; hidroxialquilo; alquiltio; alquilsulfonilo; hidroxilo; alcoxi; ciano; alcocarbonilo; $-C(O)NR^{11}R^{11a}$; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente alquilo, amino, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi o halogenoalcoxi; fenilalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente alquilo, amino, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi o halogenoalcoxi; feniloxi opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi o halogenoalcoxi; cicloalquilo; heterocicloalquilo; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alquilo o cicloalquilo; el resto de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; R^{11} y R^{11a} son independientemente hidrógeno o alquilo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

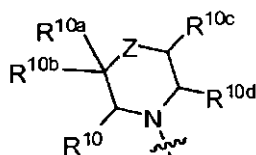
Realizaciones (G5c): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-C(R^{10e})(R^{10f})$; dos de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente alquilo, halógeno, halogenoalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, ciano, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, o fenilo opcionalmente sustituido; el resto de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-C(R^{10e})(R^{10f})$; dos de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente alquilo; halógeno; halogenoalquilo; hidroxialquilo; hidroxilo; ciano; $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 de halógeno, alquilo, halogenoalquilo o alcoxi; R^{11} y R^{11a} son independientemente hidrógeno o alquilo; el resto de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (G5d): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-C(R^{10e})(R^{10f})$; uno de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} es fenilo opcionalmente sustituido; R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo; el resto de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el

5 nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-C(R^{10e})(R^{10f})-$; uno de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halógenos; R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo; el resto de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

10 Realizaciones (G5e): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es $-C(R^{10e})(R^{10f})-$; uno de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} es fenilo opcionalmente sustituido; R^{10e} y R^{10f} son cada uno halógeno; el resto de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (G6): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a):



(a);

15 donde Z es alquileno C_{2-3} ; R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son independientemente hidrógeno; halógeno; alquilo; halogenoalquilo; halogenoalquenilo; hidroxialquilo; alquiltio; alquilsulfonilo; hidroxil; alcoxi; halogenoalcoxi; ciano; alcocarbonilo; carboxi; amino; alquilamino; dialquilamino; $-C(O)R^{12}$; $-C(O)NR^{11}R^{11a}$; cicloalquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; fenilalquilo opcionalmente sustituido; feniloxi opcionalmente sustituido; feniloxialquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o R^{10a} y R^{10b} juntos forman oxo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

25 Realizaciones (G6a): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es alquileno C_{2-3} ; uno de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} es alquilo, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxil, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcocarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o R^{10a} y R^{10b} juntos forman oxo; el resto de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

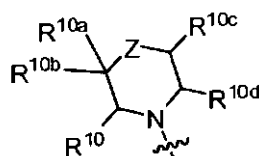
35 Realizaciones (G6b): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es alquileno C_{2-3} ; R^{10} es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido; y R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a) donde Z es alquileno C_{2-3} ; R^{10} es hidrógeno o fenilo; y R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (G7): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde

45 R^1 es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^6 que son independientemente nitro, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$, o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} ; o

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ;

R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a):



(a);

donde Z es un enlace, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R^Z)-, -C(R^{10e})(R^{10f})- o alquilenos C₂₋₃;

R^Z es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalqueno, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, hidroxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R^{11a}, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno; halógeno; alquilo; halogenoalquilo; halogenoalqueno; hidroxialquilo; alquiltio; alquilsulfonilo; hidroxi; alcoxi; halogenoalcoxi; ciano; alcoxycarbonilo; carboxi; amino; alquilamino; dialquilamino; -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R^{11a}, cicloalquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; fenilalquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; feniloxialquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o R^{10a} y R^{10b} juntos forman oxo; o R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo;

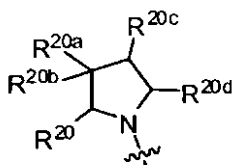
R¹¹ hidrógeno, alquilo o alqueno;

R^{11a} hidrógeno, alquilo o alqueno;

R¹² es alquilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R¹⁴, cuando está presente, es halógeno, alquilo o alcoxycarbonilo.

Realizaciones (H): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R² es -NR³R⁴ donde R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b):



(b);

donde

(a) R²⁰ y R^{20c} o R²⁰ y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente; o

(b) R^{20a} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado; o

(c) R^{20a} y R^{20b} junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico espirocíclico;

donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰ y R^{10a} y el R¹⁰ y R^{10a} son independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalqueno, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxi, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcoxycarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R^{11a}, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y el resto de R²⁰, R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (H1): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b) donde R^{20a} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado y donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} , R^{20} , R^{20b} y R^{20d} son hidrógeno; R^{10} y R^{10a} son independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcocarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b) donde R^{20a} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado y donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} , R^{20} , R^{20b} y R^{20d} son hidrógeno; R^{10} es hidrógeno, alquilo o fenilo; y R^{10a} es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b) y es octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidropirrolilo[3,4-c]pirrolilo, (3aR,6aS)-5-metiloctahidrociclopenta[c]pirrolilo, o (3aS,6aR)-5-metil-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrolilo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (H2): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b) donde R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente y donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} , R^{20a} , R^{20b} y R^{20c} son hidrógeno; R^{10} y R^{10a} son independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcocarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8), y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b) donde R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente y donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} , y el R^{10} , R^{10a} , R^{20a} , R^{20b} y R^{20c} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (H3): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b) donde R^{20a} y R^{20b} junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico espirocíclico, donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} , y R^{20} , R^{20c} y R^{20d} son hidrógeno; R^{10} y R^{10a} son independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcocarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b) donde R^{20a} y R^{20b} junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico espirocíclico, donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} , y R^{10} , R^{10a} , R^{20} , R^{20c} y R^{20d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (H4): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b) donde R^{20} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente, donde el

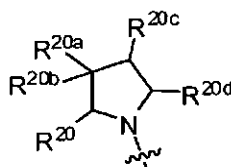
cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} , y R^{20a} , R^{20b} y R^{20d} son hidrógeno; R^{10} y R^{10a} son independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalqueno, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcocarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b) donde R^{20} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente, donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} , y R^{10} , R^{10a} , R^{20a} , R^{20b} y R^{20d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (H5): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde

R^1 es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^6 que son independientemente nitro, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$, o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} ; o

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ;

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b):



(b);

donde

(a) R^{20} y R^{20c} o R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente; o

(b) R^{20a} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado; o

(c) R^{20a} y R^{20b} junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico espirocíclico;

donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} donde R^{10} y R^{10a} son independientemente hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo o fenilo opcionalmente sustituido; y el resto de R^{20} , R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} y R^{20d} son hidrógeno;

cada R^7 , cuando está presente, es independientemente alquilo, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$, o $-NR^8C(O)R^9$;

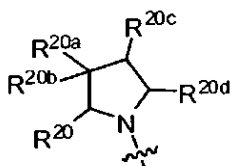
R^8 es hidrógeno, alquilo o alqueno;

R^{8a} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o fenilalquilo opcionalmente sustituido;

R^9 es alquilo o halogenoalquilo; y

cada R^{14} , cuando está presente, es halógeno, alquilo o alcocarbonilo.

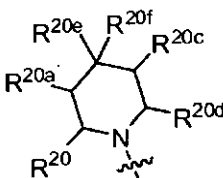
Realizaciones (R): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b):



(b);

donde R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo y R^{20a} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto tricíclico, donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ; y R^{20b} es hidrógeno; y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (J): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c):



(c)

(a) R^{20} y R^{20d} o R^{20} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente

(b) R^{20e} y R^{20f} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico espirocíclico,

(c) R^{20} y R^{20a} o R^{20a} y R^{20e} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado;

donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ; y el resto de R^{20} , R^{20a} , R^{20c} , R^{20d} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10} , R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente; cada R^{10} , cada R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (J1): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) donde R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET forma un resto bicíclico con puente y donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ; y R^{20a} , R^{20c} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10a} , R^{10c} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente; R^{10} , cada R^{10a} , R^{10c} , R^{10e} , R^{10f} , y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) donde R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET forma un resto bicíclico con puente; y R^{20a} , R^{20c} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10a} , R^{10c} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente; R^{10a} , R^{10c} , R^{10e} y R^{10f} , y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (J1a): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) donde R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET forma un resto bicíclico con puente; y R^{20a} , R^{20c} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10a} , R^{10c} , R^{10e} , y R^{10f} , respectivamente, donde R^{10a} y R^{10c} son hidrógeno, R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (J1b): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) donde R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos

a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET forma un resto bicíclico con puente; y R^{20a} , R^{20c} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10a} , R^{10c} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente, donde R^{10a} y R^{10c} son hidrógeno, R^{10e} es hidrógeno, hidroxilo o alquilo, y R^{10f} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, amino, halógeno, o fenilo opcionalmente sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

[illegible]

se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

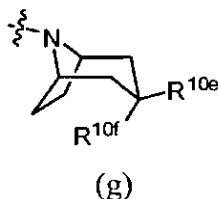
Realizaciones (J2): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) donde R^{20} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente, donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ; y R^{20a} , R^{20d} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10a} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente; R^{10} , cada R^{10a} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} , y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) donde R^{20} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico con puente, donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ; y R^{20a} , R^{20d} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10a} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente, donde cada R^{10a} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (J3): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) donde R^{20e} y R^{20f} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico espirocíclico, donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ; y R^{20} , R^{20a} , R^{20c} y R^{20d} son R^{10} , R^{10a} , R^{10c} y R^{10d} , respectivamente; cada R^{10} , cada R^{10a} , R^{10c} y R^{10d} , y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (J4): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) donde R^{20} y R^{20a} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado, donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ; y R^{20c} , R^{20d} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente; R^{10} , R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) donde R^{20} y R^{20a} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado, donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ; y R^{20c} , R^{20d} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente y R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; R^{10} , R^{10a} , y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

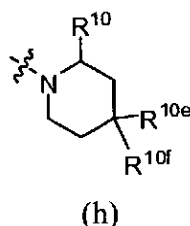
Realizaciones (J5): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) donde R^{20a} y R^{20e} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado, donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ; y R^{20} , R^{20c} , R^{20d} y R^{20f} son R^{10} , R^{10c} , R^{10d} y R^{10f} , respectivamente; cada R^{10} , R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10f} , y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) donde R^{20a} y R^{20e} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado; y R^{20} , R^{20c} , R^{20d} y R^{20f} son R^{10} , R^{10c} , R^{10d} y R^{10f} , respectivamente, y R^{10} , R^{10c} , R^{10d} y R^{10f} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realización (J6): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual es según la fórmula (g)



donde R^{10e} , R^{10f} , y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

- 5 Realización (J6a): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual es según la fórmula (g) donde R^{10e} es hidrógeno, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo o fenilo opcionalmente sustituido; R^{10f} es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo, hidroxialquilo, o halogenoalquilo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).
- 10 En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual es según la fórmula (g) donde R^{10e} es hidrógeno, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos los cuales son halógeno o halogenoalquilo; R^{10f} es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo, hidroxialquilo, o halogenoalquilo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).
- 15 Realización (J6b): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual es según la fórmula (g) donde R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).
- 20 Realización (J7): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h)



- 25 donde R^{10} , R^{10e} , R^{10f} y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización de la realización (J7), el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde uno de R^{10} , R^{10e} y R^{10f} no es hidrógeno y los otros son como se definen en la realización (J7); y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).
- 30 Realización (J7a): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde R^{10} es hidrógeno; R^{10e} es $-C(O)NH_2$, hidroxilo, alcoxi, ciano, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenoilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^{10f} es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).
- 35 En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde R^{10} es hidrógeno; R^{10e} es $-C(O)NH_2$, hidroxilo, alcoxi, ciano, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenoilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halógenos, fenilalquilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halógenos, feniloxi opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halógenos, heteroarilo opcionalmente sustituido con un alquilo o cicloalquilo; y R^{10f} es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).
- 40 Realización (J7b): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde R^{10} es alquilo, o fenilo opcionalmente sustituido; R^{10e} es hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo o ciano; y R^{10f} es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).
- 45 En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde R^{10} es alquilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos los cuales son independientemente halógeno o
- 50

halogenoalquilo; R^{10e} es hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo o ciano; y R^{10f} es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

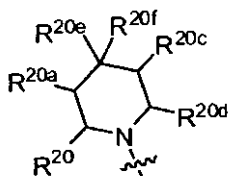
Realización (J7c): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo; y R^{10} y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde R^{10} es hidrógeno, o fenilo opcionalmente sustituido; R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde R^{10} es hidrógeno, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halógenos; R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realización (J7d): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde R^{10} es alquilo, halogenoalquilo, alcocarbonilo o fenilo opcionalmente sustituido; R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde R^{10} es alquilo, halogenoalquilo, alcocarbonilo o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos los cuales son independientemente dialquilamino, alquilo, halógeno, halogenoalquilo o alcóxido; R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realización (J7e): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido; R^{10e} es hidroxilo, o halógeno; y R^{10f} es alquilo, halógeno, halogenoalquilo o hidroxialquilo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halógenos; R^{10e} es hidroxilo o halógeno; y R^{10f} es alquilo, halógeno, halogenoalquilo o hidroxialquilo; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realización (J7f): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde R^{10} es hidrógeno; R^{10e} es hidroxilo, halógeno, alquilo o ciano; y R^{10f} es alquilo, halogenoalquilo, halógeno, $-C(O)NH_2$ o fenilo opcionalmente sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c) el cual además es según la fórmula (h) donde R^{10} es hidrógeno; R^{10e} es hidroxilo, halógeno, alquilo o ciano; y R^{10f} es alquilo, halogenoalquilo, halógeno, $-C(O)NH_2$, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos los cuales son independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o alcóxido; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (J8): En otra realización, el compuesto es según la fórmula I(a) donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c):



(c)

(a) R^{20} y R^{20d} o R^{20} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo tal que HET es un resto con puente

(b) R^{20e} y R^{20f} junto con los carbonos a los que están unidos forman cicloalquilo tal que HET es un resto espirocíclico,

(c) R^{20} y R^{20a} o R^{20a} y R^{20e} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado;

donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con R^{10} y R^{10a} donde R^{10} y R^{10a} son independientemente alquilo, o juntos forman oxo; y el resto de R^{20} , R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} , R^{20d} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10} , R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente, donde R^{10} , R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, hidroxialquilo, fenilo opcionalmente sustituido o amino, o R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo;

cada R^7 , cuando está presente, es independientemente alquilo, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o $-NR^8C(O)R^9$;

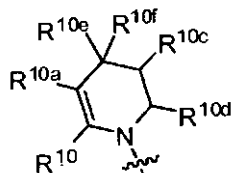
R^8 es hidrógeno, alquilo o alqueno;

R^{8a} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o fenilalquilo opcionalmente sustituido;

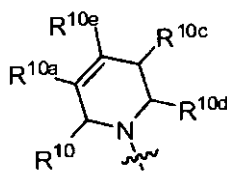
R^9 es alquilo o halogenoalquilo; y

cada R^{14} , cuando está presente, es halógeno, alquilo o alcocarbonilo.

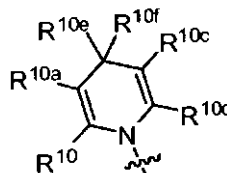
Realizaciones (K): En otra realización, el compuesto de fórmula es según la fórmula I donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (d), (e) o (f):



(d)



(e)



(f);

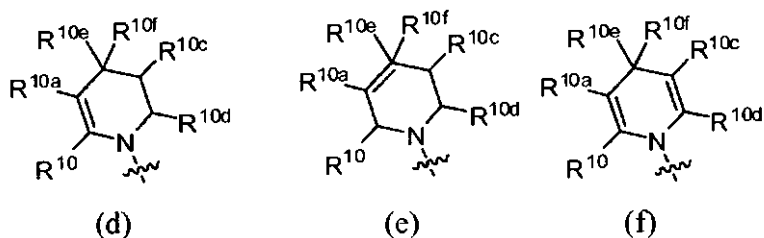
donde todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto de fórmula es según la fórmula I donde R es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (d) o (f) donde R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido, R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo, y R^{10a} , R^{10c} y R^{10d} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a). En otra realización, el compuesto de fórmula es según la fórmula I donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (e) donde R^{10} o R^{10e} es fenilo opcionalmente sustituido, y el resto de R^{10} , R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

Realizaciones (K1): En otra realización, el compuesto de fórmula es según la fórmula I donde

R^1 es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^6 independientemente los cuales son independientemente nitro, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} ; o

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ;

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (d), (e) o (f):



donde R^{10} , R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo o fenilo opcionalmente sustituido; o, en la fórmula (d) o (f), R^{10e} y R^{10f} juntos forman oxo;

cada R^7 , cuando está presente, es independientemente alquilo, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o $-NR^8C(O)R^9$;

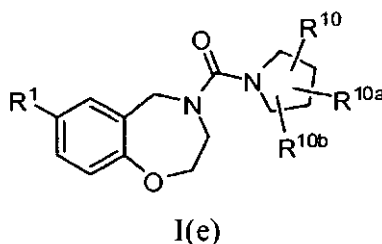
5 R^8 es hidrógeno, alquilo o alquénilo;

R^{8a} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o fenilalquilo opcionalmente sustituido;

R^9 es alquilo o halogenoalquilo; y

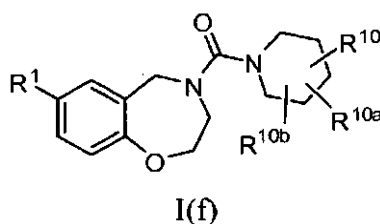
cada R^{14} , cuando está presente, es halógeno, alquilo o alcóxicarbonilo.

10 En otra realización (L), el compuesto es según la fórmula I(e)



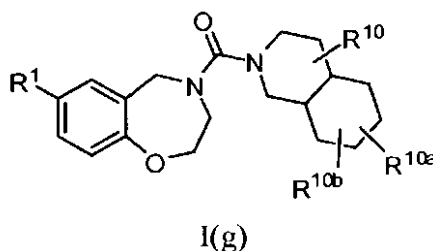
donde R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

15 En otra realización (M), el compuesto de fórmula I es según la fórmula I(f)



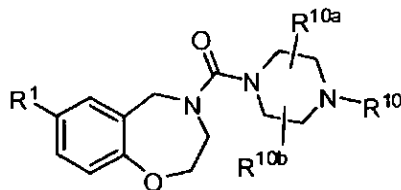
donde R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

20 En otra realización (N), el compuesto de fórmula I es según la fórmula I(g)



donde R^{10} , R^{10a} , y R^{10b} , y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

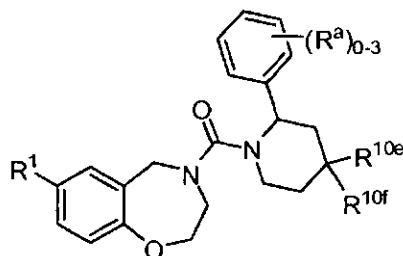
En otra realización (P), el compuesto de fórmula I es según la fórmula I(h)



I(h)

donde R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

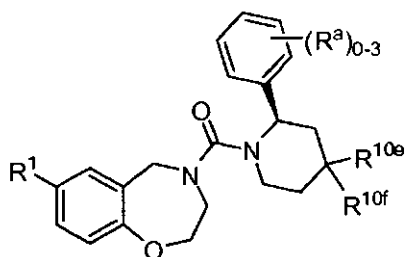
10 En otra realización (Q), el compuesto de fórmula I es según la fórmula I(p)



I(p)

donde cada R^a , cuando R^a está presente, es independientemente alquilo, alcoxi o halógeno; y R^{10e} , R^{10f} y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

15 En otra realización (Q1), el compuesto de fórmula I es según la fórmula I(n)



I(n)

donde cada R^a , cuando R^a está presente, es independientemente alquilo, alcoxi o halógeno; y R^{10e} , R^{10f} , y todos los demás grupos son independientemente como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I o como se definen en una cualquiera de las realizaciones B, B1, B1a, B2, B2a, B3, (C)-C(8) y (C8a).

20 En otra realización, uno cualquiera de los compuestos de fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g), I(h), I(p) y I(n) es en el que R^1 y/o R^2 son independientemente como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

Realización (U): Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende 1) un compuesto, como un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros según una cualquiera de las fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g), I(h), I(p) y I(n) o según una cualquiera de las realizaciones anteriores o un compuesto en la tabla 1, opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y 2) un vehículo, excipiente y/o diluyente de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Realización (V): Otra realización es un método para tratar una enfermedad, trastorno o síndrome, donde la

enfermedad está asociada con actividades celulares no controladas, anormales y/o no deseadas afectadas de forma directa o indirecta por la PI3K y/o mTOR, cuyo método comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g), I(h), I(p) y I(n), un compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores, o un compuesto de la tabla 1, opcionalmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica. En otra realización de la realización (V), la enfermedad es el cáncer. En otra realización de la realización (V), la enfermedad es el cáncer y el compuesto es de fórmula I(a) o un compuesto de la tabla 1.

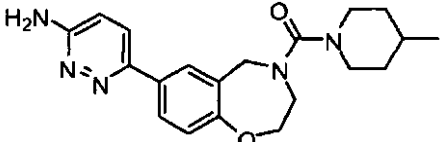
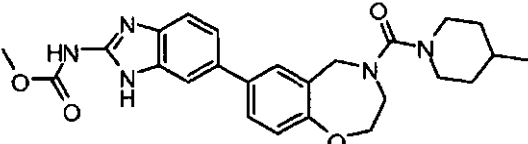
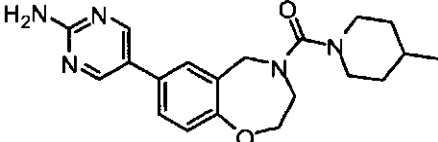
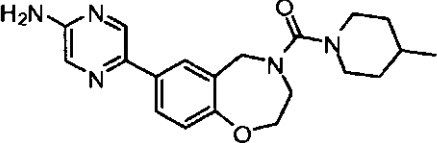
Realización (W): Otra realización se dirige a un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome, cuyo método comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g), I(h), I(p) y I(n), un compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores, o un compuesto de la tabla 1, opcionalmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g), I(h), I(p) y I(n), un compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores, o un compuesto de la tabla 1, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En otra realización de la realización (W), la enfermedad es el cáncer. En otra realización de la realización (W), la enfermedad es el cáncer y el compuesto es de fórmula I(a) o un compuesto de la tabla 1.

En otra realización de cualquiera de las realizaciones de la realización (W), el cáncer es cáncer de mama, linfoma de células del manto, carcinoma de células renales, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma anaplásico de células grandes transformadas por NPM/ALK, linfoma difuso de células B grandes, rabdomiosarcoma, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de cuello de útero, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, carcinoma pulmonar de células pequeñas, adenocarcinoma, cáncer de colon, cáncer rectal, carcinoma gástrico, carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer pancreático, carcinoma de próstata, carcinoma de tiroides, linfoma anaplásico de células grandes, hemangioma, glioblastoma o cáncer de cabeza y cuello.

Compuestos representativos

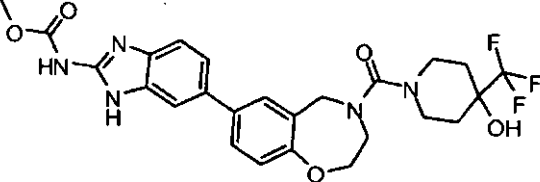
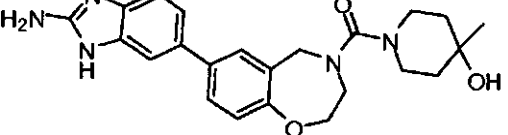
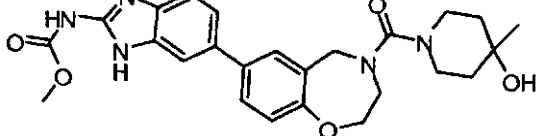
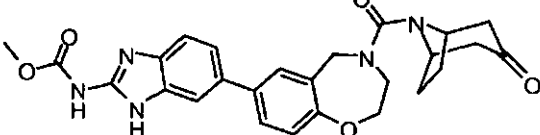
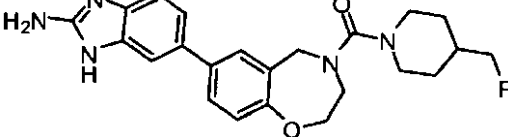
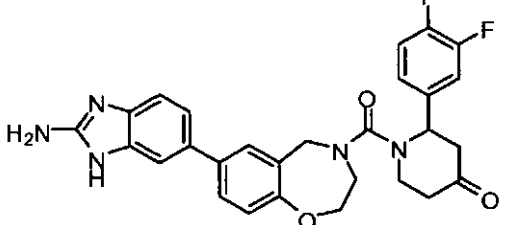
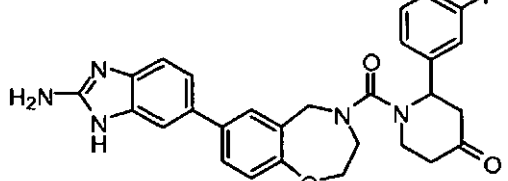
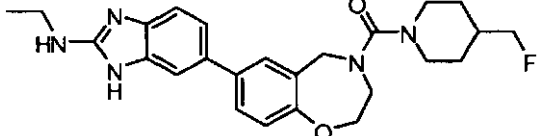
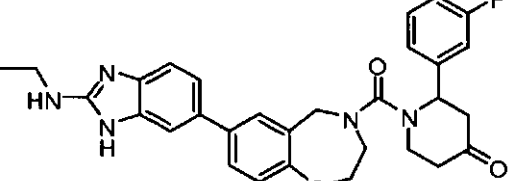
Los compuestos representativos de fórmula I se describen a continuación. Los ejemplos son simplemente ilustrativos y no limitan el alcance de la invención de ninguna forma. Los compuestos de la invención se nombran de acuerdo con la aplicación sistemática de las reglas de nomenclatura acordadas por la Unión internacional de química pura y aplicada (IUPAC), la Unión internacional de bioquímica y biología molecular (IUBMB), y el Chemical Abstracts Service (CAS). Específicamente, los nombres en la tabla 1 se generaron usando el software de nomenclatura de ACD/Labs 8.00, versión de producto 8.08 o superior.

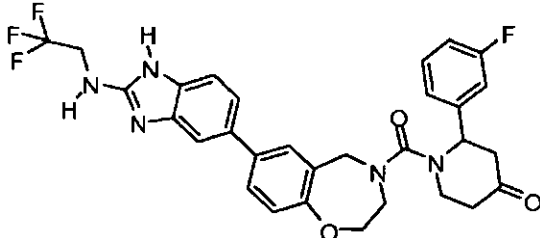
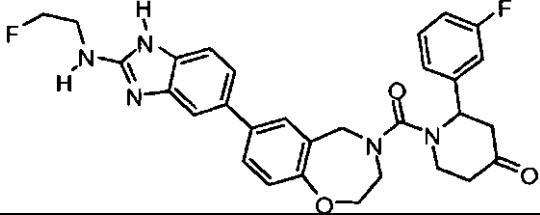
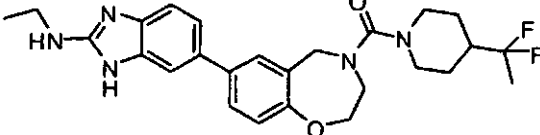
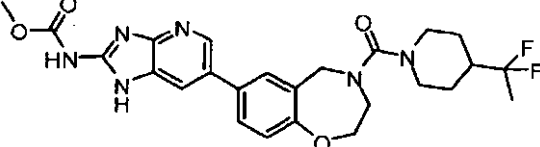
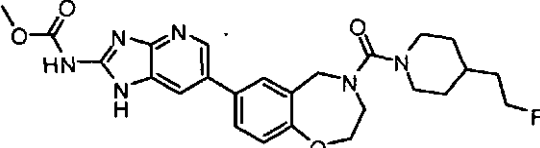
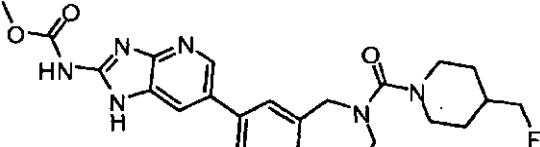
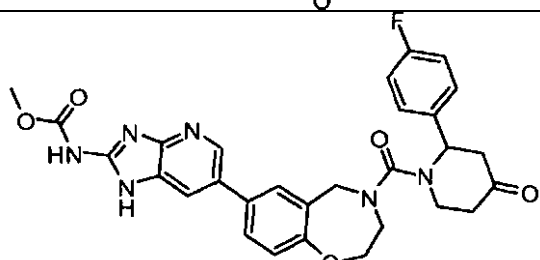
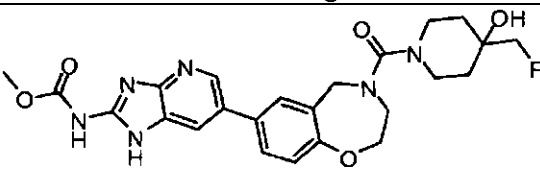
Tabla 1

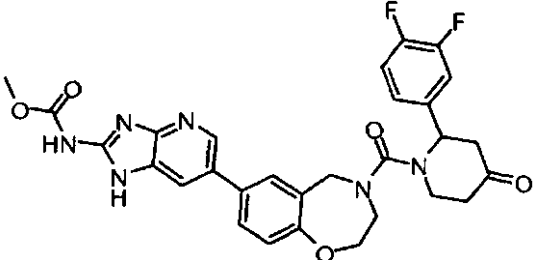
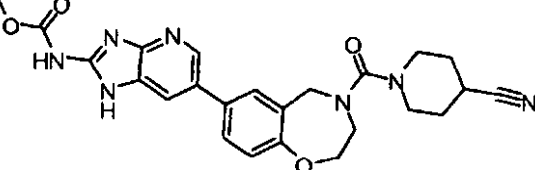
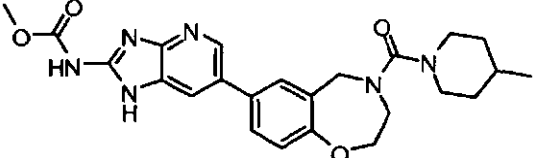
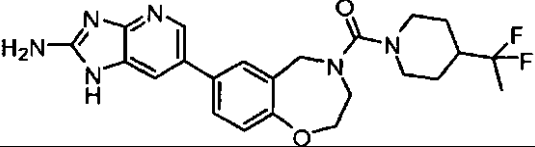
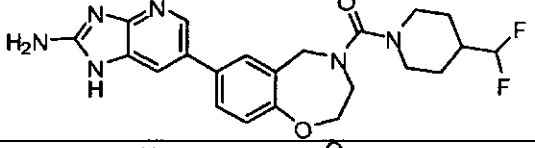
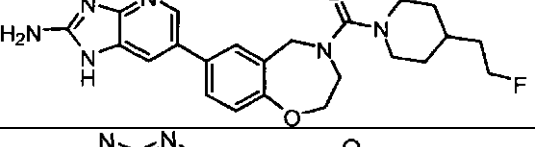
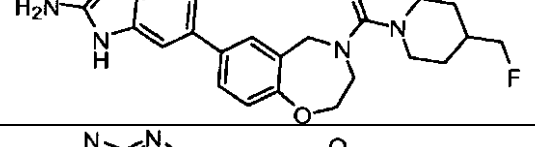
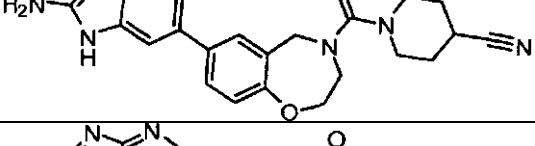
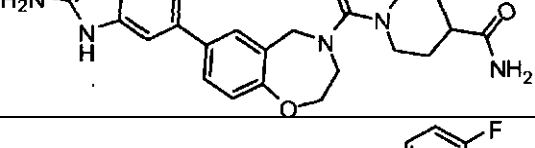
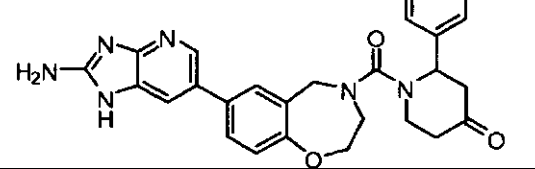
Entrada nº	Estructura	Nombre
1		6-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}piridazin-3-amina
2		(6-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
3		5-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}pirimidin-2-amina
4		5-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}pirazin-2-amina

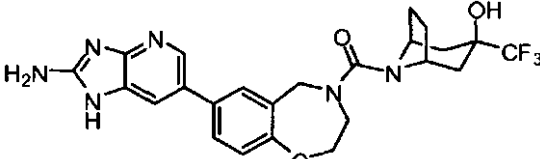
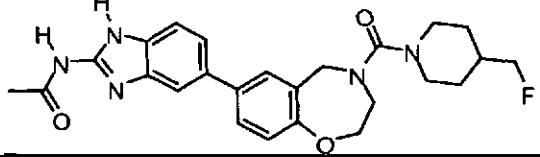
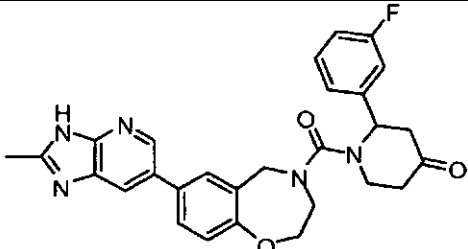
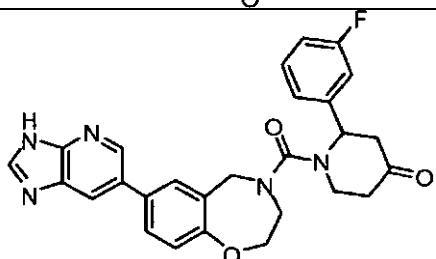
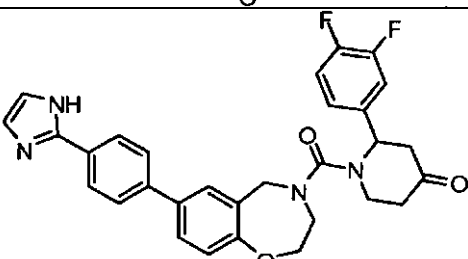
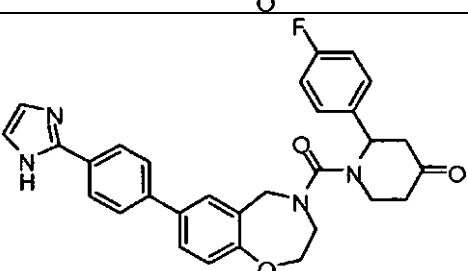
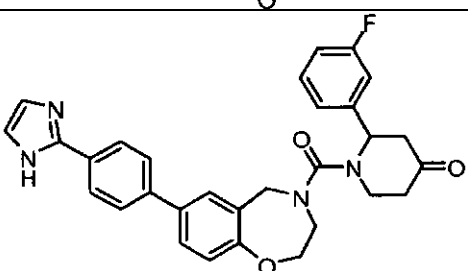
Entrada n°	Estructura	Nombre
5		<i>N</i> -(5-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1,3-tiazol-2-il)acetamida
6		5-{4-[(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}pirazin-2-amina
7		7-{4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil}-4-{[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
8		4-{[4-metilpiperidin-1-il]carbonil}-7-(1,3-tiazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
9		3-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}- <i>N</i> -(fenilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-amina
10		3-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -pirazol-5-amina
11		[6-{4-[[2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
12		[6-{4-[[2-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
13		[6-{4-[[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo

Entrada n°	Estructura	Nombre
14		[6-(4-{[2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
15		[6-(4-{[4-(fluorometil)-4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
16		[6-(4-{[2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
17		(±)- [5-(4-{[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
18		{6-[4-({4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
19		[6-(4-{[4-(difluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
20		[6-(4-{[3-(endo)-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
21		(6-{4-[(4-cianopiperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo

Entrada nº	Estructura	Nombre
22		[6-(4-{[4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
23		1-{[7-(2-amino-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}-4-metilpiperidin-4-ol
24		(6-{4-{[4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
25		(6-{4-{[3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
26		6-(4-{[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina
27		1-{[7-(2-amino-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}-2-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-ona
28		1-{[7-(2-amino-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona
29		<i>N</i> -etil-6-(4-{[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina
30		1-{[7-[2-(etilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona

Entrada nº	Estructura	Nombre
31		2-(3-fluorofenil)-1-[[7-{2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-ona
32		1-[[7-{2-[(2-fluoroetil)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona
33		6-(4-{[4-(1,1-difluoroetil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)- <i>N</i> -etil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina
34		[6-(4-{[4-(1,1-difluoroetil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5-b]piridin-2-il]carbamato de metilo
35		[6-(4-{[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5-b]piridin-2-il]carbamato de metilo
36		[6-(4-{[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5-b]piridin-2-il]carbamato de metilo
37		[6-(4-{[2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5-b]piridin-2-il]carbamato de metilo
38		[6-(4-{[4-(fluorometil)-4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5-b]piridin-2-il]carbamato de metilo

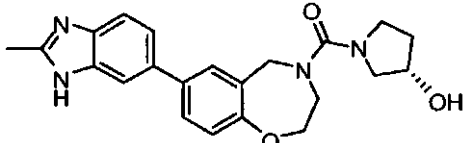
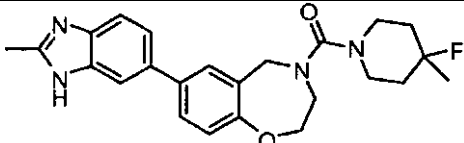
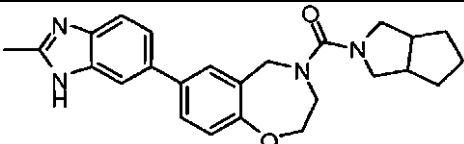
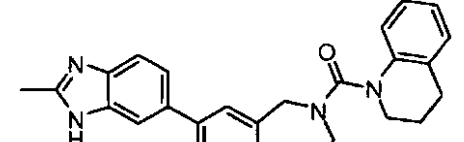
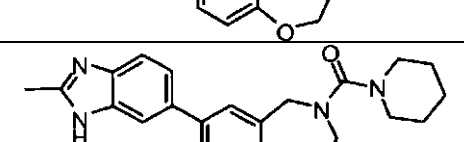
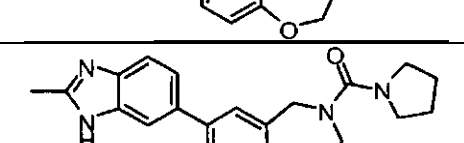
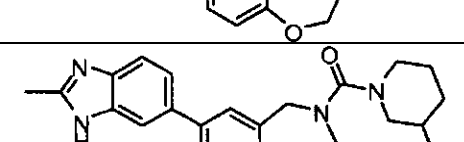
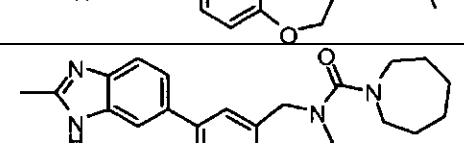
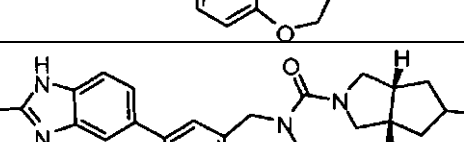
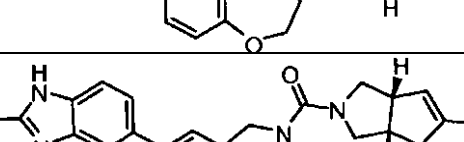
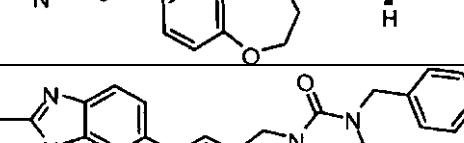
Entrada n°	Estructura	Nombre
39		[6-(4-[[2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il]carbamato de metilo
40		(6-{4-[[4-cianopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il]carbamato de metilo
41		(6-{4-[[4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il]carbamato de metilo
42		6-(4-[[4-(1,1-difluoroetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-amina
43		6-(4-[[4-(difluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-amina
44		6-(4-[[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-amina
45		6-(4-[[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-amina
46		1-[[7-(2-amino-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidina-4-carbonitrilo
47		1-[[7-(2-amino-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidina-4-carboxamida
48		1-[[7-(2-amino-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona

Entrada n°	Estructura	Nombre
49		8-([7-(2-amino-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}-3-(trifluorometil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ol
50		<i>N</i> -[5-(4-([4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]acetamida
51		2-(3-fluorofenil)-1-([7-(2-metil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil)piperidin-4-ona
52		2-(3-fluorofenil)-1-([7-(3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil)piperidin-4-ona
53		2-(3,4-difluorofenil)-1-([7-[4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil)piperidin-4-ona
54		2-(4-fluorofenil)-1-([7-[4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil)piperidin-4-ona
55		2-(3-fluorofenil)-1-([7-[4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil)piperidin-4-ona

Entrada n°	Estructura	Nombre
56		(2R)-2-(4-fluorofenil)-1-({7-[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il}carbonil)piperidin-4-ona
57		(2S)-2-(4-fluorofenil)-1-({7-[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il}carbonil)piperidin-4-ona
58		4-([4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil)-7-[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
59		8-({7-[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il}carbonil)-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ol
60		7-[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]-4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
61		1-({7-[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il}carbonil)piperidina-4-carbonitrilo
62		4-([4-(difluorometil)piperidin-1-il]carbonil)-7-[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
63		1-({7-[6-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il}carbonil)piperidina-4-carbonitrilo

Entrada n°	Estructura	Nombre
64		<i>N</i> -(2,2-difluoroetil)-4-(4-([2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)benzamida
65		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-([(2 <i>S</i>)-2-fenilpiperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
66		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-([(2 <i>R</i>)-2-fenilpiperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
67		4-[(4,4-difluoropiperidin-1-il]carbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
68		1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-ol
69		4-({4-[(4-clorofenil)metil]piperidin-1-il}carbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
70		4-({4-[(4-clorofenil)oxi]piperidin-1-il}carbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
71		1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-4,4'-bipiperidina
72		4-[(3-etilpiperidin-1-il]carbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

Entrada n°	Estructura	Nombre
73		4-[[2-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
74		(3S)-1-[[7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-ilo]carbonil]piperidina-3-carboxilato de etilo
75		1-[[7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]carbonil]piperidina-2-carboxilato de etilo
76		4-[(5-etil-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
77		8-[[7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]carbonil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-amina
78		(3R)-1-[[7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]carbonil]pirrolidin-3-ol
79		4-metil-1-[[7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]carbonil]piperidin-4-ol
80		(±)-7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-4-[(4aS,8aR)-octahidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
81		4-[[2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

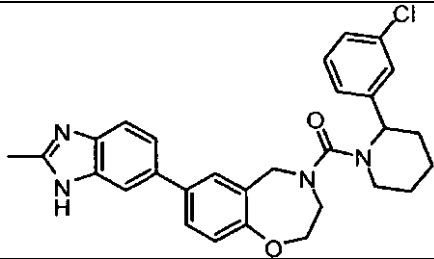
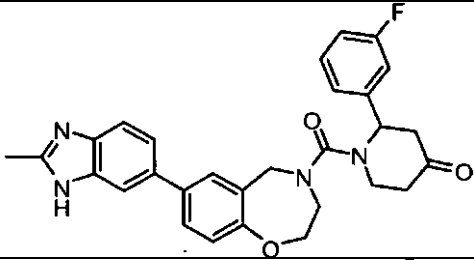
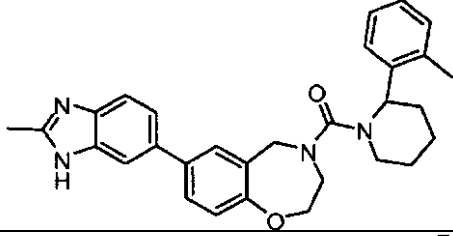
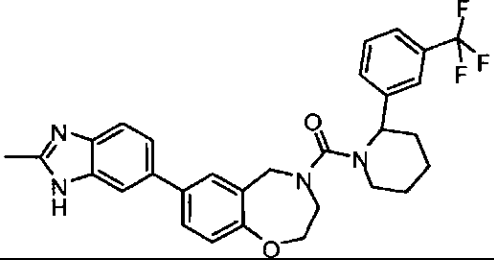
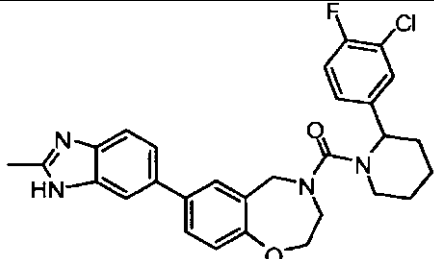
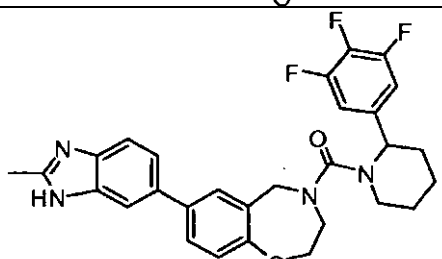
Entrada n°	Estructura	Nombre
82		(3S)-1-[[7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]carbonil]pirrolidin-3-ol
83		4-[(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
84		4-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
85		4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilcarbonil)-7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
86		7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-4-(piperidin-1-ilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
87		7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
88		7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-4-[(3-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
89		4-(azepan-1-ilcarbonil)-7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
90		7-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-4-[[[(3aR,6aS)-5-metilhexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
91		(±)-7-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-4-[[[(3aS,6aR)-5-metil-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
92		N-metil-7-(2-metil-1H-bencimidazol-6-il)-N-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxamida

Entrada n°	Estructura	Nombre
93		<i>N</i> -metil-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
94		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(2-fenilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
95		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(2-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
96		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(2-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
97		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(3-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
98		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
99		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(2-metilpirrolidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
100		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(3-fenilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

Entrada n°	Estructura	Nombre
101		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(1-oxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
102		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[[4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
103		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -(1-metiletil)- <i>N</i> -(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
104		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[[2-(fenilmetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
105		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[[4-(metiloxi)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
106		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[[3-(fenilmetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
107		4-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
108		1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-3-ol
109		<i>N</i> -metil-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
110		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(5-fenilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

Entrada n°	Estructura	Nombre
111		1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-2-fenilpiperidin-4-ona
112		(8-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-(endo-il)metanol
113		4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilcarbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
114		4-[[2-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
115		4-([2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
116		4-[[2-(3-cloro-5-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
117		4-[[2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

Entrada n°	Estructura	Nombre
118		4-[[2-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
119		2-(3,4-difluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol
120		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-((2-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
121		2-(3,4-difluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-ona
122		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-4-[(2-fenilazepan-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
123		4-[[2-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

Entrada n°	Estructura	Nombre
124		4-[[2-(3-clorofenil)piperidin-1-il]carbonyl]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
125		2-(3-fluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonyl]piperidin-4-ona
126		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[[2-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
127		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[[2-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonyl]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
128		4-[[2-(3-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonyl]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
129		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[[2-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-1-il]carbonyl]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

Entrada n°	Estructura	Nombre
130		4-[[2-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
131		<i>N,N</i> -dimetil-4-(1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-2-il)anilina
132		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
133		(±)-(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metil-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-2-fenilpiperidin-4-ol
134		(±)-(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-metil-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-2-fenilpiperidin-4-ol
135		4-metil-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidina-4-carboxamida
136		(±)-(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-(4-fluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-ol
137		4-[[4-(difluorometiliden)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

Entrada n°	Estructura	Nombre
138		4-[(4,4-difluoro-2-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
139		2-(1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-il)propan-2-ol
140		(±)-(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-ol
141		1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol
142		4-(4-fluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-ol
143		9-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftaleno
144		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
145		4-[(2,4-difenilpiperazin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
146		1-metil-4-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperazin-2-ona

Entrada n°	Estructura	Nombre
147		(±)-4-[[[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-(3,4-difluorofenil)-4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
148		(±)-(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidina-4-carbonitrilo
149		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -[(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-tríciclo[3,3,1,1~3,7~]dec-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
150		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-({4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
151		<i>N</i> -[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]- <i>N</i> -(fenilmetil)glicinato de etilo
152		4-({4-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}carbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
153		<i>N</i> -metil-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -[(3-metilfenil)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
154		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(2-[(4-metilfenil)oxil]metil]morfolin-4-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

Entrada n°	Estructura	Nombre
155		4-etil-9-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-ona
156		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-(octahidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
157		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2 <i>H</i>)-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
158		4-[[4-(furan-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
159		4-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
160		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-{3-(metiloxi)fenil}piperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
161		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-pirazin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
162		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
163		4-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
164		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -(4-pentilfenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
165		4-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

Entrada n°	Estructura	Nombre
166		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
167		4-(azocan-1-ilcarbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
168		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
169		1-[4-(4-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperazin-1-il)fenil]etanona
170		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
171		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-(fenilmetil)piperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
172		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
173		<i>N</i> -butil-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
174		7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
175		4-[[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
176		4-[[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

Entrada n°	Estructura	Nombre
177		<i>N</i> -etil-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
178		8-([7-(1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil)-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ol
179		8-([7-[2-(etilamino)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil)-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ol
180		8-([7-[6-amino-5-[(3-aminoazetidin-1-il)sulfonil]piridin-3-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil)-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol
181		<i>N</i> -[2-cloro-5-(4-([3-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)piridin-3-il]metanosulfonamida

Administración general

- En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de PI3K y/o mTOR según la invención, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones específicas, la administración es por la vía oral. La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica adecuada, se puede llevar a cabo por cualquiera de los modos de administración aceptados o agentes que sirven para usos similares. Por lo tanto, la administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracisternal o rectal, en forma de formas farmacéuticas sólidas, semisólidas, polvo liofilizado o líquidas, tales como por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina elástica blanda y dura, polvos, disoluciones, suspensiones o aerosoles, o similares, específicamente en formas farmacéuticas unitarias para la administración sencilla de dosificaciones precisas.

Las composiciones incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como el/un agente activo, y además pueden incluir vehículos y adyuvantes, etc.

- Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, de suspensión, edulcorantes, de sabor, perfume, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede realizar mediante el uso de agente de retardo de la absorción, por ejemplo, monoestearato y gelatina.

Si se desea, una composición farmacéutica de la invención también puede contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH, antioxidantes y similares, tales como por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

- La elección de la formulación depende de diferentes factores tales como el modo de administración del fármaco (p. ej., para administración oral, formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad del fármaco. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que presentan biodisponibilidad pobre, basado en el principio de que la biodisponibilidad se puede aumentar

aumentando la superficie específica, es decir, disminuyendo el tamaño de partículas. Por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaños de 10 a 1.000 nm en las que el material activo está soportado en una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de EE.UU. nº 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que el fármaco está pulverizado en nanopartículas (tamaño medio de partículas de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y después dispersada en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que presenta biodisponibilidad notablemente elevada.

Las composiciones adecuadas para la inyección parenteral pueden comprender disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstituir en disoluciones o dispersiones estériles inyectables. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, usando un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Una vía específica de administración es la oral, usando un régimen de dosificación diaria conveniente que se puede ajustar según el grado de gravedad del estado de la enfermedad que se va a tratar.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o vehículo) inerte habitual tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o (a) cargas o aditivos, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, croscarmelosa sódica, silicatos complejos y carbonato sódico, (e) retardantes de disolución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico, y monoestearato de glicerol, estearato magnésico y similares, (h) adsorbentes, como por ejemplo caolín y bentonita, y (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato sódico, o sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes humectantes.

Las formas farmacéuticas sólidas como se han descrito antes, se pueden preparar con recubrimientos y lacas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener agentes opacificantes, y también pueden tener una composición tal que liberen el compuesto o compuestos activos en una parte determinada del tracto intestinal de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes mencionados antes.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Dichas formas farmacéuticas se preparan, por ejemplo, disolviendo, dispersando etc., un compuesto o compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, disolución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares; agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahydrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de sorbitán y ácido graso; o mezclas de estas sustancias, y similares, para formar así una disolución o suspensión.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para la administración rectal, son, por ejemplo, supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención, por ejemplo, con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio, que son sólidos a temperaturas normales pero líquidos a la temperatura corporal, y por lo tanto se funden mientras están en una cavidad corporal adecuada y liberan el componente activo en la misma.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, polvos, pulverizadores e inhalantes. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda ser necesario. Las formulaciones oftálmicas, pomadas, polvos y disoluciones para los ojos, también están contemplados como que están dentro del alcance de esta invención.

Los gases comprimidos se pueden usar para dispersar un compuesto de esta invención en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

En general, dependiendo del modo de administración pretendido, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso de un compuesto o compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y de 99% a 1% en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición tendrá entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% en peso de un compuesto o compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, siendo el resto excipientes farmacéuticos adecuados.

Los métodos existentes para preparar dichas formas farmacéuticas son conocidos o serán evidentes para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). La composición que se va a administrar, en cualquier caso, contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de una enfermedad según las enseñanzas de esta invención.

Los compuestos de la invención, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz que variará dependiendo de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y duración de la acción del compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de las enfermedades particulares, y el hospedante que experimenta la terapia. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente en niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg por día. Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, un ejemplo es una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día. Sin embargo, la dosificación específica usada puede variar. Por ejemplo, la dosificación puede depender de una serie de factores que incluyen los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se trata, y la actividad farmacológica del compuesto que se usa. La determinación de las dosificaciones óptimas para un paciente particular es bien conocida para el experto en la técnica.

Si se formula como una dosis fija, dichos productos de combinación usan los compuestos de esta invención en el intervalo de dosis descrito antes y el otro o los otros agentes farmacéuticamente activos en su intervalo de dosificación aprobado. Los compuestos de la presente invención se pueden usar alternativamente de forma secuencial con agente o agentes farmacéuticamente aceptables cuando no es adecuada una formulación de combinación.

Utilidad

Los compuestos de la invención tienen actividad para PI3K-alfa, mTOR o para ambos. Los compuestos de esta invención se han ensayado usando los ensayos descritos en los ejemplos biológicos 1 y 3, y se ha determinado que son inhibidores de PI3K-alfa, mTOR o ambos. Los ensayos in vitro adecuados para medir la actividad de PI3K, mTORc1 y mTORc2 y su inhibición por los compuestos, son conocidos. Para más detalles de un ensayo in vitro para medir la actividad de PI3K y mTOR, véanse los ejemplos biológicos, ejemplo 1, 2 y 3 más adelante. Los ensayos basados en células para medir la eficacia in vitro en el tratamiento del cáncer son conocidos en la técnica. Además, los ensayos se describen en los ejemplos biológicos, ejemplo 5 y 6, más adelante. Los modelos in vivo adecuados para el cáncer son conocidos para los expertos en la técnica. Para más detalles de los modelos in vivo para el adenocarcinoma prostático, glioblastoma, carcinoma de pulmón y melanoma, véanse los ejemplos biológicos 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13, más adelante. Siguiendo los ejemplos descritos en la presente memoria, así como los descritos en la técnica, el experto en la técnica puede determinar la actividad de un compuesto de esta invención.

Los compuestos de fórmula I son útiles para tratar enfermedades, en particular el cáncer en el que la actividad contra PI3K-alfa, mTOR o ambos, contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Por ejemplo, el cáncer en el que la actividad contra PI3K-alfa, mTOR o ambos, contribuyen a su patología y/o sintomatología, incluyen cáncer de mama, linfoma de células del manto, carcinoma de células renales, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma anaplásico de células grandes transformadas por NPM/ALK, linfoma difuso de células B grandes, rhabdomyosarcoma, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de cuello de útero, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, carcinoma pulmonar de células pequeñas, adenocarcinoma, cáncer de colon, cáncer rectal, carcinoma gástrico, carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer pancreático, carcinoma de próstata, carcinoma de tiroides, linfoma anaplásico de células grandes, hemangioma, glioblastoma o cáncer de cabeza y cuello.

Los compuestos de la invención también son útiles como inhibidores de PI3K α y/o mTOR in vivo para estudiar la función in vivo de PI3K α y/o mTOR en procesos biológicos, incluyendo las enfermedades descritas en la presente memoria. Por consiguiente, la invención también describe un método para inhibir PI3K α y/o mTOR in vivo, que comprende administrar un compuesto o composición de la invención a un mamífero.

Síntesis general

Los compuestos de esta invención se pueden hacer por procedimientos sintéticos descritos a continuación. Los materiales de partida y reactivos usados para preparar estos compuestos están disponibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), o Bachem (Torrance, Calif.), o se preparan por métodos conocidos para el experto en la técnica siguiendo los procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley y Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley y Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley y Sons, 4th Edition) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son simplemente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de esta invención, y se pueden hacer diferentes modificaciones de estos esquemas y serán sugeridas al experto en la técnica habiéndose referido a esta descripción. Los materiales de partida y los productos intermedios de la reacción se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitar, la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

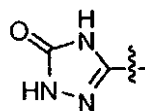
Salvo que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria tienen lugar a presión atmosférica y en un intervalo de temperaturas de aproximadamente -78°C a aproximadamente 150°C, más específicamente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C y más específicamente a aproximadamente temperatura ambiente, p. ej., aproximadamente 20°C. Salvo que es exponga otra cosa (como en el caso de la hidrogenación), todas las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de nitrógeno.

Los profármacos se pueden preparar por técnicas conocidas para el experto en la técnica. Estas técnicas en general modifican los grupos funcionales adecuados en un compuesto dado. Estos grupos funcionales modificados regeneran los grupos funcionales originales por manipulación rutinaria o in vivo. Las amidas y ésteres de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Se proporciona una discusión completa de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 de the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura. Los compuestos de la invención que se pueden preparar mediante las síntesis descritas en la presente memoria, pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos y como mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. Todos dichos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos, e isómeros geométricos se pretende que estén dentro del alcance de esta invención.

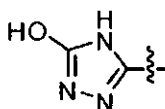
Algunos de los compuestos de la invención contienen una cetona activa -C(O)CF₃ y pueden existir en parte o en su totalidad como la forma -C(OH₂)CF₃. Independientemente de si el compuesto se representa como la forma -C(O)CF₃ o -C(OH₂)CF₃, ambas están incluidas en el alcance de la invención. Aunque un compuesto individual se puede representar como la forma -C(O)CF₃, un experto en la técnica entenderá que el compuesto puede existir en parte o en su totalidad como la forma -C(OH₂)CF₃ y que la relación de las dos formas puede variar dependiendo del compuesto y de las condiciones en las que existe.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cuando está presente una cetona o aldehído, la molécula puede existir en la forma de enol; cuando está presente una amida, la molécula puede existir como el ácido imídico; y cuando está presente una enamina, la molécula puede existir como una imina. Todos dichos tautómeros están dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, en esta solicitud R¹ puede ser 5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, representado estructuralmente a continuación:



100.

Tanto el 5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-ilo como la estructura 1 anterior incluyen, y son equivalentes a, 3-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-5-ilo y su estructura 2:



200.

Independientemente de que estructura o que terminología se use, están incluidos todos los tautómeros en el alcance de la invención.

La presente invención también incluye derivados de N-óxido y derivados protegidos de los compuestos de la invención. Por ejemplo, cuando los compuestos de la invención contienen un átomo de nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno se puede convertir en un N-óxido por métodos bien conocidos en la técnica. Cuando los compuestos de la invención contienen grupos tales como hidroxilo, carboxi, tior o cualquier grupo que contenga un átomo o átomos de nitrógeno, estos grupos se pueden proteger con un "grupo de protección" o "grupo protector" adecuado. Se puede encontrar una lista completa de grupos protectores adecuados en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991. Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica.

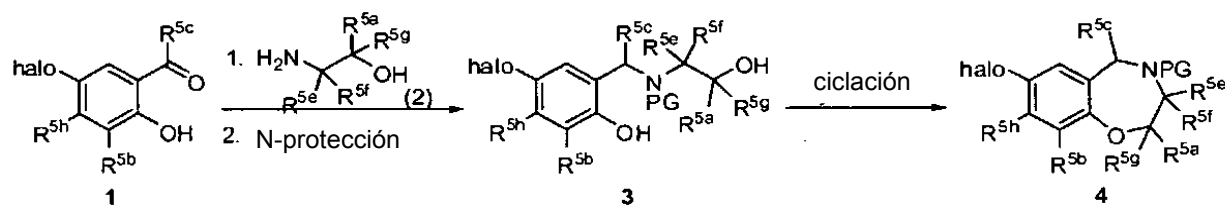
Los métodos para preparar y/o separar y aislar los estereoisómeros individuales de mezclas racémicas o mezclas no racémicas de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar isómeros ópticamente activos (R) y (S) usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Los enantiómeros (isómeros R y S) se pueden resolver por métodos conocidos para el experto en la materia, por ejemplo por: formación de sales o complejos diastereoisómeros que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización; por formación de derivados diastereoisómeros que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguido de separación de los enantiómeros modificados o no modificados; o cromatografía de gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, en un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando un enantiómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos antes, puede ser necesaria una etapa adicional para liberar la forma enantiómera deseada. Alternativamente, el enantiómero específico se puede sintetizar por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros enriquecida en un enantiómero particular, el enantiómero componente mayoritario se puede enriquecer más (con pérdida simultánea de rendimiento) por recristalización.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para el propósito de la presente invención.

La química para la preparación de los compuestos de esta invención es conocida para los expertos en la técnica. De hecho, puede haber más de un procedimiento para preparar los compuestos de la invención. Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan la invención.

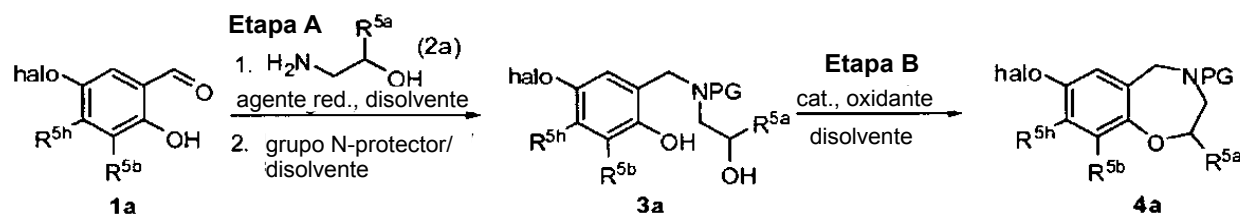
Un compuesto intermedio de fórmula 4 donde PG es un grupo protector de nitrógeno, R^{5a} y R^{5c} son independientemente hidrógeno o alquilo, R^{5h} es hidrógeno o halógeno, R^{5b} es hidrógeno, amino o halógeno, y R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno, se puede preparar según el esquema 1.

Esquema 1



En particular, un compuesto intermedio de fórmula 4a se puede preparar según el esquema 1a.

Esquema 1a.



Un compuesto intermedio de fórmula 1a está disponible en el comercio o se puede preparar usando métodos conocidos para el experto en la técnica. En particular, un compuesto intermedio de fórmula 1a donde R^{5a} es

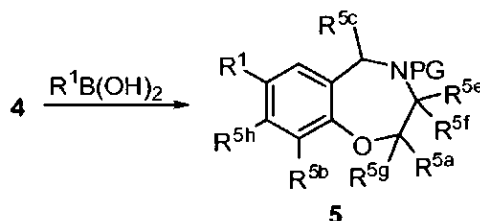
hidrógeno y R^{5h} es hidrógeno, bromo o cloro, está disponible en el comercio. Un compuesto intermedio de fórmula 1a donde R^{5h} es hidrógeno y R^{5b} es bromo, cloro, yodo o fluoro, está disponible en el comercio. Un compuesto intermedio de fórmula 1a donde R^{5h} es fluoro y R^{5b} es hidrógeno, se puede preparar usando procedimientos descritos en *J. of Med. Chem.*, 2004, 47(12), 3163-3179. Un compuesto intermedio de fórmula 1a donde R^{5h} es fluoro y R^{5b} es amino, se puede preparar a partir del correspondiente nitro intermedio disponible en el comercio, usando procedimientos conocidos para el experto en la técnica.

Un compuesto intermedio de fórmula 2a donde R^{5a} es hidrógeno o metilo está disponible en el comercio. El compuesto intermedio de fórmula 1a se trata con un compuesto intermedio de fórmula 2a en presencia de un agente reductor tal como borohidruro sódico, en un disolvente o disolventes, tal como tetrahidrofurano y/o metanol, y se dejan reaccionar a una temperatura de aproximadamente 40°C durante aproximadamente 4 h. Después, el disolvente se separa y la reacción se recoge en un disolvente o disolventes tales como acetato de etilo y/o disolución saturada de bicarbonato sódico. A esta suspensión se añade un precursor de grupo protector de nitrógeno, tal como dicarbonato de di-*tert*-butilo, y la mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche para dar un compuesto intermedio de fórmula 3a donde PG es un grupo protector de nitrógeno.

Después el compuesto intermedio 3a se trata con un catalizador, tal como trifenilfosfina, en presencia de un agente deshidratante tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente tal como DCM. La reacción se deja avanzar a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 h y el producto resultante opcionalmente se purifica por cromatografía en columna para dar un compuesto intermedio de fórmula 4a. Alternativamente, el compuesto intermedio de fórmula 4a se puede preparar tratando el compuesto intermedio de fórmula 3a con reactivo de Burgess.

Un compuesto intermedio de fórmula 5 donde PG es un grupo protector de nitrógeno, R^{5a} y R^{5c} son independientemente hidrógeno o alquilo, R^{5h} es hidrógeno o halógeno, R^{5b} es hidrógeno, amino o halógeno, R^{5e} , R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno, y R^1 es como se define en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I, se puede preparar según el esquema 2.

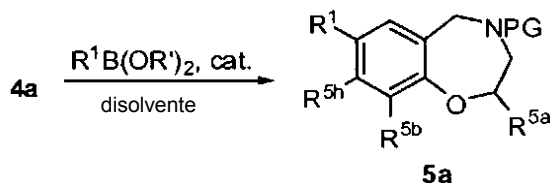
Esquema 2



donde el compuesto intermedio de fórmula 4 se prepara como se describe en el esquema 1.

En particular, un compuesto intermedio de fórmula 5a donde R^{5a} es hidrógeno o alquilo, R^{5h} es hidrógeno o halógeno, R^{5b} es hidrógeno, amino o halógeno, y R^1 es como se define en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I, se puede preparar de acuerdo con el esquema 2a.

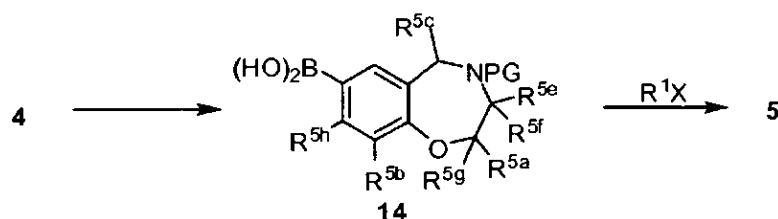
Esquema 2a



El compuesto intermedio de fórmula 4a, preparado como se describe en el esquema 1a, se trata con un ácido borónico de fórmula $-B(OR')_2$ (donde ambos R' son hidrógeno o los dos R' forman juntos un éster borónico), que está disponible en el comercio o se puede preparar usando procedimientos conocidos para el experto en la técnica. La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador tal como $Pd(dppf)_2Cl_2$, una base tal como carbonato potásico, y en un disolvente tal como DME a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 2 h. Después, el producto se puede purificar por cromatografía para dar un compuesto intermedio de fórmula 5a.

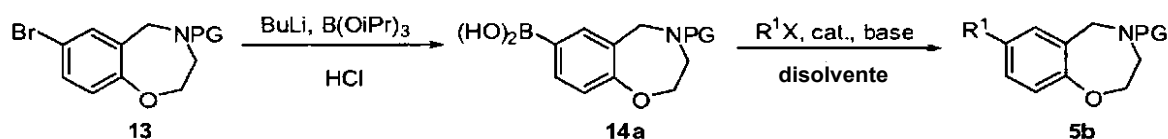
Alternativamente, un compuesto intermedio de fórmula 5, como se ha definido antes, se puede preparar como se describe en el esquema 4.

Esquema 4



En particular, un compuesto intermedio de fórmula 5b donde PG es un grupo protector de nitrógeno y R^1 es como se define en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I, se puede preparar según el esquema 4a.

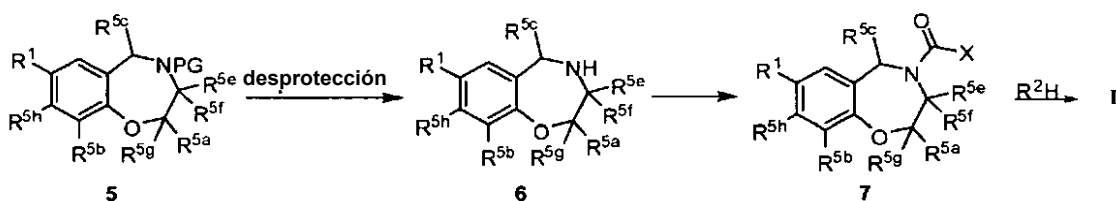
Esquema 4a



Un compuesto intermedio de fórmula 13, donde PG es un grupo protector de nitrógeno, se prepara como se describe en el esquema 1a. El compuesto 13 se trata con borato de triisopropilo en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -60°C , seguido de la adición gota a gota de una base tal como *n*-butil-litio en tetrahidrofurano. La reacción se dejó avanzar durante aproximadamente 30 min, se trató con un ácido tal como ácido clorhídrico y se dejó calentar a temperatura ambiente para dar un compuesto intermedio de fórmula 14a. El compuesto intermedio 14a después se trata con un compuesto intermedio de fórmula R^1X (donde X es un haluro, y que está disponible en el comercio o se puede preparar usando procedimientos conocidos para el experto en la técnica), en presencia de una base tal como carbonato potásico, en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y en un disolvente o disolventes tales como 1,2-dimetoxietano y/o agua. La reacción se deja avanzar en atmósfera de nitrógeno y se agita a temperatura de reflujo durante aproximadamente 3 h para dar un compuesto intermedio de fórmula 5b.

Un compuesto de la invención de fórmula I donde R^{5a} y R^{5c} son independientemente hidrógeno o alquilo, R^{5h} es hidrógeno o halógeno, R^{5b} es hidrógeno, amino o halógeno, R^{5e} , R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno, y R^1 y R^2 son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I, se puede preparar como se describe en el esquema 5.

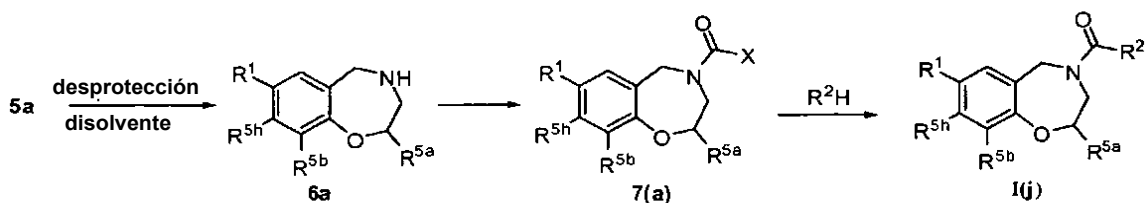
Esquema 5



donde X es halógeno.

En particular, un compuesto de fórmula I(j) donde R^{5a} es hidrógeno o alquilo, R^{5h} es hidrógeno o halógeno, R^{5b} es hidrógeno, amino o halógeno, y R^1 y R^2 son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I se puede preparar como se describe en el esquema 5a.

Esquema 5a

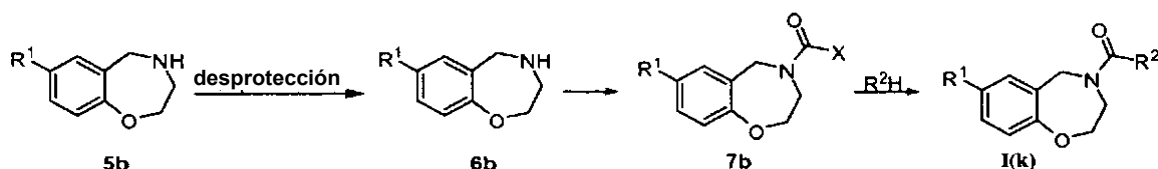


Se elimina el grupo protector del compuesto intermedio de fórmula 5a. Cuando el grupo protector es Boc, se puede eliminar con HCl para dar un compuesto intermedio de fórmula 6a. El compuesto intermedio de fórmula 7(a) donde X

es halógeno se prepara usando procedimientos conocidos para el experto en la técnica. El compuesto intermedio de fórmula R^2H está disponible en el comercio o se puede preparar usando procedimientos descritos en el presente documento o procedimientos conocidos para el experto en la técnica. El compuesto intermedio de fórmula 6a después se trata con R^2H en presencia de una base, tal como la base de Hünig, en un disolvente tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 50°C. El producto se puede purificar por cromatografía en columna para dar un compuesto intermedio de fórmula I(j).

En particular, un compuesto de fórmula I(k) donde R^1 y R^2 son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I, se puede preparar según el esquema 5b.

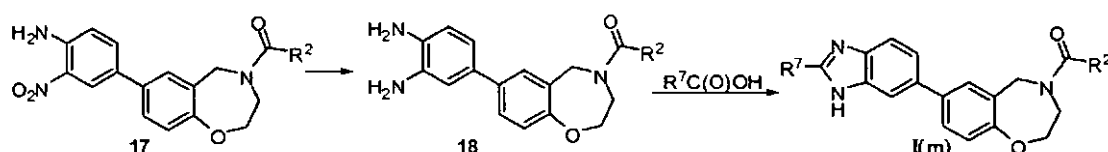
Esquema 5b



El grupo protector en el compuesto intermedio de fórmula 5b, preparado como se describe en el esquema 4a, se elimina. Cuando el grupo protector es Boc, se puede eliminar con HCl para dar un compuesto intermedio de fórmula 6b. Después, el compuesto intermedio 7b se prepara usando procedimientos conocidos para el experto en la técnica. El compuesto intermedio 7b se trata después con un compuesto intermedio R^2H usando condiciones conocidas para el experto en la técnica para dar un compuesto de fórmula I(k).

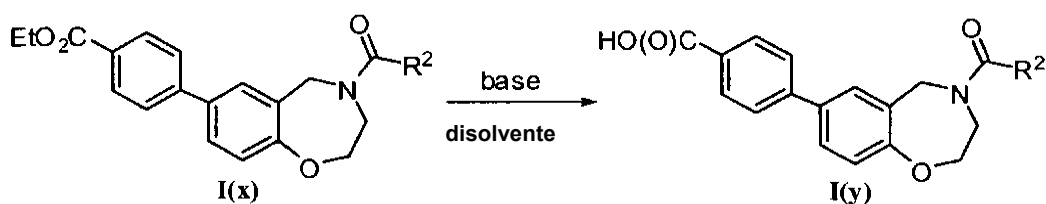
Un compuesto de la invención donde R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5h} son hidrógeno; R^1 es bencimidazol-6-ilo sustituido en la posición 2 con un R^7 ; R^7 es alquilo; y R^2 es como se define en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I, se puede preparar según el esquema 6.

Esquema 6



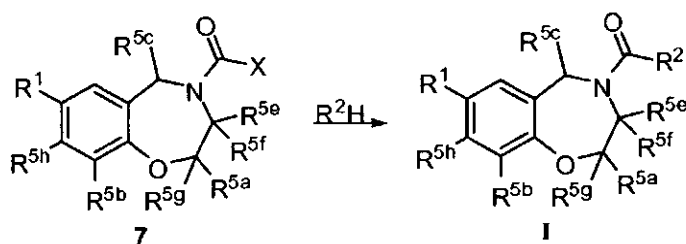
Un compuesto de fórmula I(y) donde R^2 es como se define en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I, se puede preparar según el esquema 7a.

Esquema 7a

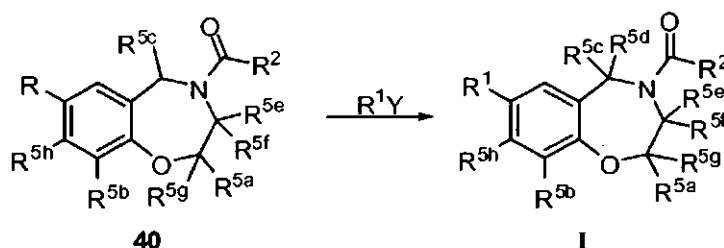


El compuesto de fórmula I(x), preparado usando procedimientos según el esquema 5b, se trata con una base tal como LiOH, en un disolvente(s) tal como THF y/o agua para dar el compuesto de fórmula I(y) hidrolizado.

Un compuesto de fórmula I donde R^1 , R^2 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5h} son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I, se puede preparar según el siguiente esquema (donde X es halógeno), usando procedimientos conocidos para el experto en la técnica.

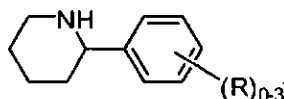


Un compuesto de fórmula I donde R^1 , R^2 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5h} son como se definen en el sumario de la invención para un compuesto de fórmula I, se pueden preparar según el siguiente esquema donde R es $-B(OR')_2$ (donde ambos R' son hidrógeno o los dos R' juntos forman un éster borónico) e Y es halógeno, o R es halógeno e Y es $-B(OR')_2$ (donde ambos R' son hidrógeno o los dos R' juntos forman un éster borónico), usando procedimientos de acoplamiento de Suzuki conocidos para el experto en la técnica.



Ejemplos sintéticos

Preparación de reactivo 1



ETAPA 1: A una disolución de 2-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,30 g, 1,51 mmol) en tetrahydrofurano (8 ml) enfriada a -78°C se añadió lentamente a lo largo de 15 min bromuro de 3,4,5-trifluorofenilmagnesio 0,3 M en tetrahydrofurano (3,30 ml, 1,66 mmol) y después la mezcla se dejó calentar a 25°C a lo largo de 30 min. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una disolución enfriada con hielo de ácido clorhídrico 0,5 N (100 ml), y se extrajeron dos veces con acetato de etilo (2x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/hexanos 1:4) para dar el 5-oxo-5-(3,4,5-trifluorofenil)pentilcarbamato de *tert*-butilo (0,18 g, 36% de rendimiento). MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$: 332 (MH^+).

ETAPA 2: Se agitó el 5-oxo-5-(3,4,5-trifluorofenil)pentilcarbamato de *tert*-butilo (0,18 g, 0,54 mmol) en ácido trifluoroacético/diclorometano 1:1 (8 ml) durante 1 h y después se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml) y se lavó con disolución saturada de cloruro sódico/hidróxido sódico acuoso 2 M 10:1 (11 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar la 5-amino-1-(3,4,5-trifluorofenil)pentan-1-ona (0,11 g, 88% de rendimiento) en forma de un aceite. MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}$: 232 (MH^+).

ETAPA 3: A la 5-amino-1-(3,4,5-trifluorofenil)pentan-1-ona (0,11 g, 0,48 mmol) en tetrahydrofurano/metanol 4:1 (10 ml) se añadió en porciones a lo largo de 20 min borohidruro sódico (0,20 g, 5,0 mmol) y se continuó agitando 18 h a 2°C . La mezcla de reacción se concentró y después se recogió en acetato de etilo (40 ml), se lavó con disolución saturada de cloruro sódico/hidróxido sódico acuoso 2 N 10:1 (11 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos, 1:1) para dar la 2-(3,4,5-trifluorofenil)piperidina (0,70 g, 68% de rendimiento) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,01 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,07 (s ancho, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,55-1,35 (m, 3H).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por materiales de partida alternativos en la etapa 1, se prepararon los siguientes reactivos. Los materiales de partida alternativos se adquirieron de fuentes comerciales salvo que se indique lo contrario.

2-(3-cloro-4-fluorofenil)piperidina. Preparada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 3-

cloro-4-fluorfenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{11}H_{13}ClFN$: 214 (MH^+).

2-(3,5-difluorofenil)piperidina. Preparada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 3,4-difluorfenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{11}H_{13}F_2N$: 198 (MH^+).

5 2-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidina. Preparada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 4-fluoro-3-metilfenilmagnesio en la etapa 1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,19 (dd, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,25 (d, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,48 (m, 2H).

2-(4-clorofenil)piperidina. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 4-clorofenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{11}H_{14}ClN$: 196 (MH^+).

10 2-(3,4-difluorofenil)piperidina. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 3,4-difluorfenilmagnesio en la etapa 1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,64 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

2-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidina. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 4-cloro-3-fluorofenilmagnesio en la etapa 1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,59 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,38 (tr, 1H), 3,84 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

15 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piperidina. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)fenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{11}H_{13}F_6N$: 298 (MH^+).

2-(3-cloro-5-fluorofenil)piperidina. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 3-cloro-5-fluorofenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{11}H_{13}ClFN$: 214 (MH^+).

20 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 4-trifluorometoxifenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{12}H_{14}F_3NO$: 246 (MH^+).

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidina. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 3-fluoro-4-metoxifenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{12}H_{16}FNO$: 210 (MH^+).

2-(2-fluorofenil)piperidina. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 2-fluorofenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{11}H_{14}FN$: 180 (MH^+).

25 2-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 1 usando cloruro de 4-trifluorofenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{12}H_{14}F_3N$: 230 (MH^+).

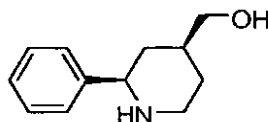
2-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidina. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 3-fluoro-4-metilfenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{12}H_{16}FN$: 194 (MH^+).

30 2-(3,4-diclorofenil)piperidina. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{11}H_{13}Cl_2N$: 230 (MH^+).

2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 1 usando bromuro de 4-fluoro-2-metilfenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{12}H_{16}FN$: 194 (MH^+).

Preparación del reactivo 2

(±)-(2*R*,4*S*)-2-fenilpiperidin-4-ilmetanol



35 ETAPA 1: Una suspensión de *terc*-butoxido potásico (1,25 g, 11,1 mmol) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,86 g, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a 40°C durante 30 min. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente una disolución de 4-oxo-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,35 g, 8,5 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó por la adición de agua y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). Se separó la capa orgánica con agua, ácido cítrico acuoso al 10% y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo de 95:5 a 9:1) proporcionó el 4-metilen-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,24 g, 96%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,31 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 5,48 (d ancho, 1H), 4,84 (dd, 2H), 4,07 (dd ancho, 1H), 2,85 (ancho, t, 1H), 2,78 (dtr, 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,28 (dtr, 1H), 2,20 (d ancho, 1H), 1,42 (s, 9H). GC/MS (EI) para $C_{17}H_{23}NO_2$: 273 (M^+).

40

45

ETAPA 2: A una disolución de 4-metilen-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,20 g, 8,04 mmol) en

tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (disolución 1 M en tetrahidrofurano) (12,1 ml, 12,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 2 h adicionales. Se enfrió a 0°C y se añadió lentamente hidróxido sódico acuoso 2 M (8,0 ml, 16,0 mmol) seguido de la adición lenta de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (5,5 ml, 48,4 mmol). La mezcla se agitó durante otra hora, después se diluyó con agua (100 ml) y se repartió con acetato de etilo (250 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con tiosulfato sódico acuoso 2 M (100 ml), salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol de 9:1 a 4:1) proporcionó el 4-(hidroximetil)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,86 g, 79%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,30 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 4,86 (dd, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,62 (m, 0,5H), 3,44 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,12 (m, 0,5H), 1,93 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,26 (s, 9H). GC/MS (EI) para C₁₇H₂₅NO₃: 235 (M-tBu⁺).

ETAPA 3: A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,29 g, 1,00 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente. El residuo se recogió dos veces en acetato de etilo en tolueno al 50% y después se concentró (2x100 ml) y después el sólido resultante se secó para dar el (±)-(2*R*,4*S*)-2-fenilpiperidin-4-ilmetanol como la sal del ácido trifluoroacético (0,26 g, cuantitativo). MS (EI) para C₁₂H₁₇NO: 192 (MH⁺).

Preparación del reactivo 3

2-(trifluorometil)piperidina

Una mezcla de 2-(trifluorometil)piperidina (0,38 g, 2,60 mmol) y óxido de platino (0,04 g, 0,18 mmol) en ácido acético (15 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml) se hidrogenó en un aparato Parr a 2,8 kg/cm² (40 psi) durante 3 días. La filtración a través de Celite y la concentración del filtrado proporcionaron la 2-(trifluorometil)piperidina como la sal de hidrocloreto que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 4,18 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,71 (m, 3H).

Usando técnicas sintéticas análogas y con la sustitución por reactivos de partida alternativos, se prepararon los siguientes reactivos. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique lo contrario.

4-ciclopropilpiperidina. Preparada como la sal de hidrocloreto según la preparación del reactivo 3, usando 4-ciclopropilpiperidina. MS (EI) para C₈H₁₅N: 125 (M⁺).

Preparación del reactivo 4

8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ilcarbamato de *terc*-butilo

ETAPA 1: En un matraz de fondo redondo de 5 litros se añadió 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-endo-amina (432 g, 3,1 mol), 2 litros de 1,4-dioxano seco, 675 ml de agua desionizada y 468 g de trietilamina seca. Se añadió gota a gota dicarbonato de di-*terc*-butilo (disolución en 1,2 litros de dioxano) a la disolución en agitación a temperatura ambiente, a lo largo de 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se suspendió en 2,5 litros de cloruro de metileno, después se lavó dos veces con 1 litro de agua, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se separaron los compuestos orgánicos volátiles por evaporación en rotavapor para dar 617 g (83%) de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (p.f. 79-81°C).

ETAPA 2: En un matraz de fondo redondo de 5 litros, se añadieron 480 g (2,0 mol) de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-endo-ilcarbamato de *terc*-butilo, 2 litros de tolueno y 69 g (0,5 mol) de carbonato potásico. Se añadió gota a gota cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (347 ml, 2,4 mol) a temperatura ambiente, a lo largo de 6 h y la reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 8 h. Después la disolución se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 1,2 litros de agua a la disolución de la reacción y se agitó durante 0,5 h. Se separó la capa orgánica y se lavó con 1 litro de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró para dar un aceite turbio. El aceite se trituró con 700 ml de una disolución de éter dietílico/hexanos 3:2 para dar 280 g (p.f. 131-135°C) de 3-endo-(*terc*-butoxicarbonilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en forma de un sólido que se recogió por filtración. Las aguas madres se concentraron y se trituraron más para dar una muestra menos pura de la amina protegida con Troc (129 g, p.f. 116-118°C).

ETAPA 3: En un matraz de fondo redondo de 5 litros, se añadieron 360 g (0,9 mol) de 3-endo-(*terc*-butoxicarbonilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 2,8 litros de metanol y 675 g (12,6 mol) de cloruro amónico. La disolución se calentó a temperatura de reflujo y se añadieron con cuidado 387 g (7,5 mol) de cinc en polvo, la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de una almohadilla fina de Celite 545 y se separó el metanol por evaporación en rotavapor. El sólido resultante se disolvió en 800 ml de cloruro de metileno y se agitó con 600 ml de hidróxido amónico concentrado durante 0,5 h. Se separó la capa orgánica, se lavó con 600 ml de agua, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró para dar un aceite. El residuo se disolvió en 200 ml de cloruro de metileno y 1

litro de éter dietílico y después se filtró. La disolución resultante se enfrió a 0°C y se añadieron lentamente 215 ml de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano, gota a gota a lo largo de 0,5 h, asegurándose de mantener la temperatura de la disolución de la reacción cercana a 0°C. Tras completarse la adición, se añadieron 200 ml de cloruro de metileno y 1,4 litros de éter dietílico a la disolución enfriada y se formó un precipitado blanco pálido. El sólido resultante se recogió por filtración para dar 173 g (85%) de la sal de hidrocloreto del 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-endo-ilcarbamato de *terc*-butilo.

Preparación del reactivo 5

4-metilpiperidin-4-ol

ETAPA 1: A una disolución de bromuro de metilmagnesio (6,00 mmol) en éter dietílico (27 ml) se añadió 1-bencilpiperidin-4-ona (0,53 g, 0,28 mmol) a 0°C seguido de tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió disolución saturada de cloruro amónico y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna en sílice (metanol en diclorometano al 2-10%) proporcionó el 1-bencil-4-metilpiperidin-4-ol (0,42 g, 72% de rendimiento).

ETAPA 2: Una mezcla de 1-bencil-4-metilpiperidin-4-ol (0,20 g, 0,97 mmol) y paladio sobre carbón al 10% en metanol, se hidrogenó en un aparato Parr a 2,45 kg/cm² (35 psi) durante 18 h. Después se añadió una disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (0,1 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se secó para dar el 4-metilpiperidin-4-ol en forma de la sal de hidrocloreto (0,10 g, 89% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 3,23 (m, 4H), 1,77 (m, 4H), 1,29 (s, 3H).

Preparación del reactivo 6

4-(difluorometil)piperidina

ETAPA 1: A una disolución de (4-hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,52 g, 2,40 mmol, (J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 1999, 42, 1289-1300) en diclorometano (20 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,13 g, 2,66 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una disolución acuosa de tiosulfato sódico al 10% (20 ml) seguido de disolución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), y la mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y después se filtraron y concentraron para proporcionar el 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,67 (s, 1H), 3,99 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

ETAPA 2: A una disolución de DAST (1,16 g, 7,20 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió una disolución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,51 g, 2,40 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el 4-(difluorometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 5,59 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (m, 2H).

ETAPA 3: Una disolución de 4-(difluorometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró y se secó para dar la 4-(difluorometil)piperidina como la sal de trifluoroacetato. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 5,67 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,80 (m, 2H).

Preparación del reactivo 7

4-(fluorometil)piperidina

Una disolución de 4-(fluorometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 1999, 42, 1289-1300) en ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró y se secó para dar la 4-(fluorometil)piperidina como la sal de trifluoroacetato. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 4,33 (dd, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).

Preparación del reactivo 8

4-fluoro-4-metilpiperidina

ETAPA 1: A una disolución de 1-bencil-4-metilpiperidina-4-ol (0,16 g, 0,76 mmol) (preparación del reactivo 5, etapa 1) en diclorometano (10 ml) se añadió DAST (0,37 g, 2,30 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó

sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar una mezcla de 1-bencil-4-fluoro-4-metilpiperidina y 1-bencil-4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. La mezcla se disolvió en acetona (15 ml) y agua (3 ml) y después se añadieron tetraóxido de osmio (0,25 ml de una disolución acuosa al 4%, 0,04 mmol) y N-óxido de N-metilmorfolina (0,11 g, 0,91 mmol) a 0°C. La disolución se mantuvo en un refrigerador a -20°C durante 3 días y después se calentó a temperatura ambiente y se añadió disolución acuosa de tiosulfato sódico al 10%. La mezcla bifásica se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano, la mezcla se filtró a través de Celite y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar la 1-bencil-4-fluoro-4-metilpiperidina.

ETAPA 2: Una suspensión de 1-bencil-4-fluoro-4-metilpiperidina obtenida en la etapa 1 y paladio sobre carbón al 10% en metanol se hidrogenó en un aparato Parr a 2,8 kg/cm² (40 psi) durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para dar la 4-fluoro-4-metilpiperidina que se usó sin más purificación. MS (EI) para C₆H₁₂FN: 118 (MH⁺).

Preparación del reactivo 9

4-(1,1-difluoroetil)piperidina

ETAPA 1: A una disolución de DAST (1,83 g, 11,35 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió 4-acetilpiridina (1,00 g, 8,25 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. Se añadió más DAST (0,61 g, 3,78 mmol) y se continuó agitando durante 1 día. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar una mezcla 5:1 de 4-(1,1-difluoroetil)piridina y 4-acetilpiridina.

ETAPA 2: La mezcla se disolvió en metanol (10 ml) y ácido clorhídrico 1 M (10 ml) y después se añadió óxido de platino catalítico y la suspensión resultante se hidrogenó en un aparato Parr a 2,8 kg/cm² (40 psi) durante 3 días. La filtración a través de Celite y la concentración del filtrado dieron una mezcla compleja que contenía 20% de la 4-(1,1-difluoroetil)piperidina deseada como la sal de hidrocloreuro que se usó sin más purificación.

Preparación del reactivo 10

(3a*R*,6a*S*)-5-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol

ETAPA 1: El (3a*R*,6a*S*)-5-metilenhexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (*Tetrahedron* 1993, 49(23), 5047-54) (107 mg, 0,48 mmol) se recogió en metanol (1 ml) seguido de la adición de óxido de platino (10 mg) y la mezcla se burbujeó con hidrógeno gaseoso a 1 atm durante 10 min y después se dejó agitar en atmósfera de hidrógeno durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se recogió en una cantidad mínima de acetato de etilo y después se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice usando acetato de etilo al 100%. El filtrado se concentró y se secó para dar el (3a*R*,6a*S*)-5-metilhexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite incoloro, mezcla de isómeros 5-metilo endo/exo (98,6 mg, 92% de rendimiento). GC-MS (EI) para C₁₃H₂₃NO₂: 225 (M⁺).

ETAPA 2: El (3a*R*,6a*S*)-5-metilhexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (98,6 mg, 0,44 mmol) se recogió en una cantidad mínima de TFA solo y la disolución se dejó reposar durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla después se concentró y el residuo se recogió en metanol y se volvió a concentrar y después se secó. El residuo así obtenido se recogió en metanol (5 ml) y se basificó usando la resina en forma de hidróxido Bio-Rad AG-1X. Después, la mezcla se filtró y se concentró y secó para dar el (3a*R*,6a*S*)-5-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol (27,9 mg, 55%) en forma de un residuo amorfo.

Preparación del reactivo 11

(±)-(3a*R*,6a*S*)-5-metil-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol

ETAPA 1: El (3a*R*,6a*S*)-5-metilenhexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (*Tetrahedron* 1993, 49(23), 5047-54) (114 mg, 0,51 mmol) se recogió en una cantidad mínima de TFA solo y la disolución se dejó reposar durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla después se concentró y el residuo se recogió en metanol y se volvió a concentrar y después se secó. El residuo así obtenido se recogió en metanol (5 ml) y se basificó usando la resina en forma de hidróxido Bio-Rad AG-1X. Después, la mezcla se filtró y se concentró y secó para dar el (±)-(3a*R*,6a*S*)-5-metil-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol (93 mg) en forma de un residuo amorfo que se usó sin más purificación.

Preparación del reactivo 12

4-(metiltio)piperidina

ETAPA 1: A una disolución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,0 g, 20,0 mmol) y trietilamina (4,0 g, 40 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,8 g, 24,4 mmol) a 0°C. La disolución se

agitó a 0°C durante 10 min, y después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre ácido cítrico al 10% y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar al 4-(metilsulfonilo)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,4 g, rendimiento cuantitativo). MS (EI) para $C_{11}H_{21}NO_5S$: 279 (M^+).

- 5 ETAPA 2: Una disolución de 4-(metilsulfonilo)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 7,2 mmol) y tiometóxido sódico (1,0 g, 14,4 mmol) en metanol (30 ml) se calentó a reflujo durante 15 h y después se concentró. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna en sílice (acetato de etilo en hexanos al 3%) dio el 4-(metiltio)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,98 g, 58% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. MS (EI) para $C_{11}H_{21}NO_2S$: 231 (M^+).

ETAPA 3: Una disolución de 4-(metiltio)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (63 mg, 0,27 mmol) en metanol (1 ml) y cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (4 ml) se calentó a reflujo durante 2 min y después se concentró y se secó para proporcionar el hidrocloreto de 4-(metiltio)piperidina en forma de un aceite incoloro.

Preparación del reactivo 13

- 15 1-óxido de tiomorfolina

El 1-óxido de tiomorfolina se preparó según el procedimiento de la bibliografía dado en *J. Med. Chem.* (1983), 26, 916-922. MS (EI) para C_4H_9NOS : 119 (M^+).

Preparación del reactivo 14

4-(metilsulfonil)piperidina

- 20 ETAPA 1: A una disolución de 4-(metiltio)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (280 mg, 1,2 mmol) (preparación del reactivo 12, etapa 2) en diclorometano (8 ml) se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (835 mg, 4,8 mmol) a 0°C. La disolución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre hidróxido sódico 1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el 4-(metilsulfonil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (290 mg, 92% de rendimiento). MS (EI) para $C_{11}H_{21}NO_4S$: 206 ($M-tBu^+$).

ETAPA 2: Una disolución de 4-(metilsulfonil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,38 mmol) en metanol (1 ml) y cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (4 ml) se calentó a reflujo durante 2 min y después se concentró para proporcionar la sal de hidrocloreto de la 4-(metiltio)piperidina en forma de un sólido incoloro. MS (EI) para $C_6H_{13}NO_2S$: 163 (M^+).

- 30 Preparación del reactivo 15

3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ol

- 35 Etapa 1: Se añadió trimetil(trifluorometil)silano (0,32 g, 2,25 mmol) a una mezcla de 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 2,2 mmol), carbonato de cesio (1,1 g, 3,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 0°C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml) y después salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en metanol (20 ml) y se añadió carbonato potásico (0,62 g, 4,5 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexanos de 10% a 25%) para dar el 3-(endo)-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,36 g, 55% de rendimiento), GC-MS (EI) para $C_{13}H_{20}F_3NO_3$: 295 (M^+).

Etapa 2: El 3-(endo)-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo 1 (0,36 g, 1,2 mmol) se recogió en acetonitrilo (2 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) y después se agitó a 70°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se secó para dar el hidrocloreto de 3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ol (0,28 g, 100% de rendimiento). MS (EI) para $C_8H_{12}F_3NO$: 196 (MH^+).

- 45 Preparación del reactivo 16

3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ol

- 50 Etapa 1: Se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 3 M en éter, 2,7 mmol) a una disolución de 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 2,2 mmol), en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y después se repartió con acetato de etilo (80 ml). Se separó la parte orgánica, se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexanos de 5% a 35%) para dar el 3-(endo)-hidroxi-3-metil-8-

azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0,22 g, 41% de rendimiento), GC-MS (EI) para $C_{13}H_{23}NO_3$: 241 (M^+).

5 Etapa 2: El 3-(endo)-hidroxi-3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0,22 g, 1,2 mmol) se recogió en acetonitrilo (1 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) y después se agitó a 70°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se secó para dar la sal de hidrocloreto de 3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ol (0,16 g, 100% de rendimiento). MS (EI) para $C_8H_{12}F_3NO$: 142 (MH^+).

Preparación del reactivo 17

3-fluoro-3-(endo)-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano

10 Etapa 1: Se añadió trifluoruro de dimetilaminoazufre (81 mg, 0,61 mmol) a una disolución de 3-(endo)-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,21 mmol) (preparación del reactivo 18, etapa 2) en diclorometano (2 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y después se repartió con diclorometano (20 ml). Se separó la parte orgánica, se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexanos de 5% a 35%) para dar el 3-fluoro-3-(endo)-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (28 mg, 56% de rendimiento), GC-MS (EI) para $C_{13}H_{22}FNO_2$: 243 (M^+).

20 Etapa 2: Una mezcla de 3-fluoro-3-(endo)-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0,22 g, 1,2 mmol), acetonitrilo (1 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) se agitó a 70°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se secó para dar la sal de hidrocloreto de 3-fluoro-3-(endo)-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano (20 mg, 100% de rendimiento). MS (EI) para $C_8H_{14}FN$: 144 (MH^+).

Preparación del reactivo 18

8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ilmetanol

25 Etapa 1: Se añadió *terc*-butóxido potásico (0,62 g, 5,5 mmol) a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,98 g, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió una disolución de 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con hexano (100 ml), se filtró y el filtrado se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos al 20%) para dar el 3-metilen-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0,45 g, 91% de rendimiento). GC-MS (EI) para $C_{13}H_{21}NO_2$: 223 (M^+).

35 Etapa 2: Se añadió borano (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 1,79 ml) a una disolución de 3-metilen-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,87 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después se enfrió a 0°C, seguido de la adición secuencial de disolución de hidróxido sódico 2 M (1 ml) y disolución de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua, 0,46 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se diluyó con agua (20 ml) y se repartió con acetato de etilo (20 ml). Se separó la parte orgánica y se lavó dos veces con disolución saturada de bisulfito sódico (20 ml), agua y después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo y hexanos de 20% a 90%) para dar el 3-(endo)-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0,19 g, 88% de rendimiento), GC-MS (EI) para $C_{13}H_{23}NO_3$: 241 (M^+).

45 Etapa 3: Una mezcla de 3-(endo)-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,21 mmol), acetonitrilo (1 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) se agitó a 70°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se secó para dar la sal de hidrocloreto de 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ilmetanol (36 mg, 100% de rendimiento). MS (EI) para $C_8H_{15}NO$: 142 (MH^+).

Preparación del reactivo 19

3-(endo)-(fluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano

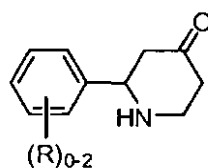
50 Etapa 1: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (154 mg, 1,35 mmol) a una mezcla de 3-(endo)-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (325 mg, 1,4 mmol) (preparación del reactivo 18, etapa 2), trietilamina (136 mg, 1,4 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (31 mg, 0,28 mmol) en tolueno (10 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante otros 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla fría de agua y acetato de etilo. Se separó la parte orgánica, se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexanos de 5% a 25%) para dar el 3-((endo)-metilsulfonilo)-metil-8-

azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 77% de rendimiento), GC-MS (EI) para $C_{14}H_{25}NO_5$: 319 (M^+).

5 Etapa 2: Una mezcla de 3-((*endo*)-metilsulfoniloxi)metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 1,0 mmol), trietilamina (136 mg, 1,4 mmol) y hexahidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (489 mg, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía del gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexanos de 5% a 15%) para dar el 3-((*endo*)-(fluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 36% de rendimiento), GC-MS (EI) para $C_{13}H_{22}FNO_2$: 243 (M^+).

10 Etapa 3: Una mezcla de 3-(*endo*)-(fluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,21 mmol), acetonitrilo (1 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) se agitó a 70°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se secó para dar la sal de hidrocloreto de 3-(*endo*)-(fluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (37 mg, 100% de rendimiento). MS (EI) para $C_8H_{15}FN$: 144 (MH^+).

Preparación del reactivo 20



15 ETAPA 1: El 2-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo se preparó según el método de (*Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 4549-4552) usando 4-metoxipiridina (29,8 ml, 290 mmol), cloroformiato de bencilo (50,0 ml, 350 mmol) y bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (disolución 0,8 M en THF), (450 ml, 0,36 mmol), para dar el compuesto del título (81 g, 86% de rendimiento). MS (EI) para $C_{19}H_{16}FNO_3$: 326 (MH^+).

20 ETAPA 2: El 2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo se preparó según el método descrito en (*J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 66, 2181-2182) usando 2-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo (16,5 g, 50,7 mmol) y cinc en polvo (9,8 g, 150 mmol) para dar el compuesto del título (16,0 g, 96% de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,39-7,32 (m, 5H), 7,21 (m, 2H), 7,00 (t, 2H), 5,82 (s ancho, 1H), 5,21 (dd, 2H), 4,28 (s ancho, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,37 (m, 1H). MS (EI) para $C_{19}H_{18}FNO_3$: 328 (MH^+).

25 ETAPA 3: Una disolución de 2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (4,75 g, 14,50 mmol) en una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano (1:1, 100 ml) se hidrogenó en presencia de Pd/C al 10% a presión atmosférica a lo largo de 12 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó dos veces con disolución acuosa saturada de bicarbonato (100 ml), salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se secó para dar la 2-(4-fluorofenil)piperidin-4-ona (2,8 g, cuantitativo). MS (EI) para $C_{11}H_{12}FNO$: 194 (MH^+).

Usando técnicas sintéticas análogas y con la sustitución por reactivos de partida alternativos en la etapa 1, se prepararon los siguientes reactivos. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

35 2-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-ona. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 20, usando bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{11}H_{12}F_2NO$: 212 (MH^+).

2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona. Sintetizada según el método de preparación del reactivo 20, usando bromuro de 3-fluorofenilmagnesio en la etapa 1. MS (EI) para $C_{11}H_{12}FNO$: 194 (MH^+).

Preparación del reactivo 21

2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol

40 ETAPA 1: A una disolución de 2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (0,21 g, 0,60 mmol) (preparación del reactivo 20, etapa 2) en dimetilformamida (4,0 ml) a 0°C se añadió carbonato de cesio (0,30 g, 0,90 mmol), seguido de la adición de trimetil(trifluorometil)silano (0,35 ml, 2,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y después se filtró y se concentró. A una disolución del residuo en metanol se añadió carbonato potásico (0,16 g, 1,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M, salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y después se filtró y se concentró para dar el 2-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,24 g, cuantitativo).

ETAPA 2: Una disolución de 2-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,24 g, 0,60 mmol) en metanol (100 ml) se hidrogenó en presencia de paladio sobre carbón al 10% catalítico a presión atmosférica durante 12 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró y se secó para dar el 2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol (0,13 g, 78%). MS (EI) para $C_{12}H_{12}F_5NO$: 282 (MH^+).

5 Preparación del reactivo 22

4-(2,2-difluoroetil)piperidina

ETAPA 1: A una disolución de 4-(2-hidroxi-etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,6 g, 2,6 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (1,2 g, 2,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió una disolución acuosa de tiosulfato sódico al 10% (15 ml) seguido de disolución saturada de bicarbonato sódico (15 ml), y la mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el 4-(oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo que se usó directamente sin más purificación.

ETAPA 2: A una disolución de 4-(oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 1 en diclorometano (50 ml) se añadió DAST (1,2 g, 7,8 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el 4-(2,2-difluoroetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo que se usó directamente sin más purificación.

ETAPA 3: El 4-(2,2-difluoroetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 2 se disolvió en una cantidad mínima de ácido trifluoroacético y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la disolución se concentró para dar la 4-(2,2-difluoroetil)piperidina como la sal de trifluoroacetato. MS (EI) para $C_7H_{13}F_2N$: 150 (MH^+).

25 Preparación del reactivo 23

(±)-(2*R*,4*R*)-4-metil-2-fenilpiperidin-4-ol y (±)-(2*R*,4*S*)-4-metil-2-fenilpiperidin-4-ol

ETAPA 1: Se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 3 M en éter, 1,2 ml, 3,6 mmol) a una disolución de 4-oxo-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (328 mg, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura 1 h. Después la mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y se diluyó con acetato de etilo (80 ml). Se separó la parte orgánica, se lavó con agua y después disolución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexano de 25% a 70%) para dar el primer isómero que eluye asignado al (±)-(2*R*,4*S*)-4-metil-2-fenilpiperidin-4-ol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 29% de rendimiento), LC-MS para $C_{17}H_{25}NO_3$: 292 (MH^+); y el segundo isómero que eluye asignado al (±)-(2*R*,4*R*)-4-metil-2-fenilpiperidin-4-ol-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 35% de rendimiento), MS (EI) para $C_{17}H_{25}NO_3$: 292 (MH^+).

ETAPA 2: El (±)-(2*R*,4*S*)-4-metil-2-fenilpiperidin-4-ol-1-carboxilato de *tert*-butilo (37 mg, 0,13 mmol) se recogió en una cantidad mínima de TFA solo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 min. La disolución se concentró y se recogió en etanol (5 ml), después se concentró y el residuo se secó para dar la sal de trifluoroacetato de (2*R*,4*S*)-4-metil-2-fenilpiperidin-4-ol en forma de un residuo amorfo. MS (EI) para $C_{12}H_{17}NO$: 192 (MH^+).

De la misma forma se preparó la sal de trifluoroacetato de (±)-(2*R*,4*R*)-4-metil-2-fenilpiperidin-4-ol. MS (EI) para $C_{12}H_{17}NO$: 192 (MH^+).

Preparación del reactivo 24

4-(trifluorometil)piperidin-4-ol

ETAPA 1: A una disolución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,6 g, 3,0 mmol) y carbonato de cesio (1,1 g, 3,3 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añadió gota a gota trimetil(trifluorometil)silano (2 ml, 13,5 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml) se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el 4-(trifluorometil)-4-(trimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,512 g, 50% de rendimiento) en forma de un residuo naranja que se usó sin más purificación. MS (EI) para $C_{14}H_{26}F_3NO_3Si$: 341 (MH^+).

ETAPA 2: A una disolución de 4-(trifluorometil)-4-(trimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,512 g, 1,50 mmol), en metanol (10 ml) se añadió carbonato potásico (0,25 g, 1,81 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La filtración y concentración proporcionó un residuo naranja que se purificó por

cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol 97:3) para dar el 4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,07 g, 14% de rendimiento). MS (EI) para $C_{11}H_{18}F_3NO_3$: 269 (MH^+).

- 5 ETAPA 3: A una disolución de 4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,07 g, 0,26 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La concentración y secado proporcionó el 4-(trifluorometil)piperidin-4-ol (0,044 g, 100%). MS (EI) para $C_6H_{10}F_3NO$: 269 (MH^+).

Preparación del reactivo 25

4-metilpiperidina-4-carbonitrilo

- 10 ETAPA 1: Se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (75 μ l, 0,82 mmol) a una mezcla de 4-carbamoil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,41 mmol) y piridina (118 μ l, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y después se recogió en acetato de etilo (20 ml) y se repartió con ácido clorhídrico 0,5 M. La capa orgánica se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar una mezcla 1:1 de 4-
- 15 ciano-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y 4-carbamoil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg) con la que se continua sin más purificación. GC-MS (EI) para $C_{12}H_{20}N_2O_2$ (4-ciano-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo): 224 (M^+).

- 20 ETAPA 2: Se combinaron el 4-ciano-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 1 (100 mg, 0,21 mmol), acetonitrilo (1 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) y se agitaron a 70°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se secó para dar la sal de hidrocloreto de 4-metilpiperidina-4-carboxamida (56 mg) contaminada con la sal de hidrocloreto de 4-metilpiperidina-4-carboxamida. MS (EI) para $C_7H_{12}N_2$ (4-metilpiperidina-4-carbonitrilo): 125 (MH^+).

Preparación del reactivo 26

8-azabicyclo [3.2.1]octan-3-ol

- 25 ETAPA 1: Se añadió borohidruro sódico (178 mg, 4,7 mmol) a una disolución de 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 2,2 mmol) en etanol (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con disolución saturada de cloruro amónico (30 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y después salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el 3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (463 mg, 92% de rendimiento) como una mezcla de estereoisómeros endo y exo. GC-MS (EI) para $C_{12}H_{21}NO_3$: 227 (M^+).
- 30

ETAPA 2: Se combinaron el 3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 1 (100 mg, 2,0 mmol), acetonitrilo (2 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4- dioxano (2 ml) y se agitaron a 70°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se secó para dar la sal de hidrocloreto de 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (71 mg, 100% de rendimiento). MS (EI) para $C_7H_{13}NO$: 128 (MH^+).

- 35 Preparación del reactivo 27

3-(endo)-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano

- 40 ETAPA 1: Una mezcla de 3-metilen-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,10 g, 0,44 mmol) (preparación del reactivo 18), paladio sobre carbón al 10% (10 mg) y etanol (15 ml) se hidrogenó en un aparato Parr a 2,8 kg/cm² (40 psi) durante 18 h. La mezcla se filtró y se concentró y después se secó para dar el 3-(endo)-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (96 mg, 95% de rendimiento); GC-MS (EI) para $C_{13}H_{23}NO_2$: 225 (M^+).

- 45 ETAPA 2: Una mezcla de 3-(endo)-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (96 mg, 0,43 mmol), acetonitrilo (1 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) se agitó a 70°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se secó para dar la sal de hidrocloreto de 3-(endo)-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano (68 mg, 100% de rendimiento). MS (EI) para $C_8H_{15}N$: 126 (MH^+).

Preparación del reactivo 28

($\pm$)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-ol

- 50 ETAPA 1: Una disolución de 2-(3,4-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo (6,70 g, 19,50 mmol) (preparación del reactivo 20) en metanol (100 ml) se hidrogenó con paladio sobre carbón al 10% catalítico en un agitador Parr a 2,45 kg/cm² (35 psi). El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró para dar el ($\pm$)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-ol (4,2 g, cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,33 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,11 (2t, 1H), 1,95 (2q,

1H), 1,70 (m, 1H), 1,50 (m, 1H). MS (EI) para $C_{11}H_{13}F_2NO$: 214 (MH^+).

Usando técnicas sintéticas análogas y con la sustitución por reactivos de partida alternativos en la etapa 1, se prepararon los siguientes reactivos. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

- 5 (±)-(2*R*,4*S*)-2-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol. Sintetizado según el método de preparación del reactivo 28 partiendo del 6-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo (preparación del reactivo 20). MS (EI) para $C_{11}H_{14}FNO$: 194 (M^+).

Preparación del reactivo 29

4,4-difluoro-2-fenilpiperidina

- 10 ETAPA 1: A una disolución de 4-oxo-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,73 mmol), en diclorometano (50 ml) a 0°C se añadió lentamente trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,16 ml, 0,87 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 h, después se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se repartió con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. La
- 15 cromatografía en gel de sílice del residuo (hexanos:acetato de etilo 4:1) proporcionó el 4,4-difluoro-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,17 g, 81%). GC-MS (EI) para $C_{16}H_{21}F_2NO_2$: 241 ($M-tBu^+$).

- ETAPA 2: A una disolución de 4,4-difluoro-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,17 g, 0,57 mmol) en metanol (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h después se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico. El sólido blanco se recogió por
- 20 filtración y se secó para dar la 4,4-difluoro-2-fenilpiperidina como la sal de hidrocloreto (93 mg, 70 %). GC-MS (EI) para $C_{11}H_{13}F_2N$: 197 (MH^+).

Preparación del reactivo 30

1,3-difenilpiperizina

- 25 ETAPA 1: Una disolución de 3-fenilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,95 g, 3,6 mmol), cloroformiato de bencilo (0,85 g, 5,0 mmol) y diisopropiletilamina (1,0 g, 7,7 mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 95°C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera (25 ml). Después de secar sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos, 1:8) para dar el 2-fenilpiperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-*tert*-butilo (0,84 g, 59% de rendimiento).

- 30 ETAPA 2: Al 2-fenilpiperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-*tert*-butilo (0,84 g, 2,12 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5,0 ml) y se mantuvo a 25°C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (60 ml). La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de carbonato sódico (30 ml) y salmuera (20 ml), y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el 2-fenilpiperazina-1-carboxilato de bencilo (0,59 g, 94% de rendimiento). MS (EI) para
- 35 $C_{18}H_{20}N_2O_2$: 297 (MH^+).

- ETAPA 3: Una disolución de 2-fenilpiperazina-1-carboxilato de bencilo (0,17 g 0,58 mmol), bromobenceno (0,37 g, 2,37 mmol), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,06 g, 0,06 mmol), *tert*-butoxido sódico (0,20 g, 2,0 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (0,25 g, 0,64 mmol) en benceno (20 ml) se calentó a 80°C durante 4,5 h. Después de enfriar, la reacción se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con agua (2x 30 ml), después
- 40 se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos, 1:4) para dar el 2,4-difenilpiperazina-1-carboxilato de bencilo (0,17 g, 79% de rendimiento) en forma de un aceite. MS (EI) para $C_{24}H_{24}N_2O_2$: 373 (MH^+).

- ETAPA 4: Una disolución de 2,4-difenilpiperazina-1-carboxilato de bencilo (0,17 g, 0,45 mmol) y Pd sobre carbón al 5% (0,1 g) en tetrahydrofurano/metanol 5:1 (10 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4,5 h. La
- 45 reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar el compuesto del título, la 1,3-difenilpiperizina (0,10 g, 93% de rendimiento) en forma de un aceite. MS (EI) para $C_{16}H_{18}N_2$: 239 (MH^+).

Preparación del reactivo 31

(±)-(2*R*,4*R*)-2-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol

- 50 ETAPA 1: Una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo (1,00 g, 3,07 mmol) (preparación del reactivo 20) y Pd sobre carbón al 5% (0,1 g) en ácido acético:metanol 1:10 (20 ml) se hidrogenó a 3,15 kg/cm² (45 psi) usando un aparato Parr durante 16 h. El catalizador se separó por filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró para dar el (±)-(2*S*,4*R*)-2-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol en forma de un aceite. El material se

recogió en cloroformo (100 ml) y se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,74 g, 3,4 mmol), seguido de la adición gota a gota de diisopropiletilamina (1,5 g, 12 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 10 min, después se dejó enfriar a 25°C a lo largo de 30 min. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 M (45 ml), agua (50 ml) y disolución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexanos, 1:1) para dar el (±)-(2*S*,4*R*)-2-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,59 g, 65% de rendimiento). RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 7,25 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 4,96 (t, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,23 (dt, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,29 (s, 9H).

ETAPA 2: Al (±)-(2*S*,4*R*)-2-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,55 g, 1,90 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,158 ml, 2,05 mmol), seguido de la adición gota a gota de diisopropiletilamina (0,50 g, 3,9 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (10 mg). Después de 30 min, la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 0,1 M (25 ml) y después disolución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos, 1:4) para dar el (±)-(2*S*,4*R*)-2-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonilo)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,62 g, 88% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,19 (dd, 1H), 7,05 (t, 2H), 5,38 (d, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

ETAPA 3: Una disolución de (±)-(2*S*,4*R*)-2-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonilo)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,80 mmol) y acetato sódico (0,33 g, 4,0 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) se calentó a 90°C durante 2,5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml), y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexanos 1:10) para dar el (±)-(2*R*,4*R*)-4-acetoxi-2-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 49% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 7,24 (m, 4H), 5,14 (s ancho, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,00 (d ancho, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,56 (d ancho, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,84 (d ancho, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

ETAPA 4: Una suspensión de (±)-(2*R*,4*R*)-4-acetoxi-2-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,40 mmol) y carbonato potásico (1,0 g) en metanol:agua 10:1 (11 ml) se agitó durante 1 h y después se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar (±)-(2*R*,4*R*)-2-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (117 mg, 99% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 7,17 (m, 4H), 5,34 (d ancho, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,34 (d ancho, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,42 (d ancho, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

ETAPA 5: Al (±)-(2*R*,4*R*)-2-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,10 g, 0,34 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético:diclorometano 1:4 (5 ml) y la mezcla se agitó a 25°C durante 30 min. La disolución se concentró y se secó para dar el compuesto del título, el (±)-(2*R*,4*R*)-2-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol (105 mg, 99% de rendimiento) en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 7,56 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 4,53 (t, 1H), 4,12 (s ancho, 1H), 3,32 (q, 1H), 3,20 (d, 1H), 2,10 (t, 1H), 1,85 (d ancho, 2H), 1,79 (dd, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FNO}$: 196 (MH^+).

Preparación del reactivo 32

3-(*endo*)-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

ETAPA 1: A una disolución de 3-metilen-8-azabicyclo[3.2.1]octano-carboxilato de *terc*-butilo (0,9 g, 4,0 mmol) (preparación del reactivo 18, etapa 1) en acetona (16 ml) y agua (4 ml) se añadió tetraóxido de osmio (0,25 ml de una disolución acuosa al 4%, 0,04 mmol) y *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (1,4 g, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, se concentró y el residuo se repartió entre ácido cítrico al 20% y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el 3-(hidroxi)-3-(*endo*)-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, rendimiento cuantitativo). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 257 (M^+).

ETAPA 2: Una disolución de 3-(hidroxi)-3-(*endo*)-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró y se secó para dar el 3-(*endo*)-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol como la sal de trifluoroacetato, que se usó sin más purificación.

Preparación del reactivo 33

(±)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-4-(fluorometil)piperidina

ETAPA 1: Se añadió *terc*-butóxido potásico (0,81 g, 7,2 mmol) a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,58 g, 7,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una disolución de 2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de fenilmetilo (1,00 g, 2,9 mmol)

(preparación del reactivo 20) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con hexano (100 ml), se filtró, y el filtrado se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos al 20%) para dar el 2-(3,4-difluorofenil)-4-metilidenpiperidina-1-carboxilato de fenilmetilo (0,79 g, 79% de rendimiento), MS (EI) para $C_{20}H_{19}F_2NO_2$: 344 (MH^+).

ETAPA 2: Se añadió una disolución de borano (1 M en tetrahidrofurano, 4,58 ml) a una disolución de 2-(3,4-difluorofenil)-4-metilidenpiperidina-1-carboxilato de fenilmetilo (0,79 g, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después la mezcla se enfrió a 0°C, y después se añadieron secuencialmente disolución de hidróxido sódico 2 M (2,6 ml, 5,2 mmol) y después disolución de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua, 1,2 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se diluyó con agua (20 ml), y se repartió con acetato de etilo (20 ml). Se separó la parte orgánica y se lavó dos veces con disolución saturada de bisulfito sódico (20 ml), agua y después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexanos de 20% a 90%) para dar el ($\pm$)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de fenilmetilo (0,57 g, 69% de rendimiento), MS (EI) para $C_{20}H_{21}F_2NO_3$: 362 (MH^+).

ETAPA 3: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (74 mg, 0,65 mmol) a una mezcla de ($\pm$)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de fenilmetilo (233 mg, 0,64 mmol), trietilamina (233 mg, 1,7 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (15 mg, 0,13 mmol) en tolueno (10 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 min, y a temperatura ambiente durante otros 15 min. Después la mezcla de reacción se inactivó con una mezcla fría de agua y acetato de etilo. Se separó la parte orgánica, se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexanos de 5% a 25%) para dar el ($\pm$)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-4-[[metilsulfonil]oxi]metilpiperidina-1-carboxilato de fenilmetilo (271 mg, 96% de rendimiento). MS (EI) para $C_{21}H_{23}F_2NO_5$: 440 (MH^+).

ETAPA 4: Una mezcla de ($\pm$)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-4-[[metilsulfonil]oxi]metilpiperidina-1-carboxilato de fenilmetilo (200 mg, 0,46 mmol) y fluoruro de cesio (190 mg, 1,3 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexanos de 5% a 25%) para dar el ($\pm$)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-4-(fluorometil)piperidina-1-carboxilato de fenilmetilo (85 mg, 51% de rendimiento). MS (EI) para $C_{20}H_{20}F_3NO_2$: 364 (MH^+).

ETAPA 5: Una mezcla de (2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-4-(fluorometil)piperidina-1-carboxilato de fenilmetilo (85 mg, 0,23 mmol), paladio sobre carbón al 10% (85 mg) y acetato de etilo (5 ml) en un matraz de 100 ml se agitó a 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se secó para dar la ($\pm$)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-4-(fluorometil)piperidina (39 mg, 73% de rendimiento), MS (EI) para $C_{12}H_{14}F_3N$: 230 (MH^+).

Preparación del reactivo 34

($\pm$)-(2*R*,4*R*)-2-(3,4-difluorofenil)piperidina-4-carbonitrilo

Etapa 1: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,0 g, 3,2 mmol) a una mezcla de ($\pm$)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,00 g, 3,0 mmol) (obtenido llevando a cabo la preparación del reactivo 28 en presencia de dicarbonato di-*tert*-butilo) y trietilamina (0,70 g, 7,0 mmol), en tetrahidrofurano (25 ml) a 0°C, y la mezcla resultante estuvo a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción después se inactivó con una mezcla fría de agua y acetato de etilo. Se separó la parte orgánica, se lavó con hidróxido sódico al 5%, ácido clorhídrico 0,5 M, agua y después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexanos de 5% a 75%) para dar el ($\pm$)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-4-[[metilsulfonil]oxi]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,2 g, 88% de rendimiento). MS (EI) para $C_{17}H_{23}F_2NO_5$: 392 (MH^+).

ETAPA 2: Una mezcla de ($\pm$)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-4-[[metilsulfonil]oxi]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,72 g, 1,8 mmol) y cianuro potásico (0,33 g, 3,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,3 ml) se agitó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó dos veces con disolución de cloruro de litio al 5% (30 ml) y después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexanos de 5% a 25%) para dar el ($\pm$)-(2*R*,4*R*)-4-ciano-2-(3,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (165 mg, 30% de rendimiento). MS (EI) para $C_{17}H_{23}F_2N_2O_2$: 323 (MH^+).

ETAPA 3: Una mezcla de ($\pm$)-(2*R*,4*R*)-4-ciano-2-(3,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (65 mg, 0,20 mmol), acetonitrilo (2 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2 ml), se agitó a 70°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se secó para dar la sal de hidrocloreto del ($\pm$)-(2*R*,4*R*)-2-(3,4-

difluorofenil)piperidina-4-carbonitrilo (50 mg, 96% de rendimiento); MS (EI) para $C_{12}H_{12}F_2N_2$: 223 (MH^+).

Preparación del reactivo 35

6-bromo-2-(*tert*-butoxicarbonil(metoxycarbonil)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 ETAPA 1: A una suspensión de 4-bromobenceno-1,2-diamina (2,1 g, 11 mmol), 1,2-dimetoxietano (20 ml) y metanol (5 ml) se añadió 1,3-bis(metoxycarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (4,0 g, 19 mmol). La mezcla de reacción se calentó (105°C) durante 12 h y después se diluyó con éter dietílico (100 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (2 x 25 ml) para proporcionar el 6-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-ilcarbamato de metilo (2,3 g, 77% de rendimiento). MS (EI) para $C_9H_9BrN_3O_2$: 271 (MH^+).

10 ETAPA 2: A una suspensión enfriada (0°C) de 6-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-ilcarbamato (2,3 g, 8,5 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,5 g, 20 mmol), DIPEA (5,9 ml, 34 mmol) y cloroformo (30 ml) se añadió DMAP (0,36 g, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se repartió entre diclorometano (50 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml). Después la capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna en sílice (acetato de etilo en hexanos al 10-25%) proporcionó el 6-bromo-2-(*tert*-butoxicarbonil(metoxycarbonil)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,3 g, 58% de rendimiento) en forma de un sólido rojo-marrón. MS (EI) para $C_{19}H_{24}BrN_3O_6$: 471 (MH^+).

Preparación del reactivo 36

3-(4-bromofenil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol

20 ETAPA 1: A una disolución calentada (80°C) de 3-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol (1,0 g, 4,5 mmol) y ácido trifluoroacético (0,02 ml, 0,23 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió 3,4-dihidro-2*H*-pirano (0,43 ml, 4,7 mol) a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional y después se concentró y se secó para proporcionar el 3-(4-bromofenil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (1,3 g, 94% de rendimiento). MS (EI) para $C_{14}H_{15}BrN_2O$: 308 (MH^+).

Preparación del reactivo 37

25 cloruro de 4-(fluorometil)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo

30 ETAPA 1: A una disolución de 4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2008, 18(21), 5804-5808) (400 mg, 1,73 mmol) y DIPEA (1,2 ml, 7,0 mmol) en THF (10 ml) enfriada a 0°C se añadió cloruro de tionilo (0,65 ml, 8,6 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después la mezcla se repartió en disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el 2-óxido de 1,3-dioxa-2-tia-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (562 mg) en forma de un aceite ámbar que se usó sin más purificación. GC-MS (EI) para $C_{11}H_{19}NO_5S$: 277 (M^+).

35 ETAPA 2: El 2-óxido de 1,3-dioxa-2-tia-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1 (555 mg) se recogió en acetonitrilo (20 ml), seguido de la adición de peryodato sódico (642 mg, 3,0 mmol), agua (5 ml) y cloruro de rutenio (III) hidrato (5 mg) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después la mezcla se concentró y el residuo se repartió en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua (2x) y salmuera seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro, filtración y concentración. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos al 30%) para dar 2,2-dióxido de 1,3-dioxa-2-tia-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (500 mg, 98% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo cristalino. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 4,44 (s, 2H), 4,03 (ancho, 2H), 3,16 (tr ancho, 2H), 2,21 (d, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

45 ETAPA 3: El 2,2-dióxido de 1,3-dioxa-2-tia-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (500 mg, 1,7 mmol) se recogió en THF (5 ml) seguido de la adición de TBAF (1 M en THF, 1,8 ml) y la disolución resultante se agitó durante 3 h a 40°C. Después la mezcla se enfrió y se repartió en acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 20%. La disolución orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el 4-(fluorometil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, 88% de rendimiento). GC-MS (EI) para $C_{11}H_{20}FNO_3$: 233 (M^+). La desprotección del grupo BOC se llevó a cabo de una forma bien establecida en la bibliografía (véase, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-interscience) para dar el

50 hidrocloreuro de 4-(fluorometil)piperidin-4-ol en forma de un sólido incoloro. ETAPA 4: El hidrocloreuro de 4-(fluorometil)piperidin-4-ol (233 mg, 1,37 mmol) se suspendió en diclorometano (3 ml) seguido de la adición de DIPEA (0,6 ml, 3,4 mmol) y la suspensión obtenida se añadió en porciones a lo largo de varios minutos, a una disolución de fosgeno (al 20% en peso, en tolueno, 0,75 ml) diluida en diclorometano (5 ml) y la mezcla se dejó agitar a esta temperatura durante 15 min. Después la mezcla se concentró y el residuo se repartió

en acetato de etilo y agua. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M, salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (3:1 éter dietílico:hexanos) para dar el cloruro de 4-(fluorometil)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo (100 mg, 37% de rendimiento) en forma de un residuo amorfo incoloro. GC-MS (EI) para $C_7H_{11}FNO_2Cl$: 196 (M^+).

- 5 Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por materiales de partida alternativos en la etapa 4, se prepararon los siguientes reactivos. Los materiales de partida alternativos se adquirieron en fuentes comerciales salvo que se indique otra cosa.

cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo. Sintetizado según el método de preparación del reactivo 37, usando 4-metilpiperidina en la etapa 4. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 4,28, (d, 1H), 2,95 (dt, 2H), de 1,75 a 1,56 (m, 3H), de 1,27 a 1,10 (m, 2H), 0,97 (d, 3H), GC-MS para $C_7H_{12}ClNO$: 161 (M^+).

- 10

cloruro de 4-cianopiperidina-1-carbonilo. Sintetizado según el método de preparación del reactivo 37, usando piperidina-4-carbonitrilo en la etapa 4. GC-MS para $C_7H_9ClN_2O$: 172 (M^+).

cloruro de 4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonilo. Sintetizado según la preparación del reactivo 37, usando 4-(trifluorometil)piperidina en la etapa 4. GC-MS (EI) para $C_7H_9ClF_3NO$: 215 (M^+).

- 15 cloruro de 4-(1,1-difluoroetil)piperidina-1-carbonilo. Sintetizado según la preparación del reactivo 37, usando 4-(1,1-difluoroetil)piperidina (preparación del reactivo 9) en la etapa 4. GC-MS (EI) para $C_8H_{12}ClF_2NO$: 211 (M^+).

cloruro de 4-(2-fluoroetil)piperidina-1-carbonilo. Sintetizado según la preparación del reactivo 37, usando 4-(2-fluoroetil)piperidina (documento WO 9746553) en la etapa 4. GC-MS (EI) para $C_8H_{13}ClFNO$: 193 (M^+).

- 20 cloruro de 3-(*endo*)-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonilo. Sintetizado según el método de preparación del reactivo 37, usando la sal de hidrocloreto del 3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (preparación del reactivo 15) en la etapa 4. GC-MS (EI) para $C_9H_{11}ClF_3NO_2$: 257 (M^+).

cloruro de 2-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonilo. Sintetizado según el método de preparación del reactivo 37, usando 2-(4-fluorofenil)piperidina en la etapa 4. GC-MS (EI) para $C_{12}H_{13}ClFNO$: 241 (M^+).

- 25 cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo. Sintetizado según el método de preparación del reactivo 37, usando 2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona (preparación del reactivo 20) en la etapa 4. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,37 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 5,98 (s ancho, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,36 (d ancho, 1H), 3,04 (t, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,46 (d ancho, 1H). GC-MS (EI) para $C_{12}H_{11}ClFNO_2$: 255 (M^+).

- 30 cloruro de 2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo. Sintetizado según el método de preparación del reactivo 37, usando 2-(4-fluorofenil)piperidin-4-ona (preparación del reactivo 20) en la etapa 4. GC-MS (EI) para $C_{12}H_{11}ClFNO_2$: 255 (M^+).

cloruro de 2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo. Sintetizado según el método de preparación del reactivo 37, usando 2-(3,4-fluorofenil)piperidin-4-ona (preparación del reactivo 20) en la etapa 4. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,18 (dd, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,94 (s ancho, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,33 (d ancho, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,46 (d ancho, 1H). GC/MS (EI) para $C_{12}H_{11}ClF_2NO_2$: 255 (M^+). GC-MS (EI) para $C_{12}H_{10}ClF_2NO_2$: 273 (M^+).

- 35 cloruro de 4-(fluorometil)piperidina-1-carbonilo. Sintetizado según el método de preparación del reactivo 37, usando 4-(fluorometil)piperidina (preparación del reactivo 7) en la etapa 4. GC-MS (EI) para $C_7H_{11}ClFNO$: 180 (M^+).

Preparación del reactivo 38: 6-bromo-N-etil-3-(metoximetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina y 6-bromo-N-etil-N,3-bis(metoximetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina.

- 40 Etapa 1: A una disolución enfriada (0°C) de 5-bromopiridina-2,3-diamina (5,0 g, 27 mmol) en NMP (20 ml) se añadió isotiocianatoetano (2,3 ml, 26 mmol). La disolución resultante se calentó (65°C) durante 4 h y después se enfrió a temperatura ambiente antes de añadir 1,3-diisopropilcarbodiimida (4,2 ml, 27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con agua y la suspensión resultante se recogió por filtración. La trituración con acetato de etilo proporcionó la 6-bromo-N-etil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina (4,8 g, 75% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,41 (b, ancho 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,33 (q, 2H), 1,17 (t, 3H); MS (ES) para $C_8H_9BrN_4$: 241 (MH^+).

- 45

Etapa 2: A una disolución (0°C) de 6-bromo-N-etil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina (0,36 g, 1,5 mmol) en DMF se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,060 g, 1,5 mmol) en porciones a lo largo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y después se añadió gota a gota cloro(metoxi)metano (0,12 ml, 1,5 mmol) a lo largo de 15 min. La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h y se repartió entre acetato de etilo y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó tanto la 6-bromo-N-etil-N,3-bis(metoximetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina (0,091 g, 18%) como la 6-bromo-N-etil-3-(metoximetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina (0,15 g, 35% de rendimiento). Producto bis-

- 50

protegido: MS (ES) para $C_{12}H_{17}BrN_4O_2$: 329 (MH^+). Producto monoprotectado: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 3,59 (q, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,34 (t, 3H); MS (ES) para $C_{10}H_{13}BrN_4O$: 285 (MH^+).

Preparación del reactivo 39: N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metanosulfonamida

- 5 ETAPA 1: Una disolución de 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (1,0 g, 4,8 mmol) y diisopropiletilamina (1,85 ml, 10,6 mmol) en diclorometano (25 ml) se enfrió a 0°C, y después se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (750 μ l, 9,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y después se calentó a t.a. Después de agitar durante 2 h, se añadió agua y después se repartió la mezcla bifásica. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío. Después, el residuo se disolvió en dioxano (10 ml) y agua (10 ml). Se
- 10 añadió carbonato potásico (2,76 g, 20 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a t.a. Después se añadió agua a la mezcla que posteriormente se acidificó con ácido cítrico acuoso (al 10%). La mezcla acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente, de 100% de hexanos a 50% de hexanos : 50% de acetato de etilo) para proporcionar la N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metanosulfonamida
- 15 (520 mg, 1,82 mmol, 38% de rendimiento) en forma de un sólido rosa claro. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 6,83 (s ancho, 1H), 3,11 (s, 3H); MS (EI) para $C_6H_6BrClN_2O_2S$: 285, 287, 289 (isótopos de Br + Cl, MH^+).

Preparación del reactivo 40: 1-(2-amino-5-bromopiridin-3-ilsulfonil)azetidín-3-ilcarbamato *terc*-butilo

- A una disolución de azetidín-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (64 mg, 0,37 mmol) y carbonato potásico (102 mg, 0,74 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (400 μ l) se añadió cloruro de 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonilo (100 mg, 0,37 mmol, preparado según los métodos del documento W02008144463). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la disolución acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el 1-(2-amino-5-bromopiridin-3-ilsulfonil)azetidín-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (120 mg, 0,30 mmol, 80% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 5,76 (s ancho, 2H), 4,80 (s ancho, 1H), 4,50-4,36 (m, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (EI) para $C_{13}H_{19}BrN_4O_4S$: 407, 409 (isótopos de Br, MH^+).
- 20
- 25

Ejemplo sintético 1: 4-(azepan-1-ilcarbonil)-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina.

- ETAPA 1: Se añadió al 5-bromo-2-metilbencimidazol (38 g, 180 mmol) en THF (400 ml) dicarbonato de di-*terc*-butilo (39 g, 189 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se concentró. Se añadió acetato de etilo (400 ml) al residuo, y la disolución se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (2 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. La cromatografía en columna en sílice (gradiente de acetato de etilo en hexano de 20-30%) proporcionó el 6-bromo-2-metil-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetilo (27 g, 48% de rendimiento) en forma de un sólido beige. MS (EI) para $C_{13}H_{15}BrN_2O_2$: 312 (MH^+).
- 30
- ETAPA 2: Una disolución de 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (30,0 g, 91,4 mmol) y borato de triisopropilo (22,4 g, 119 mmol) en THF (300 ml) se enfrió a -78°C, y se añadió gota a gota una disolución de *n*-butil-litio en hexanos 2,5 M (47,6 ml, 119 mmol) a lo largo de 40 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min adicionales, después se inactivó por adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 N (80 ml), y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. Se añadió hexano (200 ml) al residuo y la mezcla se agitó durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó varias veces con hexano, y se secó para dar el ácido (4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)borónico (23,4 g, 87%) en forma de un sólido incoloro. MS (EI) para $C_{14}H_{20}BNO_5$: 294 (MH^+).
- 35
- 40
- ETAPA 3: Una suspensión de 6-bromo-2-metil-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (11,3 g, 36 mmol), ácido (4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)borónico (11,7 g, 40 mmol), aducto de dicloro[1,1-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (3,0 g, 10% en moles) en dioxano (115 ml) y agua (28,5 ml) se degasificó con nitrógeno, y después se añadió diisopropiletilamina (18,6 g, 144 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 220 min, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. La cromatografía en columna en sílice del residuo (gradiente de acetato de etilo en hexano de 25-30%) proporcionó el 7-(1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetilo (13,2 g, 76% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo. MS (EI) para $C_{27}H_{33}N_3O_5$: 480 (MH^+).
- 45
- 50
- ETAPA 4: Una disolución de 7-(1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetilo (13,1 g, 27 mmol) en una mezcla de metanol (20 ml) y cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (30 ml) se calentó a reflujo durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió éter dietílico (100 ml), y la mezcla de reacción se concentró. Se añadió otra porción de éter dietílico (100 ml), el precipitado se separó por filtración, se lavó varias veces con éter dietílico, y se secó para dar el dihidrocloruro de
- 55

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (8,9 g, 93% de rendimiento) en forma de un sólido beige claro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,93 (s, 1H), 7,86-7,67 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,65-3,54 (m, 2H), 2,91 (s, 3H); MS (EI) para C₁₇H₁₇N₃O: 280 (MH⁺).

ETAPA 5: El dihidrocloruro de 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (6,95 g, 19,73 mmol) se suspendió en diclorometano (100 ml) y se enfrió a 0°C. A la mezcla resultante se añadió DIPEA (19 ml, 109 mmol) seguido de cloroformato de alilo (4,6 ml, 43,4 mmol) y se continuó agitando a 0°C durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se cargó con DIPEA (3,4 ml) y cloroformato de alilo (1 ml) adicionales y después se agitó durante 30 min adicionales a temperatura ambiente. Después, la disolución resultante se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente de metanol (100 ml). Después el residuo se volvió a recoger en metanol (100 ml) seguido de la adición en porciones de hidróxido sódico acuoso 2 M (20 ml) y la mezcla se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente. Después la disolución se concentró y el residuo se repartió en cloroformo y salmuera diluida. La fase orgánica después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de prop-2-en-1-ilo, en forma de un residuo amorfo que se llevó directamente a la etapa 6.

ETAPA 6: El 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de prop-2-en-1-ilo obtenido en la etapa 5 se recogió en THF (100 ml) seguido de la adición de piridina (2,5 ml, 30 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,9 g, 22,4 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente a lo largo de 12 h. La disolución resultante se concentró y el residuo se repartió en acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La fase orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico acuoso al 10% adicional y después salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos de 3:2 a 4:1 como eluyente para dar el éster de 2-propenilo del ácido 7-[1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxílico (10,2 g) en forma de un residuo amarillo amorfo. MS (EI) para C₂₆H₂₉N₃O₅: 465 (MH⁺).

ETAPA 7: El éster de 2-propenilo del ácido 7-[1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxílico (110 mg, 0,27 mmol) se recogió en THF (1 ml) seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (254 mg, 1,2 mmol) y después tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,1 mg, 0,005 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con cloroformo y se repartió en disolución acuosa diluida de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloroformo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, después se filtraron y se concentraron para dar el 2-metil-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (109,5 mg) en forma de un residuo amorfo. MS (EI) para C₂₂H₂₅N₃O₃: 380 (MH⁺).

ETAPA 8: Se añadió fosgeno (al 20% en peso en tolueno) (190 µl, 0,38 mmol) mediante jeringa a una disolución enfriada a 0°C de piridina (100 µl, 1,2 mmol) en cloroformo (3 ml), seguido de la adición de 2-metil-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 7 como disolución en cloroformo (1 ml). La mezcla se agitó durante 15 min a 0°C y después se repartió con ácido cítrico acuoso al 10%. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el 6-[4-(clorocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (62,6 mg, 59% de rendimiento) en forma de un residuo amorfo amarillo. MS (EI) para C₂₃H₂₄ClN₃O₄: 442 (MH⁺).

ETAPA 9: El 6-[4-(clorocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (33 mg, 0,08 mmol), se recogió en diclorometano (1,5 ml), seguido de la adición de homopiperidina (0,1 ml, 0,89 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 12 h a temperatura ambiente. Después la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato magnésico, después se filtró y se concentró. El residuo obtenido se recogió en ácido trifluoroacético (1 ml) y se dejó reposar durante 1 h a temperatura ambiente. Después la disolución se concentró y el residuo se recogió en una cantidad mínima de acetonitrilo acuoso y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa. La liofilización de las fracciones combinadas proporcionó la 4-(azepan-1-ilcarbonil)-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (18 mg) en forma de un sólido amorfo. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,22 (s ancho, 2H), 3,55 (s ancho, 2H), 3,29 (tr, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,65 (s ancho, 4H), 1,49 (s ancho, 4H). MS (EI) para C₂₄H₂₈N₄O₂: 406 (MH⁺).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en la etapa 9, se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Las etapas de introducción y eliminación del grupo protector se llevaron a cabo, según fueran necesarias, según las técnicas adecuadas de la bibliografía para un grupo protector dado (véase por ejemplo, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthetic, Wiley-interscience). Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

4-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-ilcarbonil)-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 1, usando octahidrociclopenta[c]pirrol en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,64 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,86-1,69 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,44 (m, 2H); MS (EI) para

$C_{25}H_{28}N_4O_2$: 417 (MH^+).

4-(3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-ilcarbonil)-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina.

Preparada según el método del ejemplo 1, usando 1,2,3,4-tetrahidroquinolina en la etapa 9. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): 7,59 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,00-6,85 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,92 (m, 2H); MS (EI) para $C_{27}H_{26}N_4O_2$: 439 (MH^+).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[2-(fenilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina.

Preparada según el método del ejemplo 1, usando 2-bencilpirrolidina en la etapa 9. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): 7,65 (m, 1H), 7,57-7,42 (m, 4H), 7,21-7,03 (m, 6H), 4,56 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,60 (m, 2H); MS (EI) para $C_{29}H_{30}N_4O_2$: 467 (MH^+).

acetato de 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[2-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina.

Preparado según el método del ejemplo 1, usando 2-fenilpirrolidina en la etapa 9. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): 7,66 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,04 (m, 4H), 4,95 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,70 (m, 1H); MS (EI) para $C_{28}H_{28}N_4O_2$: 453 (MH^+).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[2-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada

como la sal de trifluoroacetato según el método del ejemplo 1, usando 2-fenilpiperidina en la etapa 9. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): 7,80-7,65 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27-7,11 (m, 5H), 7,07 (d, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,75-1,54 (m, 4H); MS (EI) para $C_{29}H_{30}N_4O_2$: 467 (MH^+).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[3-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada

como la sal de acetato según el método del ejemplo 1, usando 3-fenilpiperidina en la etapa 9. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): 7,58 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,16-7,03 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,84-1,62 (m, 3H); MS (EI) para $C_{29}H_{30}N_4O_2$: 467 (MH^+).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada

como la sal de acetato según el método del ejemplo 1, usando 3-fenilpirrolidina en la etapa 9. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): 7,04 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,26-7,12 (m, 5H), 7,04 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,97 (s, 3H); MS (EI) para $C_{28}H_{28}N_4O_2$: 453 (MH^+).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[2-metilpirrolidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada

como la sal de acetato según el método del ejemplo 1, usando 2-metilpirrolidina en la etapa 9. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): 7,55 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 0,98 (d, 3H); MS (EI) para $C_{23}H_{26}N_4O_2$: 391 (MH^+).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[3-(fenilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina.

Preparada como la sal de acetato según el método del ejemplo 1, usando 3-bencilpirrolidina en la etapa 9. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): 7,65 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 4H), 7,16-7,06 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,60 (m, 1H); MS (EI) para $C_{29}H_{30}N_4O_2$: 467 (MH^+).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(1-oxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada

según el método del ejemplo 1, usando 4-(metilsulfinil)piperidina (sintetizada según la preparación del reactivo 13) en la etapa 9. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 7,63 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,66 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,86 (s, 3H); MS (EI) para $C_{22}H_{24}N_4O_3S$: 425 (MH^+).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina.

Preparada según el método del ejemplo 1, usando 4-(metilsulfonyl)piperidina (sintetizada según la preparación del reactivo 14) en la etapa 9. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,27 (s ancho, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,94 (m, 3H), 2,81 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,60 (m, 2H); MS (EI) para $C_{24}H_{28}N_4O_4S$: 469 (MH^+).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-N-(1-metiletil)-N-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxamida.

Preparada según el método del ejemplo 1, usando N-bencilpropan-2-amina en la etapa 9. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,27 (s ancho, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,94 (m, 3H), 2,81 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,60 (m, 2H); MS (EI) para $C_{24}H_{28}N_4O_4S$: 469 (MH^+).

- 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[2-(fenilmetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada en forma de la base libre como se describe en el ejemplo 1, usando 2-bencilpiperidina racémica en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,49 (s, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,08-6,90 (m, 6H), 4,19 (s, 2H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,77-1,38 (m, 6H); MS (EI) para C₃₀H₃₂N₄O₂: 481 (MH⁺).
- 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[4-(metiloxi)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada como se describe en el ejemplo 1, usando 4-metoxipiperidina en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,57 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₈N₄O₃: 421 (MH⁺).
- 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[3-(fenilmetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada como se describe en el ejemplo 1, usando 3-bencilpiperidina racémica en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,62 (s, 1H), 7,51-7,38 (m, 4H), 7,13-7,04 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 3H), 4,45-4,34 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,60-3,43 (m, 4H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,50-2,42 (t, 1H), 2,37 (d, 2H), 1,80-1,61 (m, 3H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 1H); MS (EI) para C₃₀H₃₂N₄O₂: 481 (MH⁺).
- 4-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonil)-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada en forma de la base libre como se describe en el ejemplo 1, usando 2-azabicyclo[2.2.1]heptano en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 12,26 (s ancho, 1H), 7,72-7,43 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,71-3,43 (m, 4H), 2,81 (d, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,48-1,41 (d, 2H), 1,39-1,28 (m, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₆N₄O₂: 403 (MH⁺).
- 1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidin-3-ol. Preparado como se describe en el ejemplo 1, usando 3-hidroxipiperidina racémica en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,65 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,60-1,44 (m, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₆N₄O₃: 407 (MH⁺).
- N*-metil-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-*N*-[(1*R*)-1-feniletíl]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxamida. Preparada en forma de la base libre como se describe en el ejemplo 1, usando (R)-*N*-metil-1-feniletanamina en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,60 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,30-7,17 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 5,11 (q, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,51 (s ancho, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,54 (d, 3H); MS (EI) para C₂₇H₂₈N₄O₂: 441 (MH⁺).
- 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-(piperidin-1-ilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada según el método del ejemplo 1, usando piperidina en la etapa 9. MS (EI) para C₂₃H₂₆N₄O₂: 391 (MH⁺).
- 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada según el método del ejemplo 1, usando pirrolidina en la etapa 9. MS (EI) para C₂₂H₂₄N₄O₂: 377 (MH⁺).
- 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(3-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada según el método del ejemplo 1, usando 3-metilpiperidina racémica en la etapa 9. MS (EI) para C₂₄H₂₈N₄O₂: 406 (MH⁺).
- 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-5-il)-4-[[3*aR*,6*aS*]-5-metilhexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada como una mezcla 4:1 de los isómeros en 5-metilo según el método del ejemplo 1, usando (3*aR*,6*aS*)-5-metiloctahidrociclopenta[*c*]pirrol (preparación del reactivo 10) en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,85 (s, 1H), 7,76-7,75 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,59 (isómero minoritario, dd, 0,5H), 3,40 (isómero mayoritario, dd, 1,5H), 3,32 (isómero mayoritario, dd, 1,5H), 3,14 (isómero minoritario, dd, 0,5H), 2,71 (isómero minoritario, ancho, 0,5H), 2,59 (isómero mayoritario, ancho, 1,5H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,62 (isómero minoritario, dd, 0,5H), 1,01-0,9 (m, 4,5H). MS (EI) para C₂₆H₃₀N₄O₂: 432 (MH⁺).
- (±)-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-5-il)-4-[[3*aS*,6*aR*]-5-metil-3,3*a*,4,6*a*-tetrahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada según el método del ejemplo 1, usando (±)-(3*aR*,6*aS*)-5-metil-1,2,3,3*a*,4,6*a*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol (preparación del reactivo 11) en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,21 (ancho, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,74 (tr, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,01 (d, 1H), 1,65 (s, 3H). MS (EI) para C₂₆H₂₈N₄O₂: 430 (MH⁺).
- 4-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 1, usando 4,4-difluoropiperidina en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,65 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,02 (m, 4H); MS (EI) para C₂₃H₂₄F₂N₄O₂: 427 (MH⁺).
- 1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidin-4-ol. Preparada según el

método del ejemplo 1, usando 4- piperidin-4-ol en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,60 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,61 (m, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₆N₄O₃: 407 (MH⁺).

5 4-({4-[(4-clorofenil)metil]piperidin-1-il}carbonil)-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 1, usando 4-(4-clorobencil)piperidina en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,64 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,55 (d, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,27 (m, 2H); MS (EI) para C₃₀H₃₁N₄O₂: 515 (MH⁺).

10 4-({4-[(4-clorofenil)oxil]piperidin-1-il}carbonil)-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 1, usando 4-(4-clorofenoxi)piperidina en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,64 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,76 (m, 2H); MS (EI) para C₂₉H₂₉N₄O₃: 517 (MH⁺).

15 1-{{7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il}carbonil}-4,4'-bipiperidina. Preparada en forma de la sal de acetato según el método del ejemplo 1, usando 4,4'-bipiperidina en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,64 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,52-1,23 (m, 6H); MS (EI) para C₂₈H₃₅N₅O₂: 474 (MH⁺).

20 4-[(3-etilpiperidin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 1, usando 3-etilpiperidina racémica en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,64 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,17 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,80 (t, 3H); MS (EI) para C₂₅H₃₀N₄O₂: 419 (MH⁺).

25 4-{{2-(4-fluorofenil)piperidin-1-il}carbonil}-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 1, usando 2-(4-fluorofenil)piperidina racémica en la etapa 9. MS (EI) para C₂₉H₂₉N₄O₂: 485 (MH⁺).

30 (3*S*)-1-{{7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il}carbonil}piperidina-3-carboxilato de etilo. Preparada según el método del ejemplo 1, usando (3*S*)-piperidina-3-carboxilato de etilo en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,67 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,69 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,81-1,53 (m, 3H), 1,10 (t, 3H); MS (EI) para C₂₆H₃₀N₄O₄: 463 (MH⁺).

35 1-{{7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il}carbonil}piperidina-2-carboxilato de etilo. Preparada según el método del ejemplo 1, usando piperidina-2-carboxilato de etilo racémico en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,65 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,13 (t, 3H); MS (EI) para C₂₆H₃₀N₄O₄: 463 (MH⁺).

40 4-[(5-etil-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 1, usando 5-etil-2-metilpiperidina racémica en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,64 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,18 (d, 3H), 0,81 (t, 3H); MS (EI) para C₂₆H₃₂N₄O₂: 433 (MH⁺).

45 8-{{7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il}carbonil}-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(*endo*)-amina. Preparada en forma de la sal de acetato según el método del ejemplo 1, usando 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(*endo*)-ilcarbamatato de *tert*-butilo (sintetizado según la preparación del reactivo 4) en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,64 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H); MS (EI) para C₂₅H₂₉N₅O₂: 432 (MH⁺).

50 (3*R*)-1-{{7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il}carbonil}pirrolidin-3-ol. Preparada según el método del ejemplo 1, usando (3*R*)-pirrolidin-3-ol en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,64 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,90 (m, 2H); MS (EI) para C₂₂H₂₄N₄O₃: 393 (MH⁺).

55 4-metil-1-{{7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il}carbonil}piperidin-4-ol. Preparada según el método del ejemplo 1, usando 4-metilpiperidin-4-ol (sintetizado según la preparación del reactivo 5) en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,64 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,61 (m, 4H), 1,23 (s, 3H); MS (EI) para C₂₄H₂₈N₄O₃: 421 (MH⁺).

(±)-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(4*aS*,8*aR*)-octahidroisoquinolin-2(1*H*)-ilcarbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 1, usando (4*aS*,8*aR*)-decahidroisoquinolina racémica en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): 7,66 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,78-1,54 (m, 6H), 1,35 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,87 (m, 1H); MS (EI) para C₂₇H₃₂N₄O₂: 445 (MH⁺).

4-[[2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 1, usando 2-(3-fluorofenil)piperidina racémica en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 2H); MS (EI) para C₂₉H₂₉N₄O₂: 485 (MH⁺).

(3*S*)-1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]pirrolidin-3-ol. Preparada según el método del ejemplo 1, usando (3*S*)-pirrolidin-3-ol en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): 7,64 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,81-3,60 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,92 (m, 2H); MS (EI) para C₂₂H₂₄N₄O₃: 393 (MH⁺).

4-[(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 1, usando 4-fluoro-4-metilpiperidina (sintetizado según la preparación del reactivo 8) en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,36 (d, 3H); MS (EI) para C₂₄H₂₇N₄O₂: 423 (MH⁺).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[2*R*]-2-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada por separación por HPLC preparativa quiral de la 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(2-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina racémica (ejemplo 1) usando un aparato SHIMADZU LC-20AD equipado con una columna Chiralpak AD-H, 25 cm x 4,6 mm, usando una fase móvil de etanol:metanol 1:1 y caudal de 18,0 ml/min y detección a 220 nm. El isómero con tiempo de retención de 11,20 min se asignó al enantiómero (*R*). La HPLC analítica quiral se llevó a cabo usando un aparato SHIMADZU LC-20AD equipado con una columna Chiralpak AD-H, 25 cm x 4,6 mm, usando una fase móvil de etanol:metanol 1:1 y caudal de 0,7 ml/min con detección a 254/220 nm. Este isómero dio un tiempo de retención de 9,51 min y ee >99%. MS (EI) C₂₉H₃₀N₄O₂: 467 (MH⁺).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[2*S*]-2-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada por separación por HPLC preparativa quiral de la 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(2-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina racémica (ejemplo 1) usando un aparato SHIMADZU LC-20AD equipado con una columna Chiralpak AD-H, 25 cm x 4,6 mm, usando una fase móvil de etanol:metanol 1:1 y caudal de 18,0 ml/min y detección a 220 nm. El isómero con tiempo de retención de 11,20 min se asignó al enantiómero (*S*). La HPLC analítica quiral se llevó a cabo usando un aparato SHIMADZU LC-20AD equipado con una columna Chiralpak AD-H, 25 cm x 4,6 mm, usando una fase móvil de etanol:metanol 1:1 y caudal de 0,7 ml/min con detección a 254/220 nm. Este isómero dio un tiempo de retención de 13,30 min y ee >99%. MS (EI) C₂₉H₃₀N₄O₂: 467 (MH⁺).

7-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(5-fenilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 1, usando 2-fenil-octahidro-pirrol[3,4-*c*]pirrol disponible en el comercio, en la etapa 9. (400 MHz, metanol-*d*₄): 7,61 (ancho, 1H), de 7,50 a 7,45 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,12 (t, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 6,55 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), de 3,77 a 3,69 (m, 4H), de 3,48 a 3,66 (m, 2H), 3,19 (dd, 2H), de 3,04 a 2,95 (2H), 2,57 (s, 3H); MS (EI) para C₃₀H₃₁N₅O₂: 494 (MH⁺).

1-[[7-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-2-fenilpiperidin-4-ona. Preparada según el método del ejemplo 1, usando 2-fenilpiperidin-4-ona en la etapa 9. 400 MHz, metanol-*d*₄): 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), de 7,28 a 7,17 (m, 5H), 7,04 (d, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,34 (dd, 1H); MS (EI) para la fórmula molecular C₂₉H₂₈N₄O₃: 481 (MH⁺).

(8-[[7-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-(*endo*)-il)metanol. Preparada según el método del ejemplo 1 usando hidrócloruro de 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(*endo*)-ilmetanol (preparación del reactivo 18) en la etapa 9. (400 MHz, metanol-*d*₄): 7,64 (ancho, 1H), de 7,54 a 7,50 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,07 (ancho, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,55 (d, 2H), 2,58 (s, 3H), de 2,24 a 2,15 (m, 2H), de 1,95 a 1,87 (m, 2H), de 1,66 a 1,54 (m, 4H); MS (EI) para C₂₆H₃₀N₄O₃: 447 (MH⁺).

Ejemplo sintético 2

5-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}pirimidin-2-amina

ETAPA 1: Se recogió 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (10 g, 30,5 mmol) en etanol caliente (10 ml) seguido de la adición de disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2,1 eq, 16 ml)

y la disolución resultante se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 1 h. Después se añadió un exceso de éter dietílico y la suspensión resultante se filtró. La torta de filtración se lavó con éter dietílico y se secó para dar el hidrocloreto de 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (7,9 g, 98% de rendimiento) en forma de un sólido cristalino incoloro. MS (EI) para $C_9H_{10}NOBr$: 229 (MH^+).

5 ETAPA 2: El hidrocloreto de 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (3,0 g, 11,34 mmol) se suspendió en diclorometano (30 ml) seguido de la adición de DIPEA (3 ml, 34 mmol) y piridina (4 ml, 49 mmol) y la mezcla parcialmente heterogénea resultante se añadió en porciones a lo largo de 5 min a una disolución enfriada a 0°C de fosgeno (al 20% en peso en tolueno, 15 ml, 28 mmol) en diclorometano (15 ml). Después la mezcla resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 30 min y después se concentró. El residuo se repartió en acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M y después salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró para dar el cloruro de 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carbonilo (3,35 g) en forma de un aceite amarillo pálido. MS (EI) para $C_{10}H_9BrClNO_2$: 292 (MH^+).

15 ETAPA 3: El cloruro de 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carbonilo obtenido en la etapa 2 se recogió en diclorometano (35 ml) seguido de la adición en porciones de 4-metilpiperidina (3,5 ml, 28,4 mmol) a lo largo de 5 min. La mezcla resultante se agitó 5 min adicionales y después se concentró. El residuo se repartió en acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M y después salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró para dar la 7-bromo-4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (3,91 g) en forma de un aceite incoloro. MS (EI) para $C_{16}H_{21}BrN_2O_2$: 292 (MH^+).

20 ETAPA 4: La 7-bromo-4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina obtenida en la etapa 3 (3,91 g, 11,07 mmol) se destiló azeotrópicamente dos veces con heptano caliente y después se recogió en THF anhidro y se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió borato de triisopropilo (3,3 ml, 14,4 mmol) mediante jeringa, seguido de la adición gota a gota de n-butil-litio (2,5 M en hexano, 5,8 ml, 14,4 mmol) a lo largo de 30 min. La mezcla se dejó agitar durante 30 min adicionales a -78°C y después se inactivó mediante la adición cuidadosa de ácido clorhídrico acuoso 2 M (10 ml) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró para separar el THF. Después, la mezcla acuosa resultante se diluyó con agua adicional y se basificó a pH mayor que 12 por adición de hidróxido sódico acuoso al 50%. La mezcla acuosa se extrajo una vez con éter dietílico y después se acidificó a pH 1 por adición de ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla ácida se extrajo una vez con acetato de etilo y después se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el ácido {4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-7-il}borónico (2,86 g, 81% de rendimiento). MS (EI) para $C_{16}H_{23}BrN_2O_4$: 319 (MH^+).

35 ETAPA 5: A una mezcla de 2-amino-5-bromopirimidina (65 mg, 0,37 mmol), ácido {4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-7-il}borónico (100 mg, 0,31 mmol) y carbonato potásico (215 mg, 1,6 mmol) en DMA (5,0 ml) y agua (0,5 ml) se añadió aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (23 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 2,5 h y después se repartió entre diclorometano (10 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 M (10 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (10 ml) y después se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2% como eluyente y las fracciones que contienen producto combinadas se concentraron. El residuo así obtenido se recogió en una cantidad mínima de acetonitrilo y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para dar la 5-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}pirimidin-2-amina (24 mg) en forma de un sólido amorfo. RMN 1H (400 MHz, $DSO-d_6$): 8,51 (s, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,12-4,18 (m, 2H), 3,46-3,59 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 1,42-1,61 (m, 3H), 1,04-1,18 (m, 2H), 0,91 (d, 3H); MS (EI) para $C_{20}H_{25}N_5O_2$: 368 (MH^+).

45 Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en la etapa 5, y después realizando la eliminación del grupo protector, según sea necesario, según las técnicas adecuadas de la bibliografía para un grupo protector dado (véase por ejemplo, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthetic, Wiley-Interscience) se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

50 5-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}pirazin-2-amina. Sintetizada según el método del ejemplo 2, usando 5-bromopirazin-2-amina en la etapa 5. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,44 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,17 (s ancho, 2H), 3,57 (s ancho, 2H), 3,51 (d, 2H), 2,68 (tr, 2H), 1,56 (d, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,11 (q, 2H), 0,92 (d, 3H). MS (EI) para $C_{20}H_{25}N_5O_2$: 368 (MH^+).

55 6-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}piridazin-3-amina. Sintetizada según el método del ejemplo 2, usando 6-bromopiridazin-3-amina en la etapa 5. RMN 1H (400 MHz, de -DMSO): 8,49 (s ancho, 2H), 8,33 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,47 (d, 2H), 2,68 (t, 2H), 1,56 (d, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,91 (d, 2H). MS (EI) $C_{20}H_{25}N_5O_2$: 368 (MH^+).

(6-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo. Sintetizado según el método del ejemplo 2, usando 6-bromo-2-(*terc*-butoxicarbonil(metoxicarbonil)amino)-1H-

benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (preparación del reactivo 35) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,61 (s, 1H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,90 (s, 3H), 4,48-4,63 (m, 2H), 4,17-4,21 (m, 2H), 3,64-3,72 (m, 2H), 3,5 (d, 2H), 2,82 (t, 2H), 1,51-1,70 (m, 3H), 1,15-1,52, (m, 2H), 0,94 (d, 3H); MS (EI) para C₂₅H₂₉N₅O₄: 464 (MH⁺).

5 Ejemplo sintético 3

N-(5-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1,3-tiazol-2-il)acetamida

ETAPA 1: Una mezcla de *N*-(5-bromotiazol-2-il)acetamida (1,00 g, 4,52 mmol), ácido 4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)borónico (ejemplo 1, etapa 2) (1,54 g, 5,43 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (0,33 g, 0,40 mmol), carbonato potásico (2,50 g, 18,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y después se agitó a 93°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (80 ml), y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo-hexano de 20% a 80%) para dar el 7-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-5-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,99 g, 2,54 mmol, 56,2% de rendimiento); MS (EI) para C₁₉H₂₃N₃O₄S: 390 (MH⁺).

ETAPA 2: Una mezcla de 7-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-5-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,29 g, 0,75 mmol) en metanol (2 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a 70°C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró, y se secó a vacío para dar el producto desprotegido, el hidrocloreto de *N*-[5-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (0,24 g, 0,24 mmol, 99% de rendimiento); MS (EI) para C₁₄H₁₅N₃O₂S: 290 (MH⁺).

ETAPA 3: Se añadió cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) (103 mg, 0,64 mmol) a una mezcla de hidrocloreto de *N*-[5-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1,3-tiazol-2-il]acetamida, (173 mg, 0,53 mmol) y carbonato potásico (374 mg, 2,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se añadió metanol (2 ml) y se concentró. El residuo se diluyó con éter dietílico (40 ml), se recogió un sólido por filtración y se lavó con éter y agua para dar la *N*-(5-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-benzoxazepin-7-il}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (140 mg, 0,34 mol, 63% de rendimiento), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,58 (s, 1H), de 7,35 a 7,32 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,12 (ancho, 2H), de 3,54 a 3,47 (m, 4H), de 2,71 a 2,65 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), de 1,60 a 1,43 (m, 3H), de 1,16 a 1,067 (m, 2H), 0,92 (d, 3H); MS (EI) para C₂₁H₂₆N₄O₃S: 415 (MH⁺).

30 Ejemplo sintético 4

7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-4-[(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

ETAPA 1: El 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,0 g, 20,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,6 g, 22,1 mmol), acetato potásico (5,9 g, 60,2 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (440 mg, 0,62 mmol) se calentaron en disolución de DMSO (5 ml) a 80°C durante 1,5 h. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con un exceso de acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se repartió con ácido clorhídrico acuoso 1 M y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en sílice usando hexanos:acetato de etilo 4:1 como eluyente para dar el 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzoxazepina-4(5)-carboxilato de *tert*-butilo (7,6 g, 100%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,77 (s, 0,4H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (s, 0,6H), 7,04-6,98 (m, 1H), 4,54 (s, 0,7H), 4,43 (s, 1,3H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,79 (dd, 2H), 1,40 (s ancho, 9H), 1,26 (s, 12H). MS (EI) para C₂₀H₃₀BN₂O₅: 376 (MH⁺).

ETAPA 2: A una disolución de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina benzoxazepin-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,0 g, 8,00 mmol) en diclorometano (90 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se evaporó el disolvente y el residuo se recogió en acetato de etilo (250 ml). La disolución se repartió con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y se separó la capa orgánica. Se volvió a lavar con disolución acuosa saturada de bicarbonato (150 ml) y después salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron una vez con acetato de etilo (200 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar la 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (2,1 g, 96%). MS (EI) para C₂₃H₂₅N₃O₃: 276 (MH⁺).

ETAPA 3: La 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (2,2 g, 8,0 mmol) se recogió en diclorometano (30 ml) seguido de la adición de DIPEA (3,2 ml, 17,1 mmol) y la disolución resultante se añadió gota a gota a una disolución enfriada a 0°C de fosgeno (al 20% en peso en tolueno, 4,2 ml, 8,0 mmol) en diclorometano (25 ml). La mezcla después se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 30 min y se concentró. El residuo se repartió entre ácido clorhídrico acuoso diluido y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró para dar el cloruro de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carbonilo (3,0 g) en forma de un

residuo amorfo amarillo pálido. MS (EI) para $C_{16}H_{21}BNO_4Cl$: 356 ($M+H_2O^+$).

ETAPA 4: El cloruro de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carbonilo (3,0 g) obtenido en la etapa 3 se recogió en diclorometano (50 ml) seguido de la adición de DIPEA (40 mmol, 7 ml) y después sal de hidrocloreto de 4-trifluorometilpiperidina (1,55 g, 8,2 mmol). La mezcla se dejó agitar 30 min a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 5%. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró para dar la 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{22}H_{30}BF_3N_2O_4Cl$: 455 (MH^+).

ETAPA 5: Se recogió 2-(4-bromofenil)imidazol (5,3 g, 23,76 mmol) en THF (100 ml) seguido de la adición de DIPEA (5 ml, 28,5 mmol) y cloroforato de isobutilo (3,4 ml, 26,1 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La disolución después se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó una vez con ácido cítrico acuoso al 10%, salmuera y después se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 2,5:1) para dar el 2-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-1-carboxilato de isobutilo (3,5 g, 46% de rendimiento) en forma de un residuo amorfo.

ETAPA 6: A una disolución de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (0,4 g, 0,88 mmol) y 2-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-1-carboxilato de isobutilo (0,6 g, 1,86 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (0,5 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,34 g, 2,64 mmol). La disolución se burbujeó con $N_2(g)$ durante 10 min antes de la adición del aducto de dicloro[1,1-bis-(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II)-diclorometano (0,072 g, 10% en moles). La suspensión resultante se calentó a 120°C durante 2 h en un tubo cerrado en un sintetizador de microondas CEM Explorer. Al enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (70 ml), salmuera (50 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 97:3) y después HPLC de fase inversa preparativa de las fracciones combinadas que contenían producto (acetato amónico acuoso-acetonitrilo al 0,1%) para dar el 7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-4-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (0,058 g, 12% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): 7,92 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,77 (d, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,86 (d, 2H), 1,59 (m, 2H); MS (EI) para $C_{25}H_{25}F_3N_4O_2$: 471 (MH^+).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en la etapa 6, y llevando a cabo la posterior eliminación de grupo protector, según sea necesario, según las técnicas adecuadas de la bibliografía para un grupo protector dado (véase por ejemplo, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthetic, Wiley-interscience) se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

5-(4-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)pirazin-2-amina. Sintetizado según el método del ejemplo 4, usando 5-bromopirazin-2-amina en la etapa 6. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,43 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,53 (s ancho, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,46 (m, 2H). MS (EI) para $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$: 422 (MH^+).

Ejemplo sintético 5

4-[[4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-7-(1,3-tiazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

ETAPA 1: Una disolución de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[*f*][1,4]oxazepina-4(5*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (73 mg, 0,19 mol), 5-bromotiazol (40 mg, 0,26 mmol), 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (22 mg, 0,03 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida/agua 5:1 (5,5 ml) se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos, 1:2) para dar 7-(tiazol-5-il)-2,3-dihidrobenczo[*f*][1,4]oxazepina-4(5*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (44 mg, 70% de rendimiento). MS (EI) para $C_{17}H_{20}N_2O_3S$: 333 (MH^+).

ETAPA 2: Al 7-(tiazol-5-il)-2,3-dihidrobenczo[*f*][1,4]oxazepina-4(5*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (41 mg, 0,12 mmol) en metanol (5,0 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (3,0 ml) y la mezcla se agitó a 25°C durante 20 min y después se concentró para dar la 7-(tiazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenczo[*f*][1,4]oxazepina como la sal de hidrocloreto.

ETAPA 3: A una suspensión de hidrocloreto de 7-(tiazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenczo[*f*][1,4]oxazepina obtenido en la etapa 2 en diclorometano (20 ml) a -20°C se añadió fosgeno al 20% en tolueno (0,25 ml, 0,50 mmol) seguido de la adición de trietilamina (0,35 ml, 25 mmol). La reacción se dejó calentar a 25°C y reposar durante 18 h. Después, la mezcla se concentró para dar el cloruro de 7-(tiazol-5-il)-2,3-dihidrobenczo[*f*][1,4]oxazepina-4(5*H*)-carbonilo.

ETAPA 4: El cloruro de 7-(tiazol-5-il)-2,3-dihidrobencof[1,4]oxazepina-4(5H)-carbonilo obtenido en la etapa 3 se recogió en diclorometano (15 ml) y se enfrió a -10°C. Después se añadió 4-metilpiperidina (0,25 g, 29 mmol) y se continuó agitando a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y salmuera (20 ml). La disolución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (acetato amónico acuoso-acetonitrilo al 0,1%). Las fracciones puras se concentraron y el residuo se recogió en acetonitrilo (2 ml) y ácido clorhídrico 4,0 M (0,05 ml) y después se concentró y se secó para dar la 3-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-N-(fenilmetil)-1H-pirazol-5-amina (3,9 mg, 6,5% de rendimiento) como la sal de hidrocloreto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,83 (s ancho, 1H), 8,03 (s ancho, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,79-3,60 (m, 4H), 2,76 (t, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,56 (s ancho, 1H), 1,22 (m, 2H), 0,98 (d, 3H); MS (EI) para C₁₉H₂₃N₃O₂S: 358 (MH⁺).

Ejemplo sintético 6

3-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-N-(fenilmetil)-1H-pirazol-5-amina.

ETAPA 1: Se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexano, 2,31 ml, 5,8 mmol) a una disolución de 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,56 g, 4,76 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió gota a gota una disolución de N-metoxi-N-metilacetamida (0,97 g, 9,4 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a la mezcla de reacción y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y después disolución de salmuera (80 ml de cada uno), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron para dar el 7-acetil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,34 g, 97% de rendimiento); MS (EI) para C₁₆H₂₁NO₄: 292 (MH⁺).

ETAPA 2: Se añadió una disolución de 7-acetil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,34 g, 4,60 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión en aceite al 60%, 0,80 g, 13,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió carbonato de dimetilo (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 65°C durante 20 min. Después la mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con hielo (20 g) y cloruro amónico acuoso (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y después disolución de salmuera (80 ml de cada uno), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos al 25%) para dar el 7-{3-(metiloxi)-3-oxopropanoil}-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,94 g, 59% de rendimiento). MS (EI) para C₁₈H₂₃NO₆: 350 (MH⁺).

ETAPA 3: Una mezcla de 7-{3-(metiloxi)-3-oxopropanoil}-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (300 mg, 0,86 mmol) y bencilamina (92 mg, 0,86 mmol) en o-xileno (3 ml) se agitó a 150°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos al 50%) para dar el 7-{3-oxo-3-[(fenilmetil)amino]propanoil}-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (220 mg, 60% de rendimiento). MS (EI) para C₂₄H₂₈N₂O₅: 425 (MH⁺).

ETAPA 4: Una mezcla de 7-{3-oxo-3-[(fenilmetil)amino]propanoil}-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (180 mg, 0,42 mmol) y reactivo de Lawesson (177 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a 65°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos al 25%) para dar el 7-{3-[(fenilmetil)amino]-3-tioxopropanoil}-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (155 mg, 83% de rendimiento). MS (EI) para C₂₄H₂₈N₂O₄S: 441 (MH⁺).

ETAPA 5: Una mezcla de 7-{3-[(fenilmetil)amino]-3-tioxopropanoil}-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (155 mg, 0,35 mmol), hidrazina monohidrato (66 mg, 0,59 mmol), ácido acético y reactivo de Lawesson (63 mg, 1,0 mmol) en etanol (5 ml) se agitó a 78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y el residuo se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (metanol en diclorometano al 5%) para dar el 7-{5-[(fenilmetil)amino]-1H-pirazol-3-il}-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (92 mg, 62% de rendimiento). MS (EI) para C₂₄H₂₈N₄O₃: 421 (MH⁺).

ETAPA 6: Una mezcla de 7-{5-[(fenilmetil)amino]-1H-pirazol-3-il}-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (92 mg, 0,22 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a 70°C durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se concentró y el residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se añadieron trietilamina (123 mg, 1,21 mmol), después cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) (35 mg, 0,22 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla bruta se diluyó con metanol (6 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para dar la 3-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-N-(fenilmetil)-1H-pirazol-5-amina (56 mg, 57% de rendimiento), (400 MHz, metanol-d₄): 7,49 (ancho, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,22 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), de 3,66 a 3,59 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), de 1,67 a 1,50 (m, 3H), de 1,24 a 1,12 (m, 2H), 0,96 (d, 3H); MS (EI) para C₂₆H₃₁N₅O₂: 446 (MH⁺).

Ejemplo sintético 7

3-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1*H*-pirazol-5-amina

Una mezcla de 3-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-*N*-(fenilmetil)-1*H*-pirazol-5-amina (ejemplo 6) (39 mg, 0,088 mmol), paladio sobre carbón al 10% (37 mg) y metanol (15 ml) se hidrogenó en un aparato Parr a 3,15 kg/cm² (45 psi) durante 18 h. La suspensión se filtró, se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para dar la 3-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1*H*-pirazol-5-amina (17 mg, 55% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,50 (ancho, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), de 3,68 a 3,60 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), de 1,67 a 1,51 (m, 3H), de 1,23 a 1,15 (m, 2H), 0,97 (d, 2H); MS (EI) para C₁₉H₂₅N₅O₂: 356 (MH⁺).

Ejemplo sintético 8

[6-(4-{[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]-carbamato de metilo

ETAPA 1: Se recogió el ácido (4-{[(1,1-dimetiletil)oxycarbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}borónico (ejemplo 1, etapa 2) (2,22 g, 7,57 mmol) y 4-bromo-2-nitroanilina (1,56 g, 7,20 mmol) en dioxano (20 ml), agua (4 ml) y DIPEA (5,4 ml, 31 mmol) seguido de la adición de aducto de dicloro[1,1-*bis*(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (322 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se calentó a 95°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla bifásica se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado orgánico se lavó una vez con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M, salmuera y después se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 7-(4-amino-3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1- dimetiletilo (2,01 g, 69% de rendimiento) en forma de un sólido cristalino amarillo.

ETAPA 2: Se suspendieron 7-(4-amino-3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,3 g, 8,56 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (300 mg) en etanol (100 ml) y la mezcla se hidrogenó a 3,5 kg/cm² (50 psi) usando un aparato Parr durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se recogió en ácido acético (25 ml) seguido de la adición de 1,3-bis(metoxycarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (2,3 g, 11,15 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró y se repartió entre éter dietílico (60 ml) y disolución acuosa diluida de bicarbonato sódico. La mezcla bifásica se dejó reposar durante varios minutos hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después éter dietílico y se secó para dar el 7-(2-{[(metiloxi)carbonil]amino}-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1- dimetiletilo (2,98 g, 80% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (EI) para C₂₃H₂₆N₄O₅: 439 (MH⁺).

ETAPA 3: Se recogió el 7-(2-{[(metiloxi)carbonil]amino}-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (517 mg, 1,18 mmol) en metanol (2 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2 ml) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión obtenida se diluyó con exceso de éter dietílico y el sólido se recogió por filtración para dar la sal de dihidrocloruro del [6-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (462 mg, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (EI) para C₁₈H₁₈N₄O₃: 339 (MH⁺).

ETAPA 4: La sal de dihidrocloruro del [6-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (51,7 mg, 0,13 mmol) se recogió en DMF (1 ml) y diclorometano (1 ml) seguido de la adición de DIPEA (88 µl, 0,52 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de 4-(fluorometil)piperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) (33 mg, 0,13 mmol) a la mezcla en una cantidad mínima de diclorometano y después se agitó durante 30 min. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos 4:1) para dar el [6-(4-{[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (40,3 mg, 66% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,17 (s ancho, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (m ancho, 4H), 2,75 (tr, 2H), 1,85 (ancho, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,25 (q, 2H). MS (EI) para C₂₅H₁₈FN₅O₄: 483 (MH⁺).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en la etapa 4, se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

[6-(4-{[2-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo. Sintetizado según el método del ejemplo 8, usando cloruro de 2-(4-fluorofenil)-piperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 4. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 11,70 (s ancho 1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,08-7,01 (m, 3H), 4,59 (m, 1H), 4,52 (dd, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,48 (m, 2H). MS (EI) C₃₀H₃₀FN₅O₄: 544 (MH⁺).

[6-(4-[[2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo. Sintetizado según el método del ejemplo 8, usando cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 4. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 11,58 (d ancho, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 5,19 (t, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,31 (m, 1H). MS (EI) para C₃₀H₂₈FN₅O₅: 558 (MH⁺).

[6-(4-[[2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo. Sintetizado según el método del ejemplo 8, usando cloruro de 2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 4. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,58 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,04 (q, 3H), 5,20 (tr, 1H), 4,57 (dd AB, 2H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71-3,65 (m, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 2,86 (dq, 2H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,30 (d, 1H). MS (EI) para C₃₀H₂₈FN₅O₅: 559 (MH⁺).

[6-(4-[[4-(fluorometil)-4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo. Sintetizado según el método del ejemplo 8, usando cloruro de 4-(fluorometil)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 4. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,19 (s ancho, 2H), 4,16 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (s ancho, 2H), 3,36 (d, 2H), 3,07 (tr, 2H), 2,71 (dd, 1H), 1,56 (dtr, 2H), 1,43 (d, 2H). MS (EI) para C₂₅H₂₈FN₅O₅: 499 (MH⁺).

[6-(4-[[2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo. Sintetizado según el método del ejemplo 8, usando cloruro de 2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 4. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,11 (ancho, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,16 (tr, 1H), 4,58 (dd AB, 2H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73-3,63 (m, 3H), 3,45 (m, 1H), 2,83 (d, 2H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,35 (d, 1H). MS (EI) para C₃₀H₂₇F₂N₅O₅: 578 (MH⁺).

Ejemplo sintético 9

(±)-[5-(4-[[2(R,4S)-2-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-bencimidazol-2-il]-carbamato de metilo

ETAPA 1: La sal de dihidrocloruro del [6-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (ejemplo 8, etapa 3) (503 mg, 1,2 mmol) se suspendió en diclorometano (15 ml) seguido de la adición de DIPEA (1,2 ml, 6,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió fosgeno (al 20% en peso en tolueno, 0,7 ml, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 1 h adicional. La mezcla después se concentró y se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla bifásica se filtró y el filtrado orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró. El residuo así obtenido se trituró con éter dietílico y la suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con éter dietílico adicional y se secó para dar el 5-[4-(clorocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1H-bencimidazol-2-carboxilato de metilo (133 mg, 27% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro, con el que se continuó sin más purificación. MS (EI) para C₁₉H₁₇ClN₄O₄: 401 (MH⁺).

ETAPA 2: El 5-[4-(clorocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1H-bencimidazol-2-carboxilato de metilo (133 mg, 0,33 mmol) obtenido en la etapa 1 se recogió en N,N-dimetilacetamida (1 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,23 ml, 1,32 mmol) y sal de hidrocloreto de (2R,4S)-2-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol racémico (preparación del reactivo 28) (76,5 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. En este punto se añadió la sal de hidrocloreto de (2R,4S)-2-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol racémico (80 mg) a la mezcla y la mezcla se agitó 1 h adicional seguido después de la adición de otra parte alícuota del reactivo de piperidina (56 mg) y la mezcla se dejó agitar 12 h adicionales. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla bifásica se filtró y el filtrado orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (etanol en acetato de etilo al 7,5%) para dar 26 mg del residuo, después de concentración de las fracciones que contenían producto. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa preparativa dio el (±)-[5-(4-[[2(R,4S)-2-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (6,4 mg) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, d₄-metanol): 7,68 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,02-6,96 (m, 3H), 6,65 (tr, 2H), 4,60 (dd AB, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (ancho, 1H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,75 (tr, 1H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,44 (q, 1H). MS (EI) para C₂₉H₂₉FN₄O₃: 502 (MH⁺).

Ejemplo sintético 10

{6-[4-({4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo

ETAPA 1: Una disolución de cloruro de 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carbonilo (ejemplo 2) (0,400 g, 1,38 mmol), 4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ol (0,371 g, 1,51 mmol) y diisopropiletilamina (0,535 g, 4,14 mmol)

en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con ácido cítrico al 10% (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. La filtración y concentración proporcionaron el 1-[(7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il)carbonil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (0,688 g, 100%) en forma de un sólido blanco que se usó sin más purificación. MS (EI) para $C_{22}H_{22}BrF_3N_2O_3$: 500 (MH^+).

ETAPA 2: A una disolución de 1-[(7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il)carbonil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (0,688 g, 1,38 mmol) y 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,365 g, 1,38 mmol) en dioxano (24 ml) y agua (3,00 ml) se añadió fosfato potásico tribásico (0,413 g, 1,79 mmol). La disolución se burbujeó con $N_2(g)$ durante 10 min antes de la adición de aducto de dicloro[1,1-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,023 g, 10% en moles). La suspensión resultante se calentó a 90°C durante 2 h en un tubo cerrado. Al enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y concentración proporcionaron un aceite naranja bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 7:3) para proporcionar el 1-[[7-(4-amino-3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (0,200 g, 26% de rendimiento) en forma de un aceite naranja. MS (EI) para $C_{28}H_{27}F_3N_4O_5$: 557 (MH^+).

ETAPA 3: A una disolución de 1-[[7-(4-amino-3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (0,200 g, 0,359 mmol) en metanol (40 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% (0,200 g). La disolución se burbujeó con $N_2(g)$ durante 5 min antes de ponerla en un agitador Parr y se desgasificó. La suspensión resultante se agitó durante 3 h en atmósfera de $H_2(g)$ a 2,1 kg/cm² (30 psi). La filtración y concentración proporcionaron el 1-[[7-(3,4-diaminofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (0,156 g, 84% de rendimiento) en forma de un aceite marrón bruto que se usó sin más purificación. MS (EI) para $C_{28}H_{29}F_3N_4O_3$: 527 (MH^+).

ETAPA 4: A una disolución de 1-[[7-(3,4-diaminofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (0,156 g, 0,148 mmol) en ácido acético glacial (3 ml) se añadió 1,3-bis(metoxycarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (0,040 g, 0,193 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h y después se concentró. Se añadió acetato de etilo (50 ml) al residuo, y la disolución se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y concentración proporcionaron un residuo marrón que se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 95:5). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron y el residuo se recogió en una disolución de metanol y acetonitrilo 1:1 (4 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar el {6-[4-({4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (0,042 g, 52% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, d_6 -DMSO): 12,01-11,77 (s ancho, 1H), 11,43-11,19 (s ancho, 1H), 7,87-7,84 (s, 1H), 7,80-7,76 (d, 1H), 7,62-7,52 (m, 4H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,33-7,29 (d, 1H), 7,03-6,99 (d, 1H), 5,33-5,31 (s, 1H), 4,50-4,47 (s, 2H), 4,22-4,17 (s, 2H), 3,77-3,74 (s, 3H), 3,67-3,62 (s, 2H), 3,52-3,45 (d, 2H), 3,25-3,15 (t, 2H), 2,06-1,95 (t, 2H), 1,63-1,55 (d, 2H); MS (EI) para $C_{31}H_{30}F_3N_5O_5$: 610 (MH^+).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en la etapa 1, se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

[6-(4-[(4-(difluorometil)piperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo. Preparada según el método del ejemplo 10, usando 4-(difluorometil)piperidina (preparación del reactivo 6) en la etapa 1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): 11,72 (s ancho, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,36 (m, 2H); MS (EI) para $C_{25}H_{27}F_2N_5O_4$: 500 (MH^+).

Ejemplo sintético 11

(6-[4-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo

ETAPA 1: Se recogió el 7-(4-amino-3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (ejemplo 8, etapa 1) (6,0 g, 15,6 mmol) en metanol caliente (50 ml), seguido de la adición de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (50 ml) en porciones y la disolución caliente se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 1 h. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml) y el sólido amarillo se recogió por filtración y se secó para dar la sal de hidrocloreto de la 2-nitro-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)anilina (3,61 g, 72% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, D_2O): 7,79 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,32 (m ancho, 2H), 3,67 (m ancho, 2H).

ETAPA 2: Se recogieron la sal de hidrocloreto de la 2-nitro-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)anilina (3,61 g, 11,2 mmol) y DIPEA (5,2 ml, 30 mmol) en diclorometano (50 ml), seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de alilo (1,23 ml, 11,2 mmol) a lo largo de 5 min. La mezcla se dejó agitar 30 min a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10% y la

disolución orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el 7-(4-amino-3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de prop-2-en-1-ilo (4,2 g, 100% de rendimiento) en forma de un residuo amorfo rojo. MS (EI) para $C_{19}H_{19}N_3O_5$: 370 (MH^+).

ETAPA 3: Se recogió el 7-(4-amino-3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de prop-2-en-1-ilo (4,2 g, 11,2 mmol) en glacial ácido acético (25 ml) y la disolución se calentó a 45°C. Se añadió cloruro de estaño (II) (8,51 g, 44,8 mmol) en porciones a lo largo de 5 min y la mezcla se dejó agitar a esta temperatura durante 6 h. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MTBE (100 ml). Después se añadió hidróxido sódico acuoso al 50% en pequeñas porciones con agitación hasta que se produjo la precipitación completa de las sales de estaño. Después se añadió sulfato sódico anhidro en porciones hasta que las sales precipitadas formaron un sólido granular fino y la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE adicional y los filtrados orgánicos combinados se concentraron. El residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 50% a la mezcla bifásica en porciones hasta que el pH acuoso era 9-10. Después se separaron las capas y la disolución orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el 7-(3,4-diaminofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de prop-2-en-1-ilo (2,7 g, 71% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. MS (EI) para $C_{19}H_{21}N_3O_3$: 340 (MH^+).

ETAPA 4: El 7-(3,4-diaminofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de prop-2-en-1-ilo (2,7 g, 7,96 mmol) se recogió en ácido acético glacial (15 ml), seguido de la adición de 1,3-(dimetoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (1,81 g, 8,8 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 30 min y después se concentró hasta un residuo espeso. El residuo se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla acuosa se basificó por la adición en porciones de bicarbonato sódico sólido a pH 8-9. Después, la mezcla acuosa se repartió con hexanos y después se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y después hexanos y se secó para dar el 7-(2-(((metiloxi)carbonil)amino)-1*H*-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de prop-2-en-1-ilo (3,46 g, 100% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido.

ETAPA 5: Se suspendió el 7-(2-(((metiloxi)carbonil)amino)-1*H*-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de prop-2-en-1-ilo (3,46 g, 7,96 mmol) en THF (75 ml) seguido de la adición de dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,3 g, 19,9 mmol) y piridina (2 ml, 23,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 1 h y después se calentó a reflujo durante 1 h adicional. La disolución después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10% y la disolución orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos 1:1) para proporcionar el *N,N'*-di-BOC-7-(2-(((metiloxi)carbonil)amino)-1*H*-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de prop-2-en-1-ilo (3,3 g, 67% de rendimiento) en forma de un residuo amorfo impuro. MS (EI) para $C_{32}H_{38}N_4O_9$: 624 (MH^+).

ETAPA 6: El *N,N'*-di-BOC-7-(2-(((metiloxi)carbonil)amino)-1*H*-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de prop-2-en-1-ilo (3,3 g, 5,3 mmol) se recogió en THF (30 ml), seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (5,6 g, 26,5 mmol) y tetrakis-trifenilfosfina-paladio (612 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre cloroformo y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla bifásica se saturó con cloruro sódico sólido y la fase acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió en gel de sílice (de 100% de acetato de etilo a metanol en cloroformo al 10%) para dar el *N,N'*-di-BOC-[5-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (830 mg, 29% de rendimiento) en forma de un residuo amorfo. MS (EI) para $C_{28}H_{34}N_4O_7$: 540 (MH^+).

ETAPA 7: A una disolución de trifosgeno (137 mg, 0,56 mmol) en THF (5 ml) se añadió una disolución de *N,N'*-di-BOC-[5-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (830 mg, 1,54 mmol), DIPEA (0,4 ml, 2,3 mmol) y piridina (15 μ l, 0,15 mmol) en THF (10 ml) gota a gota a lo largo de 5 min. La mezcla se agitó 10 min adicionales y después se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10% y la disolución orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos 2:3) para proporcionar el *N,N'*-di-BOC-[5-[4-(clorocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (384 mg, 41% de rendimiento). MS (EI) para $C_{29}H_{33}ClN_4O_8$: 602 (MH^+).

ETAPA 8: Una mezcla de *N,N'*-di-BOC-[5-[4-(clorocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (40 mg, 0,07 mmol), hidrocloreuro de 4-cianopiperidina (20 mg, 0,14 mmol), y diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,14 mmol) en diclorometano (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (metanol-diclorometano al 0-15%) para dar el *N,N'*-di-BOC-(6-[4-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo en forma de un residuo amorfo.

ETAPA 9: Una disolución de *N,N'*-di-BOC-(6-[4-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo obtenido en la etapa 8, se recogió en ácido trifluoroacético (0,2 ml) y

dicloroetano (1,8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para dar el (6-{4-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (4,6 mg) en forma de un sólido amorfo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,57 (ancho, 1H), 7,51 (ancho, 1H), 7,43 (dd, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,01(d, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), de 3,40 a 3,27 (m, 2H), de 3,10 a 2,96 (m, 3H), de 1,93 a 1,86 (m, 2H), de 1,79 a 1,69 (m, 2H); MS (EI) para C₂₅H₂₆N₆O₄: 475 (MH⁺).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en la etapa 8, se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

[6-(4-{[3-(*endo*)-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo. Preparada según el método del ejemplo 11, usando el hidrocloreto de 3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(*endo*)-ol (preparación del reactivo 15) en la etapa 8. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,60 (ancho, 1H), de 7,48 a 7,43 (m, 3H), 7,37 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,16 (ancho, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), de 2,21 a 2,11 (m, 4H), de 1,92 a 1,85 (m, 2H), 1,79 (d, 2H); MS (EI) para C₂₇H₂₈F₃N₅O₅: 560 (MH⁺).

[6-(4-{[4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo. Preparada según el método del ejemplo 11, usando hidrocloreto de 4-(trifluorometil)piperidin-4-ol (preparación del reactivo 24) en la etapa 8. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), de 7,48 a 7,44 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,18 (dd, 2H), 1,84 (dt, 2H), 1,70 (d, 2H); MS (EI) para C₂₅H₂₆F₃N₅O₅: 534 (MH⁺).

1-{[7-(2-amino-1H-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]carbonil}-4-metilpiperidin-4-ol. Preparada según el método del ejemplo 11, usando 4-metilpiperidin-4-ol (preparación del reactivo 5) en la etapa 8. Aislado como coproducto en la etapa 9. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,46 (d, 1H), de 7,44 a 7,41 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), de 3,43 a 3,21 (m, 4H), de 1,66 a 1,53 (m, 4H), 1,23 (s, 3H); MS (EI) para C₂₃H₂₇N₅O₃: 422 (MH⁺).

(6-{4-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo. Preparada según el método del ejemplo 11, usando hidrocloreto de 4-metilpiperidin-4-ol (preparación del reactivo 5) en la etapa 8. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,43 (d, 1H), de 7,48 a 7,44 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,43 to 3,22 (m, 4H), de 1,67 a 1,53 (m, 4H), 1,23 (s, 3H); MS (EI) para C₂₅H₂₉N₅O₅: 480 (MH⁺).

(6-{4-[(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo. Preparada según el método del ejemplo 11, usando hidrocloreto de 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona en la etapa 8. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,60 (ancho, 1H), 7,53 (ancho, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), de 4,38 a 4,31 (m, 2H), de 4,28 a 4,20 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), de 3,86 a 3,84 (m, 2H), 2,86 (dd, 2H), 2,30 (d, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), de 1,70 a 1,63 (m, 2H); MS (EI) para C₂₆H₂₇N₅O₅: 490 (MH⁺).

Ejemplo sintético 12

6-(4-{[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-bencimidazol-2-amina

ETAPA 1: A una disolución de [6-(4-{[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (ejemplo 8) (181 mg, 0,38 mmol), en metanol (6 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido potásico 2 M (6 ml), y la mezcla resultante se agitó a 65°C durante la noche. El pH se ajustó a 9 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, se añadió acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa preparativa (acetato amónico acuoso-acetonitrilo al 0,1%) proporcionó el compuesto del título como la sal de acetato (56 mg, 31% de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,47 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,29 (dd, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,36 (m, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₆FN₅O₂: 424 (MH⁺).

Ejemplo sintético 13

1-{[7-(2-amino-1H-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]carbonil}-2-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-ona

ETAPA 1: Una disolución de 7-(4-amino-3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (ejemplo 8, etapa 1) (2,3 g, 6,0 mmol), en ácido acético (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) se hidrogenó a 3,15 kg/cm² (45 psi) sobre Pd-C al 10% (1,0 g) durante 1 h usando un aparato Parr. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró para dar el 7-(3,4-diaminofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,0 g, 94% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo claro. MS (EI) para C₂₀H₂₅N₃O₃: 356 (MH⁺).

ETAPA 2: A una disolución de 7-(3,4-diaminofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,0 g, 5,6 mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió 1,3-bis(benciloxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (2,4 g, 6,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó (60°C). Después de 12 h la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica después se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna en sílice (acetato de etilo/hexanos de 0 a 50%) proporcionó el 7-[2-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino]-1*H*-bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,3 g, 45% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. MS (EI) para C₂₉H₃₀N₄O₅: 515 (MH⁺).

ETAPA 3: Se añadió TFA (3 ml) 7-[2-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino]-1*H*-bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,95 g, 1,9 mmol) y la disolución resultante se calentó (50°C). Después de 1 h la mezcla de reacción se concentró y destiló azeotrópicamente con acetato de etilo (3x 30 ml) para dar la sal de bis-trifluoroacetato de [6-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de fenilmetilo (0,48 g, 49% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. MS (EI) para C₂₄H₂₂N₄O₃: 415 (MH⁺).

ETAPA 4: A una disolución de la sal de bis-trifluoroacetato de [6-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de fenilmetilo (0,40 g, 0,95 mmol) y DIPEA (0,66 ml, 3,8 mmol) en DMF (3 ml) se añadió cloruro de 2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) (0,26 g, 0,95 mmol), y la mezcla resultante se calentó (50°C). Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna en sílice con (reactivo de hidróxido amónico en metanol al 8%):diclorometano al 1-10% dio el [6-(4-[[2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de fenilmetilo (0,35 g, 57% de rendimiento) en forma de un sólido céreo. MS (EI) para C₃₆H₃₁F₂N₅O₅: 652 (MH⁺).

ETAPA 5: Una disolución de [6-(4-[[2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de fenilmetilo (0,11 g, 0,17 mmol) en ácido acético (5 ml) se hidrogenó a 1 atm sobre Pd-C al 10% (0,1 g) durante 2 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo marrón resultante se disolvió en metanol y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar la 1-[[7-(2-amino-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-2-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-ona (0,007 g, 8% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,02-7,29 (m, 8H), 6,98 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,27 (t, 1H), 4,43-4,46 (m, 2H), 4,16-4,30 (m, 2H), 3,70-3,85 (m, 3H), 3,21-3,31 (m, 1H), 2,79-2,99 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,32 (d, 1H); MS (EI) para C₂₈H₂₅F₂N₅O₃: 518 (MH⁺).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en la etapa 4, se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

1-[[7-(2-amino-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona. Sintetizado según el método del ejemplo 13, usando cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo en la etapa 4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,85-7,30 (m, 10H), 5,33 (t, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,16-4,31 (m, 2H), 3,73-3,86 (m, 3H), 3,23 (t, 1H), 2,82-3,01 (m, 2H), 2,52-2,65 (m, 1H), 2,31 (d, 1H); MS (EI) para C₂₈H₂₆FN₅O₃: 500 (MH⁺).

Ejemplo sintético 14

1-[[7-[2-[(2-fluoroetil)amino]-1*H*-bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona

ETAPA 1: Se suspendió la sal de hidrocloreto de 2-fluoroetilamina (282,4 mg, 2,83 mmol) en THF:DCM 1:1 (6 ml) seguido de la adición de DIPEA (2,5 ml, 14,35 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C seguido de la adición lenta de tiofosgeno (217 µl, 2,8 mmol) mediante jeringa a lo largo de 5 min y después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 30 min. Después se añadió 4-bromobenceno-1,2-diamina (530 mg, 2,8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente a lo largo de 12 h adicionales. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La fase orgánica se lavó 2 veces con ácido cítrico acuoso al 10% adicional y después salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La mezcla bruta de tiourea así obtenida se recogió en THF (15 ml), seguido de la adición de óxido de mercurio (II) (640 mg, 2,95 mmol). La mezcla se llevó a reflujo durante 6 h y después se agitó durante 60 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla bruta se filtró a través de una almohadilla de Celite lavando con acetato de etilo y el filtrado se concentró y después se volvió a recoger en acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó una vez con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se descartó la fase orgánica. La fase acuosa se filtró para separar las cantidades en trazas de residuo insoluble y el filtrado se basificó a pH 9-10 mediante adición gota a gota de hidróxido sódico acuoso al 50%. Después la fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo y la disolución orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar la 5-bromo-*N*-(2-fluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-amina bruta (390 mg, 53% de rendimiento) con la que se continuó sin más purificación. MS (EI) para C₉H₉BrFN₃: 258, 260 (MH⁺).

ETAPA 2: La 5-bromo-N-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (390 mg, 1,51 mmol) así obtenida en la etapa 1 se recogió en THF (15 ml), seguido de la adición de DIPEA (600 μ l, 3,4 mmol) y cloroformiato de isobutilo (400 μ l, 3,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el 5-bromo-2-(2-fluoroetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de isobutilo (290 mg, 54% de rendimiento) en forma de un sólido cristalino incoloro. MS (EI) para $C_{14}H_{17}BrFN_3O_2$: 358, 360 (MH^+).

ETAPA 3: El 5-bromo-2-(2-fluoroetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de isobutilo (55 mg, 0,15 mmol) y ácido (4-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]borónico (ejemplo 1, etapa 2) (50 mg, 0,17 mmol) se recogió en dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml), seguido de la adición de aducto de dicloro[1,1-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (8,5 mg) y DIPEA (0,11 ml, 0,6 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C durante 12 h. La mezcla después se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró a través de un tapón de gel de sílice con un lavado de acetato de etilo. Después la disolución orgánica se concentró hasta un aceite. El residuo se recogió en THF (2 ml) seguido de la adición secuencial de DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,01 ml, 0,08 mmol) y después la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 1,5:1) para dar el 7-(2-[(2-fluoroetil)amino]-1-[(2-metilpropil)oxi]carbonil)-1H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (59,4 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un residuo amorfo incoloro. MS (EI) para $C_{28}H_{35}FN_4O_5$: 528 (MH^+).

ETAPA 4: El 7-(2-[(2-fluoroetil)amino]-1-[(2-metilpropil)oxi]carbonil)-1H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (59,4 mg, 0,11 mmol) se recogió en TFA solo (1 ml) y se dejó reposar durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró y se secó. El residuo se recogió en THF (5 ml) seguido de la adición de DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmol), seguido de la adición de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) (29 mg, 0,11 mmol) en una cantidad mínima de THF y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla después se concentró y se recogió en metanol (5 ml), seguido de la adición de carbonato potásico sólido (80 mg, 0,56 mmol) y se continuó agitando durante 30 min. La mezcla después se concentró y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La disolución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo así obtenido se trituró con éter dietílico y el sólido se recogió por filtración para dar la 1-[[7-(2-[(2-fluoroetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]carbonil]-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona (46,4 mg, 75% de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (q, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12-7,03 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 5,20 (tr, 1H), 4,66 (tr, 1H), 4,57 (dd AB, 2H), 4,54 (tr, 1H), 4,20 (m ancho, 2H), 3,75-3,56 (m ancho, 6H), 2,86 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,33 (d ancho, 1H). MS (EI) para $C_{30}H_{29}F_2N_5O_3$: 547 (MH^+).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en las etapas 1 y/o 4, se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

2-(3-fluorofenil)-1-[[7-(2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]carbonil]piperidin-4-ona. Sintetizada según el método del ejemplo 14, usando la sal de hidrocloreto de 2,2,2-trifluoroetilamina en la etapa 1. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 7,52 (d, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,30 (q, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,17-7,03 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 5,20 (s ancho, 1H), 4,58 (dd AB, 2H), 4,25-4,14 (m, 4H), 3,68 (d ancho, 3H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,33 (d, 1H). MS (EI) para $C_{30}H_{27}F_4N_5O_3$: 583 (MH^+).

N-etil-6-(4-[[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-bencimidazol-2-amina. Sintetizada según el método del ejemplo 14, usando isotiocianato de etilo en la etapa 1 y cloruro de 4-(fluorometil)piperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 4. MS (EI) $C_{25}H_{30}FN_5O_2$: 452 (MH^+).

1-((7-[2-(etilamino)-1H-bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]carbonil)-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona. Preparada como la sal de acetato según el método del ejemplo 14, usando isotiocianato de etilo en la etapa 1. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 10,78 (s ancho, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,16-7,02 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 5,19 (t, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,67 (m, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,17 (t, 3H); MS (EI) para $C_{30}H_{30}FN_5O_3$: 528 (MH^+).

6-(4-[[4-(1,1-difluoroetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-N-etil-1H-bencimidazol-2-amina. Preparada como la sal de acetato según el método del ejemplo 14, usando isotiocianato de etilo en la etapa 1 y cloruro de 4-(1,1-difluoroetil)piperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 4. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): 7,47 (d, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,44 (q, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (t, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,32 (t, 3H); MS (EI) para $C_{26}H_{31}F_2N_5O_2$: 484 (MH^+).

Ejemplo sintético 15

[6-(4-[[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-

il]carbamato de metilo.

ETAPA 1: Una mezcla de 2-amino-5-bromo-3-nitropiridina (0,70 g, 3,2 mmol), ácido (4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)borónico (ejemplo 1, etapa 2) (1,0 g, 3,1 mmol), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (0,15 mg, 0,2 mmol), diisopropiletilamina (1,8 g, 14 mmol) en 1,4-dioxano acuoso al 50% (40 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y después se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y después se filtró sobre Celite. El filtrado se lavó dos veces con salmuera (50 ml), se filtró y el filtrado se secó sobre sulfato sódico, se filtró de nuevo y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexanos de 25% a 95%) para dar el 7-(6-amino-5-nitropiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,58 g, 48% de rendimiento); MS (EI) para $C_{19}H_{22}N_4O_5$: 389 (MH⁺).

ETAPA 2: Una mezcla de 7-(6-amino-5-nitropiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,58 g, 1,5 mmol), paladio (al 10% sobre carbón, 0,50 g) y metanol (30 ml) se hidrogenó en un aparato Parr a 3,15 kg/cm² (45 psi) durante 18 h. La mezcla se filtró y después se concentró y se secó para dar el 7-(5,6-diaminopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,51 g, 96% de rendimiento), MS (EI) para $C_{19}H_{24}N_4O_3$: 357 (MH⁺).

ETAPA 3: A una disolución de 7-(5,6-diaminopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,51 g, 1,4 mmol) en ácido acético (5 ml) se añadió 1,3-bis(metoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (0,3 g, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 18 h y después se concentró. El residuo resultante se suspendió en agua y basificó por adición en porciones de bicarbonato sódico sólido. Después de completar la neutralización de la mezcla acuosa, el sólido insoluble se recogió por filtración y se lavó con agua y después acetato de etilo en hexanos al 50% y la torta de filtración se secó para dar el 7-(2-[(metiloxi)carbonil]amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,52 g, 83% de rendimiento), MS (EI) para $C_{22}H_{25}N_5O_5$: 440 (MH⁺).

ETAPA 4: Una mezcla de 7-(2-[(metiloxi)carbonil]amino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,52 g, 1,2 mmol) se recogió en acetonitrilo (5 ml), seguido de la adición de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido blanco. Se lavó con éter y después se secó para dar la sal de hidrocloreto de [6-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]carbamato de metilo (0,40 g, 100% de rendimiento), MS (EI) para $C_{17}H_{17}N_5O_3$: 340 (MH⁺).

ETAPA 5: Una mezcla de cloruro de 4-(fluorometil)piperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) (24 mg, 0,13 mmol), hidrocloreto de [6-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]carbamato de metilo (34 mg, 0,091 mmol), y diisopropiletilamina (59 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y después se disolvió en metanol (2 ml) y se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa para dar el [6-(4-[(4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]carbamato de metilo, (21 mg, 48 % de rendimiento), (400 MHz, DMSO-d₆): 8,41 (ancho, 1H), 7,87 (s, 1H), de 7,54 a 7,44 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,31 (dd, 2H), 4,19 (m, 2H), de 3,67 a 3,55 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 1,84 (ancho, 1H), de 1,67 a 1,58 (m, 2H), de 1,29 a 1,18 (m, 2H); MS (EI) para $C_{24}H_{27}FN_6O_4$: 483 (MH⁺).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en la etapa 5, se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

[6-(4-[(4-(1,1-difluoroetil)piperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]carbamato de metilo. Preparado como la sal de trifluoroacetato según el ejemplo 15, usando cloruro de 4-(1,1-difluoroetil)piperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,48 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,56 (t, 3H), 1,35 (m, 2H); MS (EI) para $C_{25}H_{28}F_2N_6O_4$: 515 (MH⁺).

[6-(4-[(4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]carbamato de metilo. Preparado como la sal de acetato según el método del ejemplo 15, usando cloruro de 4-(2-fluoroetil)piperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,40 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,44 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 2,71 (m, 3H), 1,62 (m, 4H), 1,19 (m, 2H); MS (EI) para $C_{25}H_{29}FN_6O_4$: 497 (MH⁺).

[6-(4-[(2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]carbamato de metilo. Preparado según el método del ejemplo 15, usando cloruro de 2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,39 (ancho, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 5,20 (t, 1H), 4,59 (dd, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), de 2,92 a 2,79 (m, 2H), de 2,66 a 2,55 (m, 2H), 2,31 (dd, 2H); MS (EI) para $C_{29}H_{27}FN_6O_5$: 559 (MH⁺).

[6-(4-[[4-(fluorometil)-4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]carbamato de metilo. Preparada según el método del ejemplo 15, usando cloruro de 4-(fluorometil)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,41 (ancho, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (ancho, 1H), 7,47 (dd, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,08 (t, 2H), de 1,62 a 1,50 (m, 2H), de 1,46 a 1,41 (m, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₇N₆O₅: 499 (MH⁺).

[6-(4-[[2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]carbamato de metilo. Preparada según el método del ejemplo 15, usando cloruro de 2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,41 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (ancho, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,15 (t, 1H), 4,60 (dd, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), de 3,75 a 3,61 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,39 (dd, 1H); MS (EI) para C₂₉H₂₆F₂N₆O₅: 577 (MH⁺).

(6-{4-[[4-(cianopiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}carbamato de metilo. Preparada según el método del ejemplo 15, usando cloruro de 4-(cianopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 4. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 8,43 (ancho, 1H), 7,86 (ancho, 1H), 7,55 (ancho, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), de 3,44 a 3,27 (m, 2H), de 3,06 a 2,97 (m, 3H), de 1,93 a 1,85 (m, 2H), de 1,79 a 1,69 (m, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₅N₇O₄: 476 (MH⁺).

Ejemplo sintético 16

(6-{4-[[4-(metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}carbamato de metilo

ETAPA 1: A una mezcla de 5-bromo-3-nitropiridin-2-amina (0,69 g, 3,2 mmol), ácido {4-[[4-(metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-7-il]borónico (1,0 g, 3,2 mmol) (ejemplo 2, etapa 4), bicarbonato potásico (1,3 g, 2,3 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,3 mmol) en DMA (12 ml) y agua (3 ml) se añadió aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,12 g, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 99°C durante 12 h y después se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo marrón resultante se suspendió en metanol (20 ml), se filtró y se lavó con éter dietílico (2x 30 ml) para dar la 5-{4-[[4-(metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-3-nitropiridin-2-amina (1,0 g, 77% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. MS (EI) para C₂₁H₂₅N₅O₄: 412 (MH⁺)

ETAPA 2: A una suspensión de 5-{4-[[4-(metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-3-nitropiridin-2-amina (1,0 g, 2,4 mmol), Pd-C al 10% (0,1 g) y etanol (15 ml) se añadió formiato amónico (1,5 g, 24 mmol) en porciones a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional y el catalizador se separó por filtración. La concentración del filtrado seguido de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol en diclorometano al 0-5%) proporcionó la 5-{4-[[4-(metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]piridina-2,3-diamina (0,67 g, 72% de rendimiento) en forma de una espuma amarillo pálido. MS (EI) para C₂₁H₂₇N₅O₂: 382 (MH⁺)

ETAPA 3: A una disolución de 5-{4-[[4-(metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]piridina-2,3-diamina (0,21 g, 0,55 mmol) en ácido acético (5 ml) se añadió 1,3-bis(metoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (0,17 g, 0,82 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80°C. Después de 12 h la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (5 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración. La torta de filtración marrón resultante se disolvió en metanol y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para dar el (6-{4-[[4-(metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}carbamato de metilo (0,030 g, 12% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,02 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,38-7,55 (m, 2H), 6,96-7,06 (m, 1H), 4,36-4,44 (m, 2H), 4,06-4,22 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,44-3,60 (m, 4H), 2,68 (t, 2H) 1,43-1,61 (m, 3H), 1,20 (q, 2H), 0,90 (d, 3H); MS (EI) para C₂₄H₂₈N₆O₄: 465 (MH⁺).

Ejemplo sintético 17

1-[[7-(2-amino-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]carbonil]piperidina-4-carboxamida y 1-[[7-(2-amino-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]carbonil]piperidina-4-carbonitrilo

ETAPA 1: Una mezcla de (6-{4-[[4-(cianopiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}carbamato de metilo (ejemplo 15) (50 mg, 0,11 mmol) se recogió en metanol (1 ml), seguido de la adición de disolución acuosa de hidróxido potásico 1 M (1 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó a pH 10 con disolución de ácido clorhídrico 6 M y después se concentró para separar el metanol, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x 10 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y después se filtraron y se concentraron. El residuo, compuesto de una mezcla del correspondiente carbonitrilo y carboxamida, se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para dar la 1-[[7-(2-amino-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il]carbonil]piperidina-4-carboxamida (2,7 mg, 6% de rendimiento); RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 8,15 (ancho, 1H), 7,67 (ancho, 1H), 7,48 (ancho, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), de 3,75 a 3,69 (m, 4H),

2,84 (t, 2H), de 2,45 a 2,38 (m, 1H), de 1,83 a 1,67 (m, 4H); MS (EI) para $C_{22}H_{25}N_7O_3$: 436 (MH^+); y 1-[[7-(2-amino-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidina-4-carbonitrilo (3,9 mg, 9% de rendimiento); (400 MHz, metanol- d_4): 8,16 (ancho, 1H), 7,66 (ancho, 1H), 7,48 (ancho, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 3,83 (m, 2H); MS (EI) para $C_{22}H_{23}N_7O_2$: 418 (MH^+).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en la etapa 1, se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

6-(4-[[4-(1,1-difluoroetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina. Preparada como la sal de acetato según el método del ejemplo 17, usando [6-(4-[[4-(1,1-difluoroetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]carbamato de metilo (ejemplo 15) en la etapa 1. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,11 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,57 (t, 3H), 1,37 (m, 2H); MS (EI) para $C_{23}H_{26}F_2N_6O_2$: 457 (MH^+).

6-(4-[[4-(difluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina. Preparada como la sal de acetato según el método del ejemplo 17, usando [6-(4-[[4-(difluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]carbamato de metilo (ejemplo 15) en la etapa 1. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): 8,15 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (m, 2H); MS (EI) para $C_{22}H_{24}F_2N_6O_2$: 443 (MH^+).

6-(4-[[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina. Preparada como la sal de acetato según el método del ejemplo 17, usando [6-(4-[[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]carbamato de metilo (ejemplo 15) en la etapa 1. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): 8,15 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,436 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,78-1,59 (m, 5H), 1,28 (m, 2H); MS (EI) para $C_{23}H_{27}FN_6O_2$: 439 (MH^+).

6-(4-[[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina. Sintetizado según el método del ejemplo 17, usando [6-(4-[[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]carbamato de metilo (ejemplo 15) en la etapa 1. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,12 (ancho, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (ancho, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,31 (dd, 2H), 4,17 (m, 2H), de 3,62 a 3,54 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 1,83 (ancho, 1H), de 1,65 a 1,59 (m, 2H), de 1,31 a 1,19 (m, 2H); MS (EI) para $C_{22}H_{25}FN_6O_2$: 425 (MH^+).

Ejemplo sintético 18

1-[[7-(2-amino-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona

ETAPA 1: A una disolución de 7-(5,6-diaminopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (ejemplo 15, etapa 2) (0,23 g, 0,65 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió 1,3-bis(benciloxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (0,27 g, 0,76 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50°C. Después de 4 h la mezcla de reacción se concentró y después se suspendió en acetato de etilo (10 ml). La filtración seguido de lavado de la torta de filtración con acetato de etilo (2x10 ml) proporcionó el 7-[2-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,3 g, 91% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (EI) para $C_{28}H_{29}N_5O_5$: 516 (MH^+).

ETAPA 2: A una disolución de 7-[2-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,49 g, 1,9 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y la disolución resultante se calentó a 50°C. Después de 1 h la mezcla de reacción se concentró y el residuo se concentró 3 veces del acetato de etilo (30 ml) para dar el [6-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]carbamato de fenilmetilo como la sal de bis-trifluoroacetato (0,48 g, 95% de rendimiento). MS (EI) para $C_{23}H_{21}N_5O_3$: 416 (MH^+).

ETAPA 3: A una disolución de la sal de bis-trifluoroacetato de [6-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]carbamato de fenilmetilo (0,40 g, 0,75 mmol) y DIPEA (1,0 ml, 5,7 mmol) en DMF (10 ml) se añadió cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) (0,31 g, 1,2 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50°C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y después se filtró y se concentró. La cromatografía en columna en sílice (isopropanol en diclorometano al 1-10%) dio el [6-(4-[[2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]carbamato de fenilmetilo (0,15 g, 31% de rendimiento) en forma de un sólido céreo. MS (EI) para $C_{35}H_{31}FN_6O_5$: 635 (MH^+).

ETAPA 4: Una disolución de [6-(4-[[2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]]piridin-2-il]carbamato de fenilmetilo (0,15 g, 0,24 mmol) en ácido acético (5 ml) se hidrogenó a 1 atm con paladio sobre carbón al 10% (0,15 g) durante 18 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo marrón resultante se disolvió en metanol y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para dar la 1-[[7-(2-amino-1*H*-imidazo[4,5-*b*]]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona (46 mg, 39% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 11,44 (s ancho, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,97-7,60 (m, 7H), 6,75 (s, 1H), 5,18 (t, 1H), 4,51-4,66 (m, 2H), 4,13-4,30 (m, 2H), 3,56-3,78 (m, 3H), 3,21-3,31 (m, 1H), 2,79-2,99 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,32 (d, 1H); MS (EI) para C₂₇H₂₅FN₆O₃: 501 (MH⁺).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en la etapa 3, se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

8-[[7-(2-amino-1*H*-imidazo[4,5-*b*]]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ol. Sintetizado como la sal de hidrocloreto según el método del ejemplo 18 usando cloruro de 3-hidroxi-3-(endo)-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,58 (s ancho, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,19-4,27 (m, 2H), 4,00-4,08 (m, 2H), 3,31-3,48 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 4H), 1,67-1,81 (m, 4H); MS (EI) para C₂₄H₂₅F₃N₆O₃: 503 (MH⁺).

Ejemplo sintético 19

N-[5-(4-[[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]acetamida

ETAPA 1: La 4-bromobenceno-1,2-diamina (1,02 g, 5,45 mmol) se recogió en metanol acuoso al 50% (25 ml) seguido de la adición lenta de bromuro de cianógeno (1,73 g, 16,35 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente a lo largo de 12 h. La mezcla después se concentró hasta aproximadamente 50% del volumen, se diluyó con agua y se llevó a pH neutro por adición de hidróxido sódico acuoso 2 M. Después la mezcla acuosa se repartió con acetato de etilo y la disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar la 6-bromo-1*H*-bencimidazol-2-amina (1,67 g) en forma de un residuo amorfo rojo. MS (EI) para C₇H₆BrN₃: 213 (MH⁺).

ETAPA 2: La 6-bromo-1*H*-bencimidazol-2-amina obtenido en la etapa 1 se recogió en THF (40 ml) seguido de la adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,5 g, 6,86 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se suspendió en hexanos y el sólido cristalino se recogió por filtración y se secó para dar una mezcla de 2-amino-6-bromo-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-amino-6-bromo-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,17 g, 69% de rendimiento a lo largo de 2 etapas). MS (EI) para C₁₂H₁₄BrN₃O₂: 256 (M-*t*-Bu⁺).

ETAPA 3: La 6-bromo-1*H*-bencimidazol-2-amina protegida con BOC obtenida en la etapa 2 como una mezcla de isómeros N1,N3 (52 mg, 0,17 mmol) se recogió en THF (2 ml), seguido de la adición de DIPEA (60 µl, 0,34 mmol) y después anhídrido acético (32 µl, 0,34 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo durante 12 h. La disolución resultante se concentró y el residuo se recogió en TFA y después se dejó reposar durante 1 h a temperatura ambiente. La disolución se concentró y el residuo se repartió entre una mezcla de éter dietílico/hexano y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con agua y después hexanos y se secó para dar la *N*-(6-bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)acetamida (37,2 mg, 88% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, de-DMSO): 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 2,16 (s, 3H).

ETAPA 4: El ácido (4-[[1,1-dimetiletil]oxycarbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)borónico (ejemplo 1, etapa 2) (1,07 g, 3,64 mmol) se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano y la disolución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1,3 h. Después la mezcla heterogénea se diluyó con éter dietílico (100 ml) y el sólido se recogió por filtración para dar la sal de hidrocloreto del ácido 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-ilborónico (791 mg, 95%). RMN ¹H (400 MHz, D₂O): 7,79 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,69 (m, 2H).

ETAPA 5: La sal de hidrocloreto del ácido 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-ilborónico (188 mg, 0,82 mmol) se recogió en THF acuoso al 50% (2 ml), seguido de la adición de bicarbonato sódico sólido (360 mg, 4,3 mmol) y después cloruro de 4-(fluorometil)piperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) (218 mg, 1,21 mmol) en una cantidad mínima de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 1 h y después se repartió entre ácido clorhídrico acuoso 0,5 M y acetato de etilo. Después la disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se recogió en acetato de isopropilo y se extrajo una vez con hidróxido sódico acuoso 1 M. Después la disolución acuosa se acidificó a pH 2 usando ácido clorhídrico concentrado y se extrajo una vez con acetato de etilo y después se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el ácido (4-[[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-

2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)borónico (143 mg, 52% de rendimiento) en forma de un residuo amorfo. MS (EI) para $C_{16}H_{22}BrFN_2O_4$: 337 (MH^+).

ETAPA 6: El ácido (4-[[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)borónico (67,2 mg, 0,2 mmol), *N*-(6-bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)acetamida (34,8 mg, 0,14 mmol) y aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (6 mg) se recogió en dioxano (0,5 ml), seguido de la adición de agua (0,1 ml) y DIPEA (0,14 ml). La mezcla resultante se calentó en un recipiente que se podía cerrar, a 85°C durante 12 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró a través de un tapón de sílice con un lavado con acetato de etilo. El filtrado orgánico se lavó una vez con hidróxido sódico acuoso 1 M, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (de 100% de acetato de etilo a acetato de etilo:etanol 4:1) para dar la *N*-[5-(4-[[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]acetamida en forma de un sólido incoloro. RMN 1H (400 MHz, d_4 -metanol): 7,64 (dd, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,85 (tr ancho, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,88 (ancho, 1H), 1,71 (d, 2H), 1,36 (d q, 2H). MS (EI) para $C_{25}H_{28}FN_5O_3$: 337 (MH^+).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en las etapas 5 y 6, y después llevando a cabo la eliminación del grupo protector, según fuera necesario, según las técnicas adecuadas de la bibliografía para un grupo protector dado (véase por ejemplo, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthetic, Wiley-interscience), se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

8-([7-[2-(etilamino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil)-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol. Sintetizado según el método del ejemplo 19, usando cloruro de 3-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 5 y 6-bromo-*N*-etil-1-(metoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina (preparación del reactivo 38) en la etapa 6. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,03 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,34 (q, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,18 (t, 3H); MS (ES) para $C_{26}H_{29}F_3N_6O_3$: 531 (MH^+).

8-([7-[6-amino-5-[(3-aminoazetidín-1-il)sulfonil]piridin-3-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil)-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol. Sintetizado según el método del ejemplo 19 usando cloruro de 3-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 5 y (2-amino-5-bromopiridin-3-il)sulfonil)azetidín-ilcarbamato de *terc*-butilo (preparación del reactivo 40) en la etapa 6. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,56 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,76 (s ancho, 2H), 5,82 (s ancho, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,38 (t, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,73 (m, 4H); MS (ES) para $C_{26}H_{31}F_3N_6O_5S$: 597 (MH^+).

N-[2-cloro-5-(4-[[3-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)piridin-3-il]metanosulfonamida. Sintetizada según el método del ejemplo 19, usando cloruro de 3-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 5 y *N*-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metanosulfonamida (preparación del reactivo 39) en la etapa 6. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,84 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,02 (m, 4H), 1,72 (m, 4H); MS (ES) para $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_5S$: 575 (MH^+).

Ejemplo sintético 20

2-(3-fluorofenil)-1-[[7-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidin-4-ona

ETAPA 1: Una suspensión de 5-bromopiridina-2,3-diamina (3,00 g, 15,9 mmol) en trimetoximetano (20 ml) se calentó a 95°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente el sólido se recogió por filtración, y después se lavó con diéter dietílico para dar la 6-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (3,00 g, 95% de rendimiento) en forma de un sólido marrón.

ETAPA 2: Una disolución de 6-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (3,00 g, 15 mmol) y diisopropiletilamina (5,8 g, 45 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se enfrió a -10°C seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de isobutilo (2,18 g, 16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N (50 ml), disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el 6-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-1-carboxilato de isobutilo (4,3 g, 96% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. MS (EI) para $C_{11}H_{12}BrN_3O_2$: 299 (MH^+).

ETAPA 3: Se cargó un matraz con 6-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-1-carboxilato de isobutilo (2,00 g, 6,82 mmol), ácido (4-[[1,1-dimetiletill]oxil]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)borónico (ejemplo 1, etapa 2) (2,00 g, 6,82 mmol), aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,14 g, 0,17 mmol), y diisopropiletilamina (3,50 g, 27,2 mmol) en dioxano seco (60 ml) y la mezcla se calentó a 95°C durante 24 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y después se lavó con agua (50 ml), ácido cítrico acuoso al

10% (50 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 1:1) para dar el 7-(1-[(2-metilpropil)oxi]carbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,45 g, 46% de rendimiento) en forma de un aceite marrón. MS (EI) para C₂₅H₃₀N₄O₅: 467 (MH⁺).

5 ETAPA 4: A una disolución de 7-(1-[(2-metilpropil)oxi]carbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,40 g, 0,86 mmol) en cloroformo (4 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5 ml) y después la disolución se calentó a 80°C durante 45 min. Después de enfriar, la disolución se concentró y se secó para dar el 6-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-1-carboxilato de 2-metilpropilo (0,37 g, 90% de rendimiento) como la sal del ácido trifluoroacético. MS (EI) para C₂₀H₂₅N₄O₃: 367 (MH⁺).

10 ETAPA 5: Una disolución de la sal del ácido trifluoroacético del 6-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-1-carboxilato de 2-metilpropilo (0,20 g, 0,53 mmol), cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) (0,13 g, 0,51 mmol) y diisopropiletilamina (3,0 g, 23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se calentó a 65°C durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2x 25 ml) y una vez con salmuera (15 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/acetato de etilo, 1:4) para dar el 6-(4-[[2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-1-carboxilato de 2-metilpropilo (0,19 g, 64% de rendimiento). MS (EI) para C₃₅H₃₅N₅O₅: 586 (MH⁺).

20 ETAPA 6: El 6-(4-[[2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-1-carboxilato de 2-metilpropilo (0,19 g, 0,32 mmol) y carbonato potásico (0,20 g, 1,4 mmol) en metanol (10 ml) se agitaron durante 45 min a 25°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (25 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (metanol/acetato de etilo 1:10). El residuo obtenido por concentración de las fracciones que contenían producto se agitó 18 h a 25°C en diéter dietílico (20 ml) y el producto sólido así formado se aisló por filtración para dar la 2-(3-fluorofenil)-1-[[7-(3-*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidin-4-ona (0,45 g, 27% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 8,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,24 (q, 1H), 7,10-7,01 (m, 4H), 5,19 (t, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,72 (m, 3H), 3,41 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,34 (d, 1H); MS (EI) para C₂₇H₂₄N₅O₃: 486 (MH⁺).

30 Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por los reactivos de partida alternativos en la etapa 1, se prepararon los siguientes compuestos de la invención.

2-(3-fluorofenil)-1-[[7-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidin-4-ona. Preparada según el método del ejemplo 20, usando ortoacetato de trietilo en la etapa 1. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 12,69 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,28 (q, 1H), 7,05 (m, 4H), 5,18 (t, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,71 (m, 3H), 3,38 (m, 5H), 2,84 (m, 2H), 2,52 (d, 2H), 2,35 (m, 1H). MS (EI) para C₂₈H₂₆N₅O₃: 500 (MH⁺).

Ejemplo sintético 21

1-[[7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidina-4-carbonitrilo

40 ETAPA 1: Se suspendió 2-(4-bromofenil)imidazol (330 mg, 1,48 mmol) en THF (10 ml) y se añadieron secuencialmente DMAP (194 mg, 1,59 mmol) y después dicarbonato de di-*tert*-butilo (366 mg, 1,68 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró y se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró para dar el 2-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (457 mg, 96% de rendimiento) en forma de un aceite.

45 ETAPA 2: El 2-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (457 mg, 1,41 mmol) y ácido 4-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]borónico (ejemplo 1, etapa 2) (456 mg, 1,55 mmol) se recogieron en dioxano (5 ml) y agua (1 ml), seguido de la adición de DIPEA (1,1 ml, 6,2 mmol) y aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (58 mg) y después la mezcla se calentó a 80°C a lo largo de 12 h. La mezcla se enfrió y después se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró. El residuo así obtenido se recogió en metanol (10 ml), seguido de la adición de hidróxido sódico (180 mg, 4,5 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se neutralizó por adición ácido cítrico acuoso al 10% y después se concentró. El residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró para dar el 7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (490 mg, 89 % de rendimiento). MS (EI) para C₂₃H₂₅N₃O₃: 392 (MH⁺).

ETAPA 3: El 7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (490 mg,

1,25 mmol) se recogió en diclorometano (20 ml), seguido de la adición secuencial de DIPEA (0,4 ml, 2,3 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,18 ml, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró y después se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró. El residuo así obtenido se recogió en TFA (5 ml) y se dejó reposar durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró para dar el 2-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)fenil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato de 2-metilpropilo (361 mg, 65% de rendimiento). MS (EI) para $C_{23}H_{25}N_3O_3$: 392 (MH^+).

ETAPA 4: El 2-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)fenil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato de 2-metilpropilo (361 mg, 0,92 mmol) se recogió en diclorometano (5 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,32 ml, 1,84 mmol). La disolución así obtenida se añadió lentamente mediante jeringa, a lo largo de varios minutos, a una disolución de fosgeno (al 20% en peso en tolueno, 0,49 ml, 0,93 mmol) diluido en diclorometano (5 ml) y se enfrió a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 5 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se volvió a recoger en diclorometano (5 ml) seguido de la adición de DIPEA (0,48 ml, 2,76 mmol) y sal de hidrocloreuro de 4-cianopiperidina (156 mg, 1,06 mmol) y después se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró y después se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100% de acetato de etilo) para dar el 2-(4-{4-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}fenil)-1*H*-imidazol-1-carboxilato de 2-metilpropilo (296 mg, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino. MS (EI) para $C_{30}H_{33}N_5O_4$: 529 (MH^+).

ETAPA 5: El 2-(4-{4-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}fenil)-1*H*-imidazol-1-carboxilato de 2-metilpropilo (296 mg, 0,56 mmol) se recogió en metanol (10 ml), THF (2 ml) y agua (0,5 ml), y después se calentó para dar una disolución homogénea. Se añadió carbonato potásico (160 mg, 1,15 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla después se concentró y se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (etanol en acetato de etilo al 10%) para dar el 1-({7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il}carbonil)piperidina-4-carbonitrilo (155 mg, 65% de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, d_4 -metanol): 7,92 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,21 (tr, 2H), 3,70 (tr, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H). MS (EI) para $C_{25}H_{25}N_5O_2$: 429 (MH^+).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en la etapa 4, se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

4-{[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada según el método del ejemplo 21 usando 4-(fluorometil)piperidina (preparación del reactivo 7) en la etapa 4. RMN 1H (400 MHz, d_4 -metanol): 8,00 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,16 (ancho, 2H), 7,02 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,20 (s ancho, 2H), 3,59-3,56 (m, 4H), 2,74 (tr, 2H), 1,83 (ancho, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,26 (q ancho, 2H). MS (EI) para $C_{25}H_{27}N_4O_2$: 435 (MH^+).

Ejemplo sintético 22

2-(4-fluorofenil)-1-({7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il}carbonil)piperidin-4-ona

ETAPA 1: Una disolución de 2-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-1-carboxilato de isobutilo (ejemplo 4, etapa 5) (0,50 g, 1,55 mmol), ácido (4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)borónico (ejemplo 1, etapa 2) (0,63 g, 1,70 mmol) y diisopropiletilamina (1,50 ml, 8,50 mmol) en 1,4-dioxano acuoso al 20% (10 ml) se desoxigenó durante 5 min mediante burbujeo de nitrógeno gaseoso en la misma, seguido de la adición de complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (70 mg, 0,085 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Al enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y después se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado orgánico se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (50 ml), salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo de 9:1 a 7:3) proporcionó el 7-[4-(1-[(2-metilpropil)oxi]carbonil)-1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,32 g, 43%). RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 7,73 (d, 1H), 7,67 (s, 4H), 7,56 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,56 (s ancho, 1H), 4,51 (s ancho, 2H), 4,13 (s ancho, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,34 (s, 1H), 1,32 (s, 9H), 0,77 (d, 6H). MS (EI) para $C_{28}H_{33}N_3O_5$: 492 (MH^+).

ETAPA 2: A una disolución de 7-[4-(1-[(2-metilpropil)oxi]carbonil)-1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,30 g, 0,61 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se lavó con disolución

acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x 100 ml), salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró para dar el 2-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)fenil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato de 2-metilpropilo (0,22 g, 92%). MS (EI) para $C_{23}H_{25}N_3O_3$: 392 (MH^+).

ETAPA 3: A una disolución de 2-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)fenil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato de 2-metilpropilo (0,22 g, 0,56 mmol) y diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,81 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a 0°C, se añadió una disolución de cloruro de 2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) (0,15 g, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se repartió con agua (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (50 ml), ácido cítrico acuoso al 10% (50 ml), salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna (hexano-acetona de 4:1 a 7:3) proporcionó el 2-[4-(4-{[2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)fenil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato de 2-metilpropilo (0,28 g, 80%). RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 7,73 (d, 1H), 7,68-7,61 (m, 4H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 5,20 (t, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,68 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,32 (2t, 1H), 1,86 (m, 1H), 0,76 (m, 6H). MS (EI) para $C_{35}H_{35}FN_4O_5$: 611 (MH^+).

ETAPA 4: A una disolución de 2-[4-(4-{[2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)fenil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato de 2-metilpropilo (0,27 g, 0,44 mmol) en metanol (50 ml) se añadió carbonato potásico (0,37 g, 2,65 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración y el pH de la disolución resultante se ajustó a 6-7 por adición de ácido acético glacial. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x 50 ml), salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto que precipitaba se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó para dar la 2-(4-fluorofenil)-1-({[7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil}piperidin-4-ona (0,19 g, 86 %). RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 12,48 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,10-6,92 (m, 4H), 5,20 (t, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,73-3,63 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,30 (2t, 1H). MS (EI) para $C_{30}H_{27}FN_4O_3$: 511 (MH^+).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en la etapa 3, se prepararon los siguientes compuestos de la invención.

(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-1-({[7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5/7)-il]carbonil}piperidin-4-ona. Aislada por separación por HPLC quiral preparativa del racemato, usando un aparato SHIMADZU LC-8A equipado con una columna Chiralpak AD-H, 25 cm x 2,0 cm, usando una fase móvil de hexano:2-propanol 4:1 y caudal de 18,0 ml/min, detección a 220 nm. El isómero con tiempo de retención de 26,0 min se asignó al enantiómero (R). La HPLC analítica quiral usando un aparato SHIMADZU LC-20AD equipado con una columna Chiralpak AD-H, 25 cm x 4,6 mm usando una fase móvil de etanol:metanol 1:1 y caudal de 0,7 ml/min, detección 254/220 nm, dio un tiempo de retención de 8,76 min y 98% de exceso enantiomérico. MS (EI) para $C_{30}H_{27}FN_4O_3$: 511 (MH^+).

(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-1-({[7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil}piperidin-4-ona. Aislada por separación por HPLC quiral preparativa del racemato, usando un aparato SHIMADZU LC-8A equipado con una columna Chiralpak AD-H, 25 cm x 2,0 cm, usando una fase móvil de hexano:2-propanol 4:1 y caudal de 18,0 ml/min, detección a 220 nm. El isómero con tiempo de retención de 47,0 min se asignó al enantiómero (S). La HPLC analítica quiral usando un aparato SHIMADZU LC-20AD equipado con una columna Chiralpak AD-H, 25 cm x 4,6 mm, usando una fase móvil de etanol:metanol 1:1 y caudal de 0,7 ml/min, detección 254/220 nm, dio un tiempo de retención de 11,20 min y 96% de exceso enantiomérico. MS (EI) para $C_{30}H_{27}FN_4O_3$: 511 (MH^+).

2-(3-fluorofenil)-1-({[7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil}piperidin-4-ona. Sintetizada según el método del ejemplo 22, usando cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 3. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 12,50 (s ancho, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (s ancho, 1H), 7,13-7,04 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 5,20 (t, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,68 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,33 (2m, 1H). MS (EI) $C_{30}H_{27}FN_4O_3$: 511 (MH^+).

8-({[7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil}-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol. Preparada según el método del ejemplo 22, usando cloruro de 3-hidroxi-3-(endo)-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 3. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): 7,92 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); MS (EI) para $C_{27}H_{27}F_3N_4O_3$: 513 (MH^+).

2-(3,4-difluorofenil)-1-({[7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil}piperidin-4-ona. Preparada según el método del ejemplo 22, usando cloruro de 2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) en la etapa 3. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 12,55 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,13 - 7,10 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 5,14 (t, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,73 - 3,64 (m, 3H), 3,46 (m, 1H), 2,83 (d, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,34 (m, 1H). MS (EI) para $C_{30}H_{26}F_2N_4O_3$: 529

(MH⁺).

Ejemplo sintético 23

4-[[4-(difluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-7-[4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

ETAPA 1: Una suspensión de 2-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-1-carboxilato de isobutilo (ejemplo 4, etapa 5) (72 mg, 0,22 mmol), bis(pinacolato)diboro (85 mg, 0,33 mmol), acetato potásico (109 mg, 1,11 mmol), y aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (18 mg, 0,02 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se desgasificó con nitrógeno, y después se agitó a 90°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró para dar el 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol bruto que se usó para la siguiente etapa sin más purificación. MS (EI) para C₁₅H₁₉BN₂O₂: 271 (MH⁺).

ETAPA 2: Una mezcla de 7-bromo-4-[[4-(difluorometil)piperidina-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (78 mg, 0,20 mmol) (ejemplo 2, etapa 3), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol (0,20 mmol), carbonato de cesio (325 mg, 1,00 mmol), y aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (16 mg, 0,02 mmol) en dioxano (5,0 ml) y agua (0,5 ml) se desgasificó con nitrógeno, y después se agitó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa preparativa (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% - acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título (4 mg, 4% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,97 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,49 (m, 2H); MS (EI) para C₂₅H₂₆F₂N₄O₂: 453 (MH⁺).

Ejemplo sintético 24

1-((7-[6-(1*H*-imidazol-2-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il)carbonil)piperidina-4-carbonitrilo

ETAPA 1: Una mezcla de ácido (4-[[1,1-dimetiletil]oxycarbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)borónico (ejemplo 1, etapa 2) (500 mg, 1,7 mmol), 5-bromopicolinaldehído (380 mg, 2,0 mmol), carbonato de cesio (1,66 g, 5,0 mmol) y aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (125 mg, 0,17 mmol) en dioxano (5,0 ml) y agua (1,0 ml) se desgasificó con nitrógeno, y después se agitó a 90°C con irradiación de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna en sílice (hexanos/acetato de etilo 4:1) proporcionó el 7-(6-formilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (580 mg, 96% de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. MS (EI) para C₂₀H₂₂N₂O₄: 355 (MH⁺).

ETAPA 2: Una disolución de 7-(6-formilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (580 mg, 1,6 mmol), acetato amónico (1,85 g, 24,0 mmol) y glioxal (0,25 ml de una disolución al 40% en peso en agua, 3,2 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 70°C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna en sílice (cloroformo/metanol 9:1) dio el 7-[6-(1*H*-imidazol-2-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (580 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. MS (EI) para C₂₂H₂₄N₄O₃: 393 (MH⁺).

ETAPA 3: Una disolución de 7-[6-(1*H*-imidazol-2-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (50 mg, 0,13 mmol) en una mezcla de metanol (2 ml) y ácido clorhídrico 4 N en dioxano (2 ml) se calentó a reflujo durante 5 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo después se concentró del cloroformo (3x) y se secó para dar la 7-[6-(1*H*-imidazol-2-il)piridin-3-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina bruta.

ETAPA 4: La 7-[6-(1*H*-imidazol-2-il)piridin-3-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina obtenida en la etapa 3 se disolvió en diclorometano (2 ml), y se añadió diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,65 mmol), seguido de la adición de fosgeno (0,07 ml de una disolución al 20% en tolueno, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró para dar el cloruro de 7-[6-(1*H*-imidazol-2-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-carbonilo bruto.

ETAPA 5: Se añadió diclorometano (2 ml) al cloruro de 7-[6-(1*H*-imidazol-2-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-carbonilo obtenido en la etapa 4 seguido de diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,65 mmol) e hidrocloreuro de 4-cianopiperidina (25 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa preparativa (acetato amónico acuoso-acetonitrilo al 0,1%) proporcionó el compuesto del título (18 mg, 32% de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 12,84 (s anchi, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,25 (s

ancho, 1H), 7,10 (s ancho, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,73 (m, 2H); MS (EI) para $C_{24}H_{24}N_6O_2$: 429 (MH^+).

Ejemplo 25: 8-[[7-(1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol.

- 5 ETAPA 1: Una suspensión de 5-bromo-3-nitropiridin-2-amina (4,84 g, 22,2 mmol), ácido (4-[[1,1-dimetiletil]oxil]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]borónico (6,51 g, 22,2 mmol), aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1,60 g, 10% en moles) en dioxano (75 ml) y agua (15 ml) se desgasificó con nitrógeno, y después se añadió carbonato de cesio (14,46 g, 44,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (150 ml) y se agitó durante 30 min para dar un precipitado. El producto 7-(6-amino-5-nitropiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (8,1 g, 94% de rendimiento) se recogió por filtración, y se secó a vacío. MS (EI) para $C_{19}H_{22}N_4O_5$: 387,1(MH^+).

- 15 ETAPA 2: Una mezcla de 7-(6-amino-5-nitropiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,5 g, 9,1 mmol, ejemplo 26, etapa 1) en metanol (75 ml) y cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (11 ml) se agitó a 50°C durante 1,5 h y después se concentró. El residuo resultante se trituró con una disolución de metanol en diéter dietílico al 10% (50 ml) para proporcionar el dihidrocloruro de 3-nitro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)piridin-2-amina (3,1 g, 95%) en forma de un sólido rojo. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,76 (s ancho, 2H), 8,80 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,39 (s ancho, 2H), 4,25 (s ancho, 2H), 3,48 (s ancho, 2H); MS (EI) para $C_{14}H_{14}N_4O_3$: 287 (MH^+).

- 20 ETAPA 3: A una disolución de 7-(6-amino-5-nitropiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,1 g, 3,1 mmol) y DIPEA (2,7 ml, 16 mmol) en THF (10 ml) y NMP (5 ml) se añadió cloruro de 3-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonilo (preparación del reactivo 37, 0,81 g, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó (50°C) durante 4 h y se repartió entre diclorometano y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó el 8-[[7-(6-amino-5-nitropiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (1,1 g, 69% de rendimiento) en forma de un aceite rojo. MS (ES) para $C_{23}H_{24}F_3N_5O_5$: 507,2 (MH^+).

- 30 ETAPA 4: Una suspensión de 8-[[7-(6-amino-5-nitropiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (1,1 g, 2,2 mmol), Pd/C (al 5% p/p, 0,20 g) y ácido acético (40 ml) se sometió a una atmósfera de hidrógeno (3,15 kg/cm² (45 psi)) usando un aparato Parr. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar el 8-[[7-(5,6-diaminopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (0,95, 92% de rendimiento) en forma de un aceite naranja. MS (ES) para $C_{23}H_{26}F_3N_5O_3$: 478 (MH^+).

- 35 ETAPA 5: Una suspensión de 8-[[7-(5,6-diaminopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (0,22 g, 0,46 mmol) y ortoformiato de trimetilo (3,5 ml) se calentó (105°C) durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y el precipitado resultante se recogió por filtración. La purificación por HPLC de fase inversa preparativa proporcionó el 8-[[7-(1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (64 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,81 (s ancho, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,74 (m, 4H); MS (ES) para $C_{24}H_{24}F_3N_5O_3$: 488 (MH^+).

Ejemplo sintético 26

N-(2,2-difluoroetil)-4-(4-[[2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)benzamida

- 45 ETAPA 1: A una disolución de ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (6,0 g, 33 mmol), bicarbonato potásico (9,1 g, 92 mmol), 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (10 g, 31 mmol) y DIPEA (16 ml, 92 mmol) en dioxano (27 ml) y agua (3 ml) se añadió aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1,3 g, 1,8 mmol). La mezcla bifásica después se calentó a 90°C durante 2 h y después se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se lavó con disolución de hidróxido sódico 1 M y después se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos al 25%) para proporcionar el 7-{4-[(metiloxi)carbonil]fenil}-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (7,5 g, 64% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (EI) para $C_{26}H_{23}FN_6O_3$: 384 (MH^+).

- 55 ETAPA 2: A una suspensión de 7-{4-[(metiloxi)carbonil]fenil}-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (9,8 g, 26 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió una disolución de hidróxido de litio (3,1 g, 130 mmol) en agua (15 ml). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 18 h y después se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 1 M (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato

magnésico anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (metanol en diclorometano al 5%) proporcionó el ácido 4-(4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)benzoico (8,1 g, 85% de rendimiento). MS (EI) para $C_{21}H_{23}NO_5$: 370 (MH^+).

5 ETAPA 3: A una disolución enfriada (0°C) de ácido 4-(4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)benzoico (0,95 g, 2,6 mmol), piridina (1,3 ml, 15 mmol) y cloruro de oxalilo (0,44 ml, 5,1 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió dimetilformamida (0,01 ml, 0,1 mmol) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el 7-[4-(clorocarbonil)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g, 100%) en forma de un aceite marrón. MS (EI) para $C_{21}H_{22}ClNO_4$: 388 (MH^+).

10 ETAPA 4: A una disolución de 7-[4-(clorocarbonil)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g, 2,6 mmol) y DIPEA (2,2 ml, 13 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió 2,2-difluoroetilamina (0,21 g, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico 1 M (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna en sílice (acetato de etilo en hexanos al 30%) proporcionó el 7-(4-[(2,2-difluoroetil)amino]carbonil)fenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,95 g, 85% de rendimiento). MS (EI) para $C_{23}H_{26}F_2N_2O_4$: 433 (MH^+).

20 ETAPA 5: A una suspensión de 7-(4-[(2,2-difluoroetil)amino]carbonil)fenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,95 g, 2,2 mmol) y metanol (30 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 3,3 ml, 13 mmol). La mezcla de reacción se calentó (50°C) durante 1,5 h y después se concentró. El residuo resultante se suspendió en éter dietílico (15 ml) y el sólido se recogió por filtración para dar la sal de hidrocloreto de la *N*-(2,2-difluoroetil)-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)benzamida (0,65 g, 80% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (EI) para $C_{18}H_{18}F_2N_2O_2$: 333 (MH^+).

25 ETAPA 6: A una suspensión de hidrocloreto de *N*-(2,2-difluoroetil)-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)benzamida (0,19 g, 0,51 mmol), DIPEA (0,45 ml, 2,6 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se añadió cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidina-1-carbonilo (preparación del reactivo 37) (0,13 g, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó (50°C) durante 3 h y después se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa preparativa proporcionó la *N*-(2,2-difluoroetil)-4-(4-[(2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)benzamida (37 mg, 13% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 7,82 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,20-7,34 (m, 3H), 7,13 (d, 1H), 6,93-7,06 (m, 3H), 6,43 (t, 1H), 5,99 (tt, 1H), 5,34-5,40 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 3,73-3,93 (m, 5H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,84-3,06 (m, 2H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,32 (d, 1H); MS (EI) para $C_{30}H_{28}F_3N_3O_4$: 552 (MH^+).

Ejemplo sintético 27

4-[[2-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

35 ETAPA 1: Se suspendió dihidrobromuro de 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (preparado como en la etapa 5 ejemplo 1) (9,16 g, 20,76 mmol) en diclorometano (100 ml) seguido de la adición de DIPEA (12,6 ml, 72,7 mmol) y piridina (1,7 ml, 20,8 mmol). Se agitaron dicarbonato de di-*terc*-butilo (10,0 g, 45,7 mmol) y la disolución durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La fase orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico acuoso al 10% adicional y después salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo de 7-(1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo se recogió en metanol (100 ml), seguido de la adición de hidróxido sódico (1,0 g, 25 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera: ácido cítrico acuoso al 10% 1:1. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (9,6 g) en forma de un residuo amorfo. MS (EI) para $C_{22}H_{25}N_3O_3$: 380 (MH^+).

50 ETAPA 2: El 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo preparado en la etapa 1 (9,6 g) se recogió en diclorometano (100 ml), seguido de la adición secuencial de DIPEA (4,3 ml, 24,9 mmol) y cloroformiato de isobutilo (2,7 ml, 20,8 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se repartió con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el 7-(2-metil-1-[(2-metilpropil)oxi]carbonil)-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (10,3 g) en forma de un residuo amorfo. MS (EI) para $C_{27}H_{33}N_3O_5$: 480 (MH^+).

55 ETAPA 3: El 7-(2-metil-1-[(2-metilpropil)oxi]carbonil)-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 2 (10,3 g) se recogió en TFA:diclorometano 1:1 (100 ml) y la disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y la mezcla acuosa se trató con bicarbonato sódico sólido en porciones hasta pH 8,5. La mezcla acuosa después se saturó con cloruro sódico y se repartió con acetato

de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y después se secó a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo:éter dietílico 1:1 y después se lavó con bicarbonato sódico acuoso diluido, agua y después salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se añadió gel de sílice a la mezcla y se agitó durante 5 min y después se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar el 2-metil-6-(2,3,4,5-tetrametil-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de 2-metilpropilo (6,8 g, 86% de rendimiento general).

Etapas 4: Se diluyó fosgeno (al 20% en peso en tolueno, 9,5 ml) en diclorometano (40 ml) y la disolución resultante se enfrió a 0°C. El 2-metil-6-(2,3,4,5-tetrametil-1,4-benzoxazepin-7-il)-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de 2-metilpropilo obtenido en la etapa 3 (6,8 g, 17,9 mmol) se recogió en diclorometano (30 ml), seguido de la adición de DIPEA (7,8 ml, 44,8 mmol) y la disolución resultante se añadió lentamente a la disolución de fosgeno enfriada a lo largo de 5 min mediante embudo de adición. La mezcla se agitó 5 min adicionales a 0°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10% y después se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 50% como eluyente para dar 6-[4-(clorocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de 2-metilpropilo (3,73 g) en forma de un sólido amorfo.

ETAPA 5: El 6-[4-(clorocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de 2-metilpropilo (150 mg, 0,38 mmol) y 2-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidina (preparación del reactivo 1) (80 mg, 0,41 mmol) se recogió en THF (3,5 ml) seguido de la adición de diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,9 mmol) y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 20%. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró y se concentró. El residuo obtenido se recogió en metanol (5 ml), seguido de la adición de carbonato potásico sólido (518 mg, 3,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla después se concentró y el residuo se recogió en una cantidad mínima de acetonitrilo acuoso y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa. La liofilización de las fracciones puras combinadas dio la 4-[[2-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (23 mg) en forma de un sólido amorfo. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 12,18 (s ancho, 1H), 7,59 (s ancho, 1H), 7,47 (dd, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,40 (dd, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,62-1,38 (m, 4H). MS (EI) para C₃₀H₃₁FN₄O₂: 499 (MH⁺).

Usando técnicas sintéticas análogas y sustituyendo por reactivos de partida alternativos en las etapas 2 y/o 5, se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Las etapas de introducción y eliminación de grupos protectores se llevaron a cabo, según fuera necesario, según las técnicas adecuadas de la bibliografía para un grupo protector dado (véase por ejemplo, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthetic, Wiley-interscience). Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa.

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[2-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-*o*-tolilpiperidina racémica en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₅-DMSO): 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,81 (t, 1H), 4,68 (dd, 2H), 4,17-4,10 (m, 3H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,25 (s, 1H), 1,77 - 1,60 (m, 4H), 1,39 (m, 2H); MS (EI) para C₃₁H₃₃N₃O₂: 480 (MH⁺).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[2-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(3-(trifluorometil)fenil)piperidina racémica en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,56-7,43 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 4,61 (q, 2H), 4,51 (t, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,78-3,44 (m, 5H), 3,10 (s ancho, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,63 (s ancho, 2H), 1,52 (m ancho, 2H); MS (EI) para C₃₀H₂₉F₃N₄O₂: 535 (MH⁺).

4-[[2-(3-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(3-cloro-4-fluorofenil)piperidina racémica en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,56 (q, 2H), 4,43 (t, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 3H), 3,09 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,61 (s ancho, 2H), 1,50 (m ancho, 2H); MS (EI) para C₂₉H₂₈ClFN₄O₂: 519 (MH⁺).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[2-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(3,4,5-trifluorofenil)piperidina racémica en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,61 (s ancho, 1H), 7,55 (d ancho, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 6,88 (dd, 2H), 4,59-4,47 (m, 3H), 4,22 - 4,08 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,62 (m, 4H); MS (EI) para C₂₉H₂₇F₃N₄O₂: 521 (MH⁺).

4-[[2-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina.

- Preparada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(3,5-difluorofenil)piperidina racémica en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,58 (q, 2H), 4,45 (t, 1H), 4,23-4,17 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 3H), 3,11 (s ancho, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,61 (s ancho, 2H), 1,50 (m, 2H); MS (EI) para C₂₉H₂₈F₂N₄O₂: 503 (MH⁺).
- 5 *N,N*-dimetil-4-(1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidin-2-il)anilina. Preparada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y *N,N*-dimetil-4-(piperidin-2-il)anilina racémica en la etapa 5. MS (EI) para C₃₁H₃₅F₂N₄O₂: 503 (MH⁺).
- 10 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y morfolina en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,23 (t, 1H), 3,65-3,58 (m, 6H), 3,12 (t, 4H), 2,74 (s, 3H); MS (EI) para C₂₂H₂₄N₄O₃: 393 (MH⁺).
- 15 (±)-(2*R*,4*R*)-4-metil-1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-2-fenilpiperidin-4-ol. Preparada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y (2*R*,4*S*)-4-metil-2-fenilpiperidin-4-ol racémico (preparación del reactivo 23) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₄-metanol): 7,79 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,07-6,97 (m, 4H), 4,67 (dd AB, 2H), 4,38 (dd, 1H), 4,17 (tr, 2H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,78 (d tr, 1H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 3H), 1,17 (s, 3H). MS (EI) para C₃₀H₃₂N₄O₃: 498 (MH⁺).
- 20 (±)-(2*R*,4*S*)-4-metil-1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-2-fenilpiperidin-4-ol. Preparada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y (2*R*,4*S*)-4-metil-2-fenilpiperidin-4-ol racémico (preparación del reactivo 23) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₄-metanol): 7,81 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,12-7,05 (m, 4H), 4,62 (dd AB, 2H), 4,36 (dd, 1H), 4,22-4,10 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 3H), 1,70 (s, 3H). MS (EI) para C₃₀H₃₂N₄O₃: 498 (MH⁺).
- 25 1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol. Preparada según el método del ejemplo 27, usando 4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ol en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,66 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,38-3,24 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,70 (m, 2H); MS (EI) para C₃₀H₂₉F₄O₃: 551 (MH⁺).
- 30 4-(4-fluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidin-4-ol. Preparada según el método del ejemplo 27, usando 4-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,64 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 5H), 7,42 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,70 (m, 2H). MS (EI) para C₂₉H₂₉FN₄O₃: 501 (MH⁺).
- 35 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[4-metil-2-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 27, usando 1-metil-3-fenilpiperazina racémica en la etapa 5. MS (EI) para C₂₉H₃₁N₅O₂: 482 (MH⁺).
- 40 4-[(2,4-difenilpiperazin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 27, usando 1,3-difenilpiperazina racémica en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 5H), 7,07 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,78 (t, 1H), 4,78 (t, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,42-3,27 (m, 4H), 3,13 (m, 1H). MS (EI) para C₃₄H₃₃N₅O₂: 544 (MH⁺).
- 45 1-metil-4-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperazin-2-ona. Preparada como se describe en el ejemplo 27 usando 1-metilpiperazin-2-ona en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,65 (s, 1H), 7,54-7,41 (m, 4H), 7,04 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,58 (s, 3H); MS (EI) para C₂₃H₂₅N₅O₃: 420 (MH⁺).
- 50 2-(1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidin-4-il)propan-2-ol. Preparado según el método del ejemplo 27, usando 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 12,30 (s ancho, 1H), 7,62 (m ancho, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,14 (m, 3H), 3,63 (d, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,66 (d, 2H), 1,32 (dd, 1H), 1,21 (m, 2H), 1,03 (s, 6H). MS (EI) C₂₆H₃₂N₄O₃: 449 (MH⁺).
- 55 (±)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidin-4-ol. Preparado según el método del ejemplo 27, usando (±)-(2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-ol (preparación del reactivo 28) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,62 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,04-6,96 (m, 4H), 5,08 (t, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,44 (m, 2H). MS (EI) C₂₉H₂₈F₂N₄O₃: 519 (MH⁺).

- 4-[[2-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(3,4-difluorofenil)piperidina (preparación del reactivo 1) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 12,24 (s, 1H), 7,67 (s, 0,25H), 7,54 (m, 0,5H), 7,51 (0,25H), 7,49-7,46 (s, 2,5H), 7,44 (d, 0,5H), 7,29 (dt, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,05 (m ancho, 1H), 7,01 (dd, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,60 (m, 3H), 1,48 (m, 3H). MS (EI) para C₂₉H₂₈F₂N₄O₂: 503 (MH⁺).
- 5 4-((2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizado según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piperidina (preparación del reactivo 1) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,63 (dd, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,70 (m, 6H), 1,50 (m, 2H). MS (EI) para C₃₁H₂₈F₆N₄O₂: 603 (MH⁺).
- 10 4-[[2-(3-cloro-5-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(3-cloro-5-fluorofenil)piperidina (preparación del reactivo 1) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 7,85 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,56 (s, 1,5H), 7,53 (d, 0,5H), 7,17 (2t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (d ancho, 1H), 4,60 (dd, 2H), 4,39 (t, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,48 (m, 4H). MS (EI) para C₂₉H₂₈ClFN₄O₂: 520 (MH⁺).
- 15 4-[[2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizado según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina (preparación del reactivo 1) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,28 (s ancho, 1H), 7,69 (m ancho, 0,5H), 7,49 (d, 2H), 7,46 (m ancho, 1,5H), 7,40 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,49 (t, 1H), 4,67 (dd, 2H), 4,24 (d, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,72 (m, 3H), 1,48 (m, 2H). MS (EI) para C₃₀H₃₁FN₄O₂: 499 (MH⁺).
- 20 4-[[2-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidina (preparación del reactivo 1) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,54 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,19 (s ancho, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,58 (m, 3H). MS (EI) para C₃₀H₃₁FN₄O₂: 499 (MH⁺).
- 25 30 2-(3,4-difluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol. Sintetizado según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol (preparación del reactivo 21) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 12,22 (s ancho, 1H), 7,59 (m ancho, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,64 (m, 1H). MS (EI) para C₃₀H₂₇F₅N₄O₃: 587 (MH⁺).
- 35 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-((2-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina (preparación del reactivo 1) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₄-metanol): 7,61 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,39 (s ancho, 4H), 7,34 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,78 (t, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,91 (m, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,61 (m, 3H). MS (EI) para C₃₀H₂₉F₃N₄O₂: 535 (MH⁺).
- 40 2-(3,4-difluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidin-4-ona. Sintetizada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-ona (preparación del reactivo 20) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₄-metanol): 7,64 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 3H), 5,18 (t, 1H), 4,90 (dd, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,86 (d, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,42 (2t, 1H). MS (EI) para C₂₉H₂₆F₂N₄O₃: 517 (MH⁺).
- 45 (±)-(2*R*,4*S*)-2-(4-fluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidin-4-ol. Sintetizado según el método del ejemplo 27, usando (±)-(2*R*,4*S*)-2-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol (preparación del reactivo 28) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,11 (dd, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,75 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,01 (dd, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,48 (2t, 1H), 2,82 (t, 1H), 2,58 (s, 3H). MS (EI) para C₂₉H₂₉FN₄O₃: 501 (MH⁺).
- 50 4-[[4-(difluorometiliden)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada según el método del ejemplo 27, usando 4-(difluorometiliden)piperidina (véase el documento WO2005009943) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): 7,64 (m, 1H), 7,52 (d y s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,24 (m, 6H). MS (EI) para C₂₄H₂₄F₂N₄O₂:
- 55

439 (MH⁺).

4-[(4,4-difluoro-2-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada según el método del ejemplo 27, usando 4,4-difluoro-2-fenilpiperidina (preparación del reactivo 29) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): 7,49 (s ancho, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,09-7,03 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,08 (m, 3H). MS (EI) para C₂₉H₂₈F₂N₄O₂: 503 (MH⁺).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-5-il)-4-[(2-fenilazepan-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada según el método del ejemplo 27 usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-fenilazepan en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 12,22 (s ancho, 1H), 7,62 (s ancho, 0,5 H), 7,50 (m ancho, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,30-7,23 (m, 5,5H), 7,18 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,78 (dd, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 1,66 (m, 5H), 1,40 (dd, 1H), 1,29 (m, 1H). MS (EI) para C₃₀H₃₂N₄O₂: 481 (MH⁺).

4-[[2-(3-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Sintetizada según el método del ejemplo 27 usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(3-clorofenil)piperidina en la etapa 5. MS (EI) para C₂₉H₂₉ClN₄O₂: 502 (MH⁺).

2-(3-fluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidin-4-ona. Sintetizada según el método del ejemplo 27 usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y 2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona (preparación del reactivo 20) en la etapa 5. MS (EI) para C₂₉H₂₇FN₄O₃: 499 (MH⁺).

4-Metil-1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidina-4-carboxamida. Preparada según el método del ejemplo 27, usando 4-metilpiperidina-4-carboxamida (sintetizado según el procedimiento descrito en el documento en WO2008011499) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,59 (ancho, 1H), de 7,43 a 7,32 (m, 4H), 6,93 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), de 3,37 a 3,30 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), de 2,01 a 1,93 (m, 2H), de 1,44 a 1,36 (m, 2H), 1,12 (s, 3H); MS (EI) para C₂₅H₂₉N₅O₃: 448 (MH⁺).

(±)-4-[[7-(2,3,4-difluorofenil)-4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. Preparada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 y (2*R*,4*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-4-(fluorometil)piperidina racémica (preparación del reactivo 33) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,65 (s, 1H), de 7,56 a 7,47 (m, 3H), 7,43 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), de 7,00 a 6,94 (m, 1H), de 6,92 a 6,87 (m, 2H), 4,70 (q, 2H), 4,30 (dd, 2H), de 4,17 a 4,02 (m, 2H), de 4,01 a 3,87 (m, 2H), de 3,78 a 3,72 (m, 1H), de 3,59 a 3,53 (m, 1H), 2,83 (t, 1H), 2,57 (s, 3H), de 2,00 a 1,92 (m, 1H), de 1,85 a 1,78 (m, 2H), de 1,68 a 1,55 (m, 1H), 1,33 (dd, 1H); MS (EI) para C₃₀H₂₉F₃N₄O₂: 535 (MH⁺).

(±)-(2*R*,4*R*)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperidina-4-carbonitrilo. Preparada según el método del ejemplo 27, usando cloroformiato de metilo en la etapa 2 e hidrocloreuro de (2*R*,4*R*)-2-(3,4-difluorofenil)piperidina-4-carbonitrilo racémico (preparación del reactivo 34) en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,61 (ancho, 1H), de 7,52 a 7,45 (m, 2H), de 7,36 a 7,31 (m, 2H), de 7,20 a 7,14 (m, 1H), de 7,09 a 7,01 (m, 3H), de 4,68 a 4,66 (m, 1H), 4,60 (d, 2H), de 4,25 a 4,09 (m, 2H), 3,78 (dd, 2H), de 3,48 a 3,41 (m, 1H), de 3,26 a 3,18 (m, 1H), de 3,02 a 2,96 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), de 2,33 a 2,26 (m, 1H), de 2,12 a 1,93 (m, 4H); MS (EI) para C₃₀H₂₇F₂N₅O₂: 528 (MH⁺).

9-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftaleno. Sintetizado según el método del ejemplo 27 usando 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftaleno en la etapa 5. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,24 (s ancho, 1H), 7,08-7,74 (m, 9H), 6,97 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,13-4,22 (m, 2H), 3,67-3,77 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05-2,17 (m, 2H), 1,11-1,21 (m, 2H); MS (EI) para C₂₈H₂₆N₄O₂: 451 (MH⁺).

Ejemplo sintético 28

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

ETAPA 1: A una disolución de 6-[4-(clorocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,5 mg, 16 μmol) y 2-(piperazin-1-il)pirimidina (7,9 mg, 48 μmol) en DCM anhidro (2 ml) se añadió PL-DIPAM (85 mg, 3,27 mmol/g de carga, 315 μmol, Polymer Labs) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se drenó en PL-PETA (55 mg, 2,7 mmol/g de carga, 175 μmol, Polymer Labs) y PL-MIA, (35 mg, 2,65 mmol/g de carga, 104 μmol, Polymer Labs). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se drenó y la resina se lavó con 3,0 ml de metanol. Las disoluciones de metanol combinadas se transfirieron a un vial de 10 ml (2 dram) y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en metanol (2 ml) seguido de la adición de cloruro de hidrógeno anhidro 4 N en dioxano (0,5 ml, Aldrich). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h adicionales. La disolución resultante se concentró a presión reducida para dar la 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para C₂₆H₂₇N₇O₂: 470,5 (MH⁺).

El compuesto se analizó por LC-MS (Mux) y demostró el requisito de pureza medido por encima de 80% de AUC basado en la absorbancia UV.

Usando la técnica sintética automática anterior y sustituyendo por aminas de partida alternativas, se prepararon los siguientes compuestos de la invención. Los materiales de partida alternativos se obtuvieron en el comercio salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos de la invención demostraron el requisito de pureza medido por encima de 80% de AUC basado en la absorbancia UV.

- 5 4-(azocan-1-ilcarbonil)-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{25}H_{30}N_4O_2$: 419,5 (MH^+).
- 10 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{28}H_{29}N_5O_2$: 468,6 (MH^+).
- 4-[[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{28}H_{28}FN_5O_2$: 486,6 (MH^+).
- 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{28}H_{28}N_6O_4$: 513,6 (MH^+).
- 15 1-[4-(4-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]piperazin-1-il)fenil]etanona. MS (EI) para $C_{30}H_{31}N_5O_3$: 510,6 (MH^+).
- 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{29}H_{30}N_4O_2$: 467,6 (MH^+).
- 20 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[4-(fenilmetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{30}H_{32}N_4O_2$: 481,6 (MH^+).
- 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{27}H_{28}N_6O_2$: 469,6 (MH^+).
- 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{27}H_{32}N_4O_2$: 445,6 (MH^+).
- 25 *N*-etil-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxamida. MS (EI) para $C_{27}H_{28}N_4O_2$: 441,5 (MH^+).
- N*-butil-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxamida. MS (EI) para $C_{29}H_{32}N_4O_2$: 469,6 (MH^+).
- 30 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{29}H_{28}N_4O_2$: 465,6 (MH^+).
- 4-[[4-(furan-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{27}H_{27}N_5O_4$: 486,5 (MH^+).
- 4-[[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{28}H_{28}ClN_5O_2$: 503,0 (MH^+).
- 35 4-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{28}H_{28}FN_5O_2$: 486,6 (MH^+).
- 4-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{28}H_{28}ClN_5O_2$: 503,0 (MH^+).
- 40 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[4-[3-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{29}H_{31}N_5O_3$: 498,6 (MH^+).
- 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{26}H_{27}N_7O_2$: 470,5 (MH^+).
- 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-*N*-[(1*r*,3*r*,5*R*,7*R*)-tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxamida. MS (EI) para $C_{28}H_{32}N_4O_2$: 457,6 (MH^+).
- 45 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{28}H_{27}F_3N_6O_2$: 537,6 (MH^+).
- N*-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-*N*-(fenilmetil)glicinato de etilo.

MS (EI) para $C_{29}H_{30}N_4O_4$: 499,6 (MH^+).

4-((4-((2-cloro-6-fluorofenil)metil]piperazin-1-il)carbonil)-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{29}H_{29}ClFN_5O_2$: 535,0 (MH^+).

5 *N*-metil-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-*N*-[(3-metilfenil)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxamida. MS (EI) para $C_{27}H_{28}N_4O_2$: 441,5 (MH^+).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{26}H_{28}N_6O_3$: 473,5 (MH^+).

4-[[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{28}H_{30}N_6O_3$: 499,6 (MH^+).

10 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-[(2-[(4-metilfenil)oxi]metil)morfolin-4-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{30}H_{32}N_4O_4$: 513,6 (MH^+).

4-etil-9-[[7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-il]carbonil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-ona. MS (EI) para $C_{29}H_{35}N_5O_3$: 502,6 (MH^+).

15 7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-*N*-(4-pentilfenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxamida. MS (EI) para $C_{29}H_{32}N_4O_2$: 469,6 (MH^+).

N-metil-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxamida. MS (EI) para $C_{26}H_{26}N_4O_2$: 428 (MH^+).

N-metil-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-*N*-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5*H*)-carboxamida. MS (EI) para $C_{27}H_{28}N_4O_2$: 442 (MH^+).

20 4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilcarbonil)-7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{27}H_{26}N_4O_2$: 440 (MH^+).

7-(2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-4-(octahidroisoquinolin-2(1*H*)-ilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. MS (EI) para $C_{27}H_{32}N_4O_2$: 446 (MH^+).

Ejemplos biológicos

25 Ejemplo biológico 1

Ensayo ELISA de mTOR/GbL/Raptor (mTORC1)

La medición de la actividad enzimática de mTORC1 se llevó a cabo en un formato de ensayo ELISA siguiendo la fosforilación de la proteína 4E-BP1. Todos los experimentos se llevaron a cabo en el formato de 384 pocillos. En general, se mezclaron 0,5 μ l de DMSO que contenía diferentes concentraciones del compuesto de ensayo con 15 μ l de disolución enzimática. Las reacciones de quinasa se iniciaron con la adición de 15 μ l de disolución que contenía sustratos. Las condiciones de ensayo eran las siguientes: mTORC1 0,2 nM, ATP 10 μ M y 4E-BP1 marcado con NHis 50 nM en Hepes 20 mM, pH 7,2, DTT 1 mM, NaCl 50 mM, MnCl₂ 10 mM, BSA 0,02 mg/ml, CHAPS al 0,01%, β -glicerofosfato 50 mM. Después de una incubación de 120 min a temperatura ambiente, se transfirieron 20 μ l del volumen de reacción a una placa de 384 pocillos revestida con quelato de Ni. La etapa de unión de la proteína 4E-BP1 se desarrolló durante 60 min, seguido de lavado 4 veces, cada vez con 50 μ l de disolución salina tamponada con Tris (TBS). Después se añadió IgG de conejo anti-fosfo-4E-BP1 (20 μ l, 1:5000) en BSA-TBST al 5% (Tween-20 al 0,2% en TBS) y se incubó más durante 60 min. La incubación con un anticuerpo anti-IgG marcado con HRP se llevó a cabo de forma similar después de separar por lavado el anticuerpo primario (4 lavados de 50 μ l). Después de la etapa final de lavado con TBST, se añadieron 20 μ l de SuperSignal ELISA Femto (Pierce Biotechnology) y se midió la luminiscencia usando un lector de placa EnVision.

En el ensayo anterior, los compuestos 7, 20, 22, 23, 26-35, 36, 41-49, 53, 54, 55-62, 65, 66, 81, 73, 96, 109, 111, 114, 116, 118, 120, 123, 124, 125, 128-130, 142 y 179-181 tienen una CI₅₀ menor o igual que 50 nM. Los compuestos 2, 11-16, 18, 19, 21, 25, 37-40, 51, 52, 63, 64, 69, 70, 72, 76, 83-85, 79, 90-92, 94, 95, 98, 102, 103, 105, 113, 121, 135, 136, 138-140, 143, 148, 156, 157, 170 y 176-178 tienen una CI₅₀ mayor que 50 nM pero menor o igual que 250 nM. Los compuestos 5, 6, 8, 24, 50, 67, 68, 74, 80, 86, 88, 89, 97, 100, 104, 106-108, 110, 122, 127, 137, 141, 145-147, 152, 153, 155, 161, 162, 163, 171, 173 y 174 tienen una CI₅₀ mayor que 250 nM pero menor o igual que 700 nM. Los compuestos 1, 3, 4, 10, 17, 75, 77, 93, 99, 117, 126, 131, 133, 134, 149, 154, 159, 160, 165-167, 172 y 175 tienen una CI₅₀ mayor que 700 nM pero menor o igual que 2600 nM. Los compuestos 9, 71, 78, 82, 87, 101, 112, 115, 119, 132, 144, 150, 151, 158, 164, 168 y 169 no eran activos en las condiciones en las que se llevó a cabo el ensayo.

Ensayo biológico 2

Ensayo del inmunocomplejo mTORC2 quinasa (mTORC2 IP-quinasa)

Se cultivaron células HeLa (ATCC) en cultivo en suspensión y se lisaron en tampón de lisis enfriado con hielo que contenía HEPES 40 mM pH 7,5, NaCl 120 mM, EDTA 1 mM, pirofosfato sódico 10 mM, β -glicerofosfato 10 mM, NaF 10 mM, NaN_3 10 mM, un comprimido de inhibidores de proteasa (Complete-Mini, EDTA-free, Roche), propanosulfonato de colamidopropildimetilamonio al 0,3% (CHAPS), AEBSF 1 mM, benzamidina HCl 0,5 mM, heparina 20 $\mu\text{g/ml}$, y Na_3VO_4 1,5 mM. El complejo de mTORC2 inmunoprecipita con anticuerpo anti-RICTOR durante 2 h. Los inmunocomplejos se inmovilizan en Protein A-sepharose (GE Healthcare, 17-5280-01), se lavan secuencialmente 3 veces con tampón de lavado (HEPES 40 mM, pH 7,5, NaCl 120 mM, β -glicerofosfato 10 mM, CHAPS al 0,3%, AEBSF 1 mM, heparina 20 $\mu\text{g/ml}$, Na_3VO_4 1,5 mM, y Complete-Mini, EDTA-free) y se vuelven a suspender en tampón de quinasa (HEPES 40 mM, pH 7,5, NaCl 120 mM, CHAPS al 0,3%, heparina 20 $\mu\text{g/ml}$, MgCl_2 4 mM, MnCl_2 4 mM, glicerol al 10% y DTT 10 mM). Los inmunocomplejos (equivalentes a 1×10^7 células) se preincuban a 37°C con un compuesto de ensayo o DMSO al 0,6% durante 5 min, y después se someten a una reacción de quinasa durante 8 min en un volumen final de 33 μl (incluyendo 5 μl de volumen de lecho) que contiene tampón de quinasa, ATP 50 μM y 0,75 μg de AKT1 desfosforilado de longitud completa. Las reacciones de quinasa se terminan por adición de 11 μl de tampón de muestra 4 x SDS que contenía β -mercaptoetanol al 20% y se resolvieron en geles de Tris-glicina al 10%. Los geles se transfieren sobre membrana de PVDF a 50 V durante 20 h a 4°C. Las membranas se bloquean en leche no grasa al 5% en TBST durante 1 h y se incuban durante la noche a 4°C con dilución 1/1000 de anticuerpo de conejo anti-pAKT (S473) (Cell Signaling Technology, 4060) en BSA/TBST al 3%. Las membranas se lavan 3 veces en TBST y se incuban durante 1 h con una dilución 1/10000 de anticuerpo secundario de cabra anti-HRP de conejo (Cell Signaling Technology, 2125) en leche no grasa al 5%/TBST. La señal se detecta usando Amersham ECL-plus. Los datos escaneados se analizan usando el software imageQuant. La CI_{50} para el compuesto de ensayo se determina con respecto a la muestra tratada con DMSO usando el software XLfit4.

Ejemplo biológico 3

Ensayos bioquímicos de PI3K

La actividad de PI3K α se mide como el porcentaje de ATP consumido después de la reacción de quinasa usando quimioluminiscencia de luciferasa-luciferina acoplada. Las reacciones se llevaron a cabo en placas de microvaloración de medio de unión, de 384 pocillos blancos (Greiner). Las reacciones de quinasa se iniciaron combinando los compuestos de ensayo, ATP, sustrato (PIP2) y quinasa en un volumen de 20 μl en una disolución tampón. El tampón de ensayo de PI3K α estándar está compuesto de Tris 50 mM, pH 7,5, EGTA 1 mM, MgCl_2 10 mM, DTT 1 mM y CHAPS al 0,03%. Las concentraciones de ensayo estándar para la enzima, ATP y sustrato son 1,5 nM, 1 μM y 10 μM , respectivamente. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. Después de la reacción de quinasa, se añadió una parte alícuota de 10 μl de mezcla de luciferasa-luciferina (Promega Kinase-Glo) y la señal de quimioluminiscencia se midió usando un lector de placa Victor2 (Perkin Elmer). El consumo total de ATP estaba limitado a 40-60% y los valores de CI_{50} de los compuestos de control se correlacionan bien con referencias de la bibliografía. Mediante la sustitución de la PI3K α por PI3K β , PI3K γ o PI3K δ , se midió la actividad inhibidora de los compuestos para las otras isoformas de I3K.

Todos los compuestos en la tabla 1 se ensayaron en los ensayos descritos en los ejemplos biológicos 1 y 3. Los compuestos demostraron actividad frente a PI3K, mTOR o ambos. En el ensayo anterior, los compuestos 7, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 30, 32, 34-37, 39, 41, 42, 44-49, 53-56, 57, 59, 60, 66, 73, 81, 114, 130, 179, 179 y 181 tienen una CI_{50} menor o igual que 75 nM. Los compuestos 13, 17, 21, 23, 27-29, 38, 43, 58, 61, 62, 96, 109, 111, 116, 118, 121, 123-125, 128, 129 y 180 tienen una CI_{50} mayor que 75 nM pero menor o igual que 200 nM. Los compuestos 2, 15, 19, 22, 24, 25, 26, 31, 33, 40, 51, 52, 71, 72, 76, 84, 86, 88, 90, 91, 110, 112, 120, 127, 137, 140, 142, 143, 148, 156, 157, 161, 166, 168, 172, 177 y 178 tienen una CI_{50} mayor que 200 nM pero menor o igual que 500 nM. Los compuestos 50, 63, 64, 71, 78, 79, 87, 89, 92, 95, 97-100, 102, 105, 107, 108, 113, 122, 132, 136, 138, 150, 169 y 174 tienen una CI_{50} mayor que 500 nM pero menor o igual que 1000 nM. Los compuestos 3, 5, 8, 9, 67-70, 74, 75, 80, 82, 83, 85, 93, 94, 101, 103, 106, 115, 119, 131, 134, 135, 139, 144, 145, 147, 151, 153, 154, 158, 162, 163, 164, 167, 170, 175 y 176 tienen una CI_{50} mayor que 1000 nM pero menor o igual que 3000 nM. Los compuestos 1, 4, 6, 10, 65, 77, 104, 117, 126, 133, 141, 146, 149, 152, 155, 159-160, 165, 171, y 173 no eran activos en las condiciones en las que se llevaron a cabo los ensayos.

Realizaciones 1: En una realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 0,5 μM o menor y es inactivo para mTOR (cuando se ensaya en una concentración 2,0 μM o mayor) o es selectivo para PI3K-alfa frente a mTOR en aproximadamente 5 veces o mayor, aproximadamente 7 veces o mayor, o aproximadamente 10 veces o mayor. En otra realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 0,35 μM o menor y es inactivo para mTOR (cuando se ensaya en una concentración 2,0 μM o mayor) o es selectivo para PI3K-alfa frente a mTOR en aproximadamente 5 veces o mayor, aproximadamente 7 veces o mayor, o aproximadamente 10 veces o mayor. En otra realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 0,25 μM o menor y es inactivo para mTOR (cuando se ensaya en una concentración 2,0 μM o mayor) o es selectivo para PI3K-alfa frente a mTOR en aproximadamente

5 veces o mayor, aproximadamente 7 veces o mayor, o aproximadamente 10 veces o mayor. En otra realización, los compuestos de la invención tienen una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 0,1 μM o menor y son inactivos para mTOR (cuando se ensayan en una concentración 2,0 μM o mayor) o son selectivos para PI3K-alfa frente a mTOR en aproximadamente 5 veces o mayor, aproximadamente 7 veces o mayor, o aproximadamente 10 veces o mayor. En otra realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 0,05 μM o menor y es selectivo para PI3K-alfa frente a mTOR en aproximadamente 5 veces o mayor, aproximadamente 7 veces o mayor, o aproximadamente 10 veces o mayor.

Realizaciones 2: En una realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 2,0 μM o menor y una actividad inhibidora de mTOR de aproximadamente 2,0 μM o menor y la selectividad para una de las dianas frente a la otra no es mayor de 3 veces. En otra realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 1,0 μM o menor y una actividad inhibidora de mTOR de aproximadamente 1,0 μM o menor y la selectividad para una de las dianas frente a la otra no mayor de 3 veces. En otra realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 0,5 μM o menor y una actividad inhibidora de mTOR de aproximadamente 0,5 μM o menor y la selectividad para una de las dianas frente a la otra no mayor de 3 veces. En otra realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 0,3 μM o menor y una actividad inhibidora de mTOR de aproximadamente 0,3 μM o menor y la selectividad para una de las dianas frente a la otra no mayor de 3 veces. En otra realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 0,2 μM o menor y una actividad inhibidora de mTOR de aproximadamente 0,2 μM o menor y la selectividad para una de las dianas frente a la otra no mayor de 2 veces. En otra realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 0,15 μM o menor y una actividad inhibidora de mTOR de aproximadamente 0,15 μM o menor y la selectividad para una de las dianas frente a la otra no mayor de 2 veces. En otra realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 0,2 μM o menor y una actividad inhibidora de mTOR de aproximadamente 0,1 μM o menor. En otra realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 0,05 μM o menor y una actividad inhibidora de mTOR de aproximadamente 0,05 μM o menor. En otra realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 0,02 μM o menor y una actividad inhibidora de mTOR de aproximadamente 0,02 μM o menor. En otra realización, la invención comprende un compuesto de la invención que tiene una actividad inhibidora de PI3K-alfa de aproximadamente 0,01 μM o menor y una actividad inhibidora de mTOR de aproximadamente 0,01 μM o menor.

Ejemplo biológico 5

Ensayo ELISA de pS6 (S240/244)

Se sembraron células MCF-7 (ATCC) con 24000 células por pocillo en placas de 96 pocillos (Corning, 3904) en DMEM (Cellgro) que contenía FBS al 10% (Cellgro), NEAA al 1% (Cellgro) y penicilina-estreptomicina al 1% (Cellgro). Las células se incubaron a 37°C, CO₂ al 5%, durante 48 h, y el medio de crecimiento se sustituyó por DMEM exento de suero o medio que contenía BSA al 0,4%. Se añadieron diluciones seriadas del compuesto de ensayo en DMSO al 0,3% (vehículo) a las células y se incubaron durante 3 h. Para fijar las células, se retiró el medio y se añadieron 100 μl /pocillo de formaldehído al 4% (Sigma Aldrich, F8775) en TBS (Tris 20 mM, NaCl 500 mM) a cada pocillo a t.a. durante 30 min. Las células se lavaron 4 veces con 200 μl de TBS que contenía Triton X-100 al 0,1% (Sigma, n° de catálogo T9284). Las placas se bloquearon con 100 μl de tampón de bloqueo Odyssey (Li-Cor Biosciences, 927-40000) durante 1 h a t.a. El anticuerpo anti-pS6 (S240/244) (Cell Signaling Technology, 2215) y el anticuerpo anti-S6-total (R&D systems, MAB5436) se diluyeron 1:400 en tampón de bloqueo Odyssey, y se añadieron 50 μl de la disolución de anticuerpo que contenía ambos anticuerpos a una placa para detectar pS6 y S6 total. Después de incubación durante la noche a 4°C, las placas se lavaron 4 veces con 200 μl de TBS que contenía Tween20 al 0,1% (Bio-Rad, n° de catálogo 170-6351) (TBST). El anticuerpo secundario de cabra anti-conejo y de cabra anti-ratón (Li-Cor Biosciences, n° de catálogo 926-32221 y 926-32210) conjugados con IRDye se diluyeron 1:400 en tampón de bloqueo Odyssey que contenía Tween20 al 0,1%. Se añadieron 50 μl de disolución de anticuerpo que contenía ambos anticuerpos a cada pocillo y se incubaron durante 1 h a t.a. Las placas se lavaron 3 veces con 200 μl de TBST y 2 veces con 200 μl de TBS. La fluorescencia se leyó en un lector de placa Odyssey. Los valores de CI50 se determinaron basándose en la relación de la señal de pS6 a S6 total para los pocillos tratados con compuesto, normalizados respecto a los pocillos de control tratados con DMSO.

En una realización, los compuestos de la invención ensayados en este ensayo en células MCF-7 tenían una actividad inhibidora de aproximadamente 1,0 μM o menor. En otra realización, los compuestos de la invención ensayados en este ensayo en células MCF-7 tenían una actividad inhibidora de aproximadamente 0,5 μM o menor. En otra realización, los compuestos de la invención ensayados en este ensayo en células MCF-7 tenían una actividad inhibidora de aproximadamente 0,25 μM o menor. En otra realización, los compuestos de la invención

ensayados en este ensayo en células MCF-7 tenían una actividad inhibidora de aproximadamente 0,2 μM o menor. En otra realización, los compuestos de la invención ensayados en este ensayo en células MCF-7 tenían una actividad inhibidora de aproximadamente 0,15 μM o menor.

Ejemplo biológico 6

5 Ensayo ELISA de pAKT (T308)

Se sembraron células MCF-7 (ATCC) con 24000 células por pocillo en placas de 96 pocillos (Corning, 3904) en DMEM (Cellgro) que contenía FBS al 10% (Cellgro), NEAA al 1% (Cellgro) y penicilina-estreptomicina al 1% (Cellgro). Las células se incubaron a 37°C, CO₂ al 5%, durante 48 h, y el medio de crecimiento se substituyó por DMEM exento de suero o medio que contenía BSA al 0,4%. Se añadieron diluciones seriadas del compuesto de ensayo en DMSO al 0,3% (vehículo) a las células y se incubaron durante 3 h. Al final del periodo de incubación, las células se estimularon durante 10 min por adición de L-IGF (Sigma, 1-1271) con una concentración final de 100 ng/ml. Después, se descartó el medio de las placas de células y se añadieron 110 μl /pocillo de tampón de lisis frío (véase la tabla a continuación). Las células se incubaron sobre hielo y después se pusieron en un agitador en una sala fría a 4°C durante 1 h. Se prepararon dos placas de captura (Thermo Scientific, Reacti-bind plate, 15042) para cada placa de células mediante recubrimiento previo con anticuerpo de captura de Akt de los dos pares de anticuerpos del ELISA de tipo sandwich usados (Cell Signaling Technology 7142 y 7144). Los anticuerpos de captura de Akt se diluyeron 1:100 en PBS y se añadieron 100 μl de anticuerpo de captura diluido por pocillo. Las placas de captura se incubaron a 4°C durante la noche. Antes de usar, las placas de captura se lavaron 3 veces en TBS que contenía Tween20 al 0,1% (Bio-Rad, 170-6351) (TBST) y se bloquearon con tampón de bloqueo (Thermo Scientific, Starting Block T20, 37543) durante 1 - 2 h a temperatura ambiente. Después de 1 h de la lisis celular, se transfirieron 85 μl de lisato celular/pocillo a la placa de captura para la detección de pAkt(T308). Se transfirieron 15 μl de lisato celular del mismo pocillo a la segunda placa de captura para la detección de Akt1 total. Después de incubación durante la noche a 4°C, las placas se lavaron 3 veces con 200 μl de TBST. Se añadieron anticuerpos primarios, diluidos 1:100 en tampón de bloqueo a las correspondientes placas de captura para la detección de pAkt(T308) (Cell Signaling Technology, 7144) y Akt1 total (Cell Signaling Technology, 7142) y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h. Las placas se lavaron 3 veces con 200 μl de TBST. El anticuerpo secundario de cabra anti-ratón (Cell Signaling Technology, 7076) conjugado con HRP se diluyó 1:1000 en tampón de bloqueo y se añadieron 100 μl a cada pocillo y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Después, las placas se lavaron 3 veces con 200 μl de TBST. Se añadieron a cada pocillo 100 μl de disolución de peroxidasa estable SuperSignal ELISA Femto (Thermo Scientific, 37075) a cada pocillo. Después de 1 min de incubación, se leyó la quimioluminiscencia en un contador Wallac Victor2 1420 multilabel. Los valores de CI50 se determinaron basándose en la relación de la señal de pAkt(T308) a Akt1 total para los pocillos tratados con compuesto, normalizados respecto a los pocillos de control tratados con DMSO.

	Disolución madre	Final	/10 ml
Agua			6 ml
Inhibidores de proteasa completa (Roche 1 836 170)			1 mini-comprimido
5x RIPA	5x	1x	2 ml
NaF	200 mM	1 mM	50 μl
B-glicerofosfato	100 mM	20 mM	1,8 ml
Inhibidor de fosfatasa I (Sigma P2850)	100 x	1x	100 μl
ortovanadato de Na	200 mM	1 mM	50 μl
EDTA, pH 8	500 mM	1 mM	20 μl

En una realización, los compuestos de la invención ensayados en este ensayo en células MCF-7 tenían una actividad inhibidora de aproximadamente 1,5 μM o menor. En otra realización, los compuestos de la invención ensayados en este ensayo en células MCF-7 tenían una actividad inhibidora de aproximadamente 1,0 μM o menor. En otra realización, los compuestos de la invención ensayados en este ensayo en células MCF-7 tenían una actividad inhibidora de aproximadamente 0,75 μM o menor. En otra realización, los compuestos de la invención ensayados en este ensayo en células MCF-7 tenían una actividad inhibidora de aproximadamente 0,5 μM o menor. En otra realización, los compuestos de la invención ensayados en este ensayo en células MCF-7 tenían una actividad inhibidora de aproximadamente 0,25 μM o menor. En otra realización, los compuestos de la invención ensayados en este ensayo en células MCF-7 tenían una actividad inhibidora de aproximadamente 0,2 μM o menor. En otra realización, los compuestos de la invención ensayados en este ensayo en células MCF-7 tenían una actividad inhibidora de aproximadamente 0,15 μM o menor.

Ejemplo biológico 7-13

Modelos farmacodinámicos de xenoinjerto de tumor

En los siguientes modelos se usaron ratones sin sistema inmune atímicos hembra y macho (NCR) de 5-8 semanas de edad que pesaban aproximadamente 20-25 g. Antes de iniciar un estudio, se dejó que los animales se aclimataran durante un mínimo de 48 h. Durante estos estudios, se proporciona a los animales alimento y agua a voluntad y se alojan en una habitación acondicionada a 21-24°C (70-75°F) y 60% de humedad relativa. Se mantiene un ciclo de 12 h de luz y 12 h de oscuridad con temporizadores automáticos. Se examina en todos los animales diariamente las muestras inducidas por compuesto o relacionadas con tumor.

Modelo de adenocarcinoma de mama MCF-7

Células de adenocarcinoma mamario humano MCF7 se cultivan in vitro en DMEM (Cellgro) complementado con suero bovino fetal al 10% (Cellgro), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales, a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂ humidificada. El día 0 las células se recogen por tripsinización, y se implantan por vía subcutánea en el costado trasero de ratones hembra sin sistema inmune, 5 x 10⁶ células en 100 µl de disolución hecha con 50% de disolución salina equilibrada de Hanks fría con 50% de Matrigel de factor de crecimiento reducido (Becton Dickinson). Se implanta un transpondedor en cada ratón para la identificación y seguimiento de datos, y se hace el seguimiento diario de los síntomas clínicos y la supervivencia de los animales.

Se establecen tumores en ratones sin sistema inmune atímicos hembra y se clasifican cuando el peso medio del tumor ha alcanzado 100-200 mg. Se administra un compuesto de la invención por vía oral como una disolución/suspensión fina en agua (con HCl 1 N en una relación molar 1:1) una vez al día o dos veces al día, con 10, 25, 50 y 100 mg/kg durante 14 días. Durante el periodo de dosificación de 14-19 días, se determinan los pesos tumorales dos veces por semana y los pesos corporales se registran diariamente.

Modelo de colon colo-205

Se cultivan células de carcinoma colorrectal humano colo-205 in vitro en DMEM (Mediatech) complementado con suero bovino fetal al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales, a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂ humidificada. El día 0 las células se recogen por tripsinización, y se implantan por vía intradérmica en el costado trasero de ratones hembra sin sistema inmune atímicos de 5-8 semanas, 3 x 10⁶ células (pase 10-15, viabilidad >95%) en 0,1 ml de disolución salina equilibrada de Hanks enfriada con hielo. Se implanta un transpondedor en cada ratón para la identificación, y se hace el seguimiento diario de los síntomas clínicos y la supervivencia de los animales.

Se establecen tumores en ratones sin sistema inmune atímicos hembra y se clasifican cuando el peso medio del tumor ha alcanzado 100-200 mg. Se administra un compuesto de la invención por vía oral como una disolución/suspensión fina en agua (con HCl 1 N en una relación molar 1:1) una vez al día o dos veces al día, con 10, 25, 50 y 100 mg/kg durante 14 días. Durante el periodo de dosificación de 14 días, se determinan los pesos tumorales dos veces por semana y los pesos corporales se registran diariamente.

Modelo de adenocarcinoma de próstata PC-3

Se cultivan células de carcinoma de próstata humano PC-3 in vitro en DMEM (Mediatech) complementado con suero bovino fetal al 20% (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales, a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂ humidificada. El día 0 las células se recogen por tripsinización, y se implantan por vía subcutánea en el costado trasero de ratones macho sin sistema inmune de 5-8 semanas, 3 x 10⁶ células (pase 10-14, viabilidad >95%) en 0,1 ml de disolución salina equilibrada de Hanks enfriada con hielo. Se implanta un transpondedor en cada ratón para la identificación, y se hace el seguimiento diario de los síntomas clínicos y la supervivencia de los animales.

Se establecen tumores en ratones sin sistema inmune atímicos macho y se clasifican cuando el peso medio del tumor ha alcanzado 100-200 mg. Se administra un compuesto de la invención por vía oral como una disolución/suspensión fina en agua (con HCl 1 N en una relación molar 1:1) una vez al día o dos veces al día, con 10, 25, 50 y 100 mg/kg durante 19 días. Durante el periodo de dosificación de 14-19 días, se determinan los pesos tumorales dos veces por semana y los pesos corporales se registran diariamente.

Modelo de glioblastoma humano U-87 MG

Se cultivan células de glioblastoma humano U-87 MG in vitro en DMEM (Mediatech) complementado con suero bovino fetal al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales, a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂ humidificada. El día 0 las células se recogen por tripsinización, y se implantan por vía intradérmica en el costado trasero de ratones hembra sin sistema inmune de 5-8 semanas, 2 x 10⁶ células (pase 5, viabilidad 96%) en 0,1 ml de disolución salina equilibrada de Hanks enfriada con hielo. Se implanta un transpondedor en cada ratón para la identificación, y se hace el seguimiento diario de los síntomas clínicos y la supervivencia de los animales. Se registran los pesos corporales diariamente.

Modelo de carcinoma pulmonar humano A549

Se cultivan células de carcinoma pulmonar humano A549 in vitro en DMEM (Mediatech) complementado con suero bovino fetal al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales, a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂ humidificada. El día 0 las células se recogen por tripsinización, y se implantan por vía intradérmica en el costado trasero de ratones hembra sin sistema inmune de 5-8 semanas, 10 x 10⁶ células (pase 12, viabilidad 99%) en 0,1 ml de disolución salina equilibrada de Hanks enfriada con hielo. Se implanta un transpondedor en cada ratón para la identificación, y se hace el seguimiento diario de los síntomas clínicos y la supervivencia de los animales. Se registran los pesos corporales diariamente.

Modelo de melanoma humano A2058

Se cultivan células de melanoma humano A2058 in vitro en DMEM (Mediatech) complementado con suero bovino fetal al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales, a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂ humidificada. El día 0 las células se recogen por tripsinización, y se implantan por vía intradérmica en el costado trasero de ratones hembra sin sistema inmune, atímicos, de 5-8 semanas, 3 x 10⁶ células (pase 3, viabilidad 95%) en 0,1 ml de disolución salina equilibrada de Hanks enfriada con hielo. Se implanta un transpondedor en cada ratón para la identificación, y se hace el seguimiento diario de los síntomas clínicos y la supervivencia de los animales. Se registran los pesos corporales diariamente.

Modelo de melanoma humano WM-266-4

Se cultivan células de melanoma humano WM-266-4 in vitro en DMEM (Mediatech) complementado con suero bovino fetal al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales, a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂ humidificada. El día 0 las células se recogen por tripsinización, y se implantan por vía intradérmica en el costado trasero de ratones hembra sin sistema inmune, atímicos, de 5-8 semanas, 3 x 10⁶ células (pase 5, viabilidad 99%) en 0,1 ml de disolución salina equilibrada de Hanks enfriada con hielo. Se implanta un transpondedor en cada ratón para la identificación, y se hace el seguimiento diario de los síntomas clínicos y la supervivencia de los animales. Se registran los pesos corporales diariamente.

El peso tumoral (PT) en los modelos anteriores se determina midiendo los diámetros perpendiculares con un calibre, usando la siguiente fórmula:

$$\text{peso tumoral (mg)} = [\text{volumen tumoral} = \text{longitud (mm)} \times \text{anchura}^2 (\text{mm}^2)]/2$$

Estos datos se registran y se representan gráficamente en una gráfica de recta de peso tumoral frente a días después del implante, y se presentan gráficamente como una indicación de las tasas de crecimiento tumoral. El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se determina con la siguiente fórmula:

$$\left[1 - \left(\frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right) \right] * 100$$

donde X₀ = PT medio de todos los tumores del grupo el día

X_f = PT del grupo tratado el día f

Y_f = PT del grupo de control con vehículo el día f

Si los tumores retroceden por debajo de sus tamaños iniciales, entonces el porcentaje de regresión tumoral se determina con la siguiente fórmula:

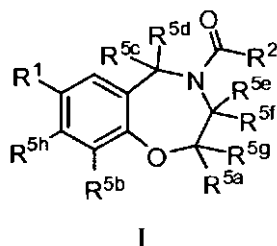
$$\left(\frac{X_0 - X_f}{X_0} \right) * 100$$

El tamaño tumoral se calcula individualmente para cada tumor para obtener un valor medio ± ETM para cada grupo experimental. La significación estadística se determina usando el contraste t de Student bilateral (significación definida como P<0,05).

La invención anterior se ha descrito con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo, con propósitos de claridad y entendimiento. La invención se ha descrito con referencia a diferentes realizaciones y técnicas específicas. Será evidente para el experto en la técnica que se pueden poner en práctica cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, debe entenderse que se pretende que la descripción anterior sea ilustrativa y no restrictiva. Por lo tanto, el alcance de la invención no debe determinarse con referencia a la descripción anterior, sino que en su lugar debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de los equivalentes a los que dichas reivindicaciones tienen derecho.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I(a)



o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y además opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^6 ; o

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ;

R^2 es $-NR^3R^4$;

R^3 es hidrógeno, alquilo o alcoxicarbonilalquilo; y R^4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o

R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET opcionalmente sustituido en cualquier átomo del anillo que pueda estar sustituido, con R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} ;

HET es

(a) un anillo saturado o parcialmente insaturado, pero no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y donde el resto de los átomos del anillo son carbono; o

(b) un anillo parcialmente insaturado, pero no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono, y cuyo anillo está condensado con un anillo benzo; o

(c) un anillo bicíclico condensado, con puente o espirocíclico, de 7 a 11 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono y donde cada anillo del anillo de 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no totalmente aromático; o

(d) un anillo bicíclico condensado, con puente o espirocíclico, de 7 a 11 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono, donde cada anillo del anillo bicíclico de 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no totalmente aromático, y donde el anillo bicíclico de 7 a 11 miembros está condensado con un anillo benzo;

R^{5a} y R^{5c} son independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{5h} es hidrógeno o halógeno;

R^{5b} es hidrógeno, amino o halógeno;

R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno;

cada R^6 , cuando R^6 está presente, es independientemente nitro; ciano; halógeno; alquilo; alqueno; alquino; halógeno; halogenoalquilo; $-OR^{8a}$, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8S(O)_2R^{8a}$, $-NR^8C(O)NR^8R^9$; carboxi, $-C(O)OR^9$; alquilcarbonilo; alquilo sustituido con 1 ó 2 $-C(O)NR^8R^{8a}$; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} ; o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^7 , cuando R^7 está presente, es independientemente oxo; nitro; ciano; alquilo; alqueno; alquino; halógeno; halogenoalquilo; hidroxialquilo; alcóxialquilo; $-OR^{8a}$, $-SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8S(O)_2R^{8a}$, $-NR^8C(O)NR^8R^9$; carboxi; $-C(O)OR^9$; alquilcarbonilo; $-S(O)_2NR^8R^9$; alquilo sustituido con 1 ó 2 $-NR^8R^{8a}$; alquilo sustituido con 1 ó 2 $-NR^8C(O)R^{8a}$; cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo o halogenoalquilo;

5 R^{8a} es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

10 R⁹ es alquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, halogenoalquilo o heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido;

15 R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno; halógeno; alquilo; halogenoalquilo; halogenoalqueno; hidroxialquilo; alquiltio; alquilsulfonilo; hidroxilo; alcoxi; halogenoalcoxi; ciano; alcoxycarbonilo; carboxi; amino; alquilamino; dialquilamino; -C(O)R¹²; -C(O)NR^{11a}R^{11b}; cicloalquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; fenilalquilo opcionalmente sustituido; feniloxi opcionalmente sustituido; feniloxialquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o dos de R¹⁰, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e} y R^{10f} cuando están unidos al mismo carbono forman oxo, imino o tiono;

R¹¹ hidrógeno, alquilo o alqueno;

20 R^{11a} hidrógeno, alquilo o alqueno;

R¹² es alquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R¹³ es alquilo o halogenoalquilo; y

25 cada R¹⁴, cuando R¹⁴ está presente, es independientemente amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, o fenilo opcionalmente sustituido.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde

R¹ es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R⁶; o

R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R⁷;

30 R² es -NR³R⁴;

R³ es hidrógeno, alquilo, o alcoxycarbonilalquilo; y R⁴ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o

R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET opcionalmente sustituido en cualquier átomo del anillo que pueda estar sustituido, con R¹⁰, R^{10a} y R^{10b};

35 HET es

(a) un anillo saturado o parcialmente insaturado, pero no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y donde el resto de los átomos del anillo son carbono; o

40 (b) un anillo parcialmente insaturado, pero no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono, y cuyo anillo está condensado con un anillo benzo; o

(c) un anillo bicíclico condensado, con puente o espirocíclico, de 7 a 11 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono y donde cada anillo del anillo de 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no totalmente aromático; o

45 (d) un anillo bicíclico condensado, con puente o espirocíclico, de 7 a 11 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo que son independientemente oxígeno, azufre o nitrógeno y el resto de los átomos del anillo son carbono y donde cada anillo del anillo bicíclico de 7 a 11 miembros es saturado o parcialmente insaturado pero no completamente aromático, y donde el anillo bicíclico de 7 a 11 miembros está condensado con

un anillo benzo;

R^{5a} , R^{5c} , R^{5h} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno;

cada R^6 , cuando R^6 está presente, es independientemente nitro, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$, o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} ;

- 5 cada R^7 , cuando está presente, es independientemente alquilo, cicloalquilo, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o $-NR^8C(O)R^9$;

R^8 es hidrógeno, alquilo o alquénilo;

R^{8a} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o fenilalquilo opcionalmente sustituido;

- 10 R^9 es alquilo o halogenoalquilo; y

R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquénilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcóxicarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o dos de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} cuando están unidos al mismo carbono forman oxo;

R^{11} hidrógeno, alquilo o alquénilo;

- 20 R^{11a} hidrógeno, alquilo o alquénilo;

R^{12} es alquilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{14} , cuando está presente, es halógeno, alquilo o alcóxicarbonilo.

3.- El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde

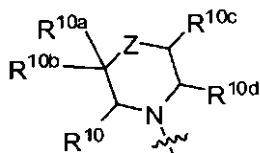
- 25 R^1 es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^6 ; o

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^7 ;

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 es hidrógeno, alquilo o alcóxicarbonilalquilo; y R^4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o

- 30 R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman indolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo o 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaft-9-ilo, donde cualquier átomo que pueda estar sustituido en el anillo está opcionalmente sustituido con R^{10} , R^{10a} y R^{10b} ; o

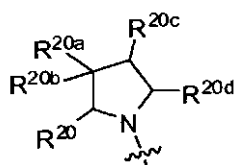
R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a)



(a);

donde Z es un enlace, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^Z)-$, $-C(R^{10e})(R^{10f})-$, o alquilenos C_{2-3} ; o

- 35 R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b):



(b);

donde

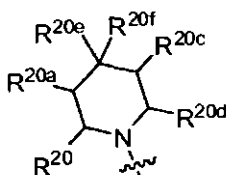
(a) R^{20} y R^{20c} o R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto con puente; o

5 (b) R^{20a} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado; o

(c) R^{20a} y R^{20b} junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto espirocíclico;

10 y el resto de R^{20} , R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} y R^{20d} son hidrógeno; y donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ; o

R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c):



(c)

donde

15 (a) R^{20} y R^{20d} o R^{20} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto con puente

(b) R^{20e} y R^{20f} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto espirocíclico,

(c) R^{20} y R^{20a} o R^{20a} y R^{20e} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado;

20 y el resto de R^{20} , R^{20a} , R^{20c} , R^{20d} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10} , R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente; y donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ;

cada R^6 , cuando R^6 está presente, es independientemente nitro, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$, o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} ;

25 cada R^7 , cuando está presente, es independientemente alquilo, cicloalquilo, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(O)OR^9$ o $-NR^8C(O)R^9$;

R^8 es hidrógeno, alquilo o alquénilo;

R^{8a} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o fenilalquilo opcionalmente sustituido;

R^9 es alquilo o halogenoalquilo; y

30 R^z es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquénilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, alcocarbonilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} , cada R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} son independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalqueno, hidroalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ciano, alcóxicarbonilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, feniloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o dos de R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} cuando están unidos al mismo carbono forman oxo;

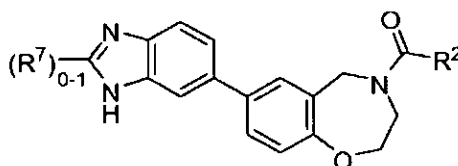
R^{11} es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino;

R^{11a} es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino;

R^{12} es alquilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

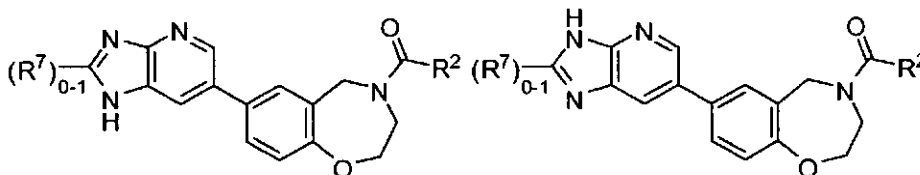
cada R^{14} , cuando está presente, es halógeno, alquilo o alcóxicarbonilo.

4.- El compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto es según la fórmula I(b)



I(b).

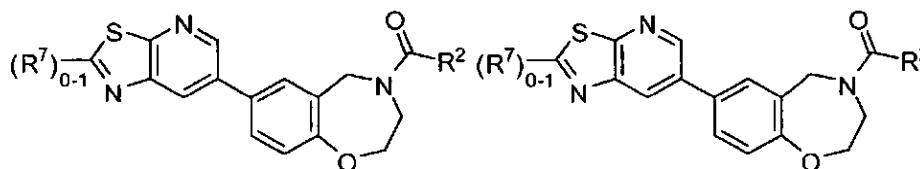
5.- El compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto es según la fórmula I(c1) o I(c2)



I(c1)

I(c2).

6.- El compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto es según la fórmula I(d1) o I(d2)



I(d1)

I(d2).

7.- El compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde R^1 es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^7 .

8.- El compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde R^1 es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^7 .

9.- El compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y

adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde R^1 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^7 .

10.- El compuesto según la reivindicación 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde R^7 , cuando está presente es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-NR^8R^{8a}$ o $-NR^8C(O)OR^9$.

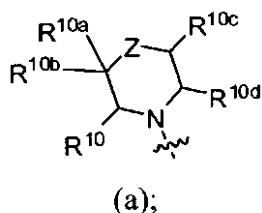
11.- El compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde R^1 es fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^6 .

12.- El compuesto de la reivindicación 11, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde R^1 es fenilo sustituido con un grupo R^6 que es $-OR^{8a}$, $-NR^8R^{8a}$, $-C(O)NR^8R^{8a}$, o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{14} .

13.- El compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 es hidrógeno, alquilo o alcóxicarbonilalquilo; y R^4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

14.- El compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde R^2 es indolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaft-9-ilo, donde cualquier átomo que pueda estar sustituido en HET está opcionalmente sustituido con R^{10} , R^{10a} y R^{10b} .

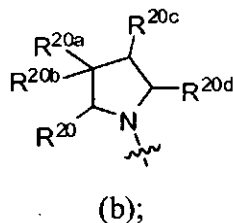
15.- El compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (a):



25 donde Z es un enlace, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^Z)-$, $-C(R^{10e})(R^{10f})-$, o alquileno C_{2-3} ;

R^Z es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalqueno, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{11a}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

16.- El compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (b):



35 donde

(a) R^{20} y R^{20c} o R^{20} y R^{20d} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto con puente; o

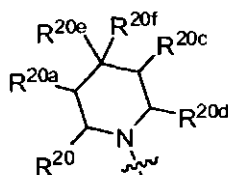
(b) R^{20a} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET

es un resto bicíclico condensado; o

(c) R^{20a} y R^{20b} junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto espirocíclico;

- 5 donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ; y el resto de R^{20} , R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} y R^{20d} son hidrógeno.

17.- El compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (c):



(c)

- 10 donde

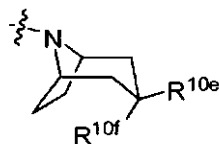
(a) R^{20} y R^{20d} o R^{20} y R^{20c} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto con puente

(b) R^{20e} y R^{20f} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto espirocíclico,

- 15 (c) R^{20} y R^{20a} o R^{20a} y R^{20e} junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo tal que HET es un resto bicíclico condensado;

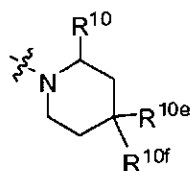
donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} y R^{10a} ; y el resto de R^{20} , R^{20a} , R^{20c} , R^{20d} , R^{20e} y R^{20f} son R^{10} , R^{10a} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} y R^{10f} , respectivamente.

- 20 18.- El compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (g):



(g).

- 25 19.- El compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12, o un solo estereoisómero o mezcla de sus isómeros y adicionalmente opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde R^2 es $-NR^3R^4$ donde R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman HET según la fórmula (h):



(h).

- 20.- Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de

6-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}piridazin-3-amina	
(6-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	de metilo

5-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}pirimidin-2-amina
5-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}pirazin-2-amina
<i>N</i> -(5-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1,3-tiazol-2-il)acetamida
5-{4-[(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}pirazin-2-amina
7-{4-[(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-4-{[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-{[4-(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-7-(1,3-tiazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
3-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}- <i>N</i> -(fenilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-amina
3-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -pirazol-5-amina
[6-(4-{[2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
[6-(4-{[2-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
[6-(4-{[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
[6-(4-{[2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
[6-(4-{[4-(fluorometil)-4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
[6-(4-{[2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(±)-[5-(4-{[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
{6-[4-({4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
[6-(4-{[4-(difluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
[6-(4-{[3-(endo)-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(6-{4-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
[6-(4-{[4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
1-{[7-(2-amino-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-4-metilpiperidin-4-ol
(6-{4-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(6-{4-[(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
6-(4-{[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina
1-{[7-(2-amino-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-2-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-ona
1-{[7-(2-amino-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona
<i>N</i> -etil-6-{4-[(4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina
1-{[7-[2-(etilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona
2-(3-fluorofenil)-1-{[7-[2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-ona
1-{[7-[2-[(2-fluoroetil)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona
6-(4-{[4-(1,1-difluoroetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}- <i>N</i> -etil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina
[6-(4-{[4-(1,1-difluoroetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il)carbamato de metilo
[6-(4-{[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il)carbamato de metilo
[6-(4-{[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il)carbamato de metilo
[6-(4-{[2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il)carbamato de metilo
[6-(4-{[4-(fluorometil)-4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il)carbamato de metilo
[6-(4-{[2-(3,4-difluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il)carbamato de metilo

6-{4-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il}carbamato de metilo
6-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il}carbamato de metilo
6-{4-[(4-(1,1-difluoroetil)piperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-amina
6-{4-[(4-(difluorometil)piperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-amina
6-{4-[(4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-amina
6-{4-[(4-(fluorometil)piperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-amina
1-{[7-(2-amino-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidina-4-carbonitrilo
1-{[7-(2-amino-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidina-4-carboxamida
1-{[7-(2-amino-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}-2-(3-fluorofenil)piperidin-4-ona
8-{[7-(2-amino-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ol
<i>N</i> -[5-{4-[(4-(fluorometil)piperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]acetamida
2-(3-fluorofenil)-1-{[7-(2-metil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidin-4-ona
2-(3-fluorofenil)-1-{[7-(3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidin-4-ona
2-(3,4-difluorofenil)-1-{[7-{4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidin-4-ona
2-(4-fluorofenil)-1-{[7-{4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidin-4-ona
2-(3-fluorofenil)-1-{[7-{4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidin-4-ona
(2 <i>R</i>)-2-(4-fluorofenil)-1-{[7-{4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidin-4-ona
(2 <i>S</i>)-2-(4-fluorofenil)-1-{[7-{4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidin-4-ona
4-{[4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-7-[4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
8-{[7-{4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ol
7-[4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-4-{[4-(metilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
1-{[7-{4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidina-4-carbonitrilo
4-{[4-(difluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-7-[4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
1-{[7-{6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidina-4-carbonitrilo
<i>N</i> -(2,2-difluoroetil)-4-{4-{[2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il}benzamida
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-{[(2 <i>S</i>)-2-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-{[(2 <i>R</i>)-2-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-{[4,4-difluoropiperidin-1-il]carbonil}-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
1-{[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidin-4-ol
4-{[4-{[4-(clorofenil)metil]piperidin-1-il]carbonil}-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-{[4-{[4-(clorofenil)oxil]piperidin-1-il]carbonil}-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
1-{[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}-4,4'-bipiperidina
4-{[3-etilpiperidin-1-il]carbonil}-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-{[2-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil}-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
(3 <i>S</i>)-1-{[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidina-3-carboxilato de etilo
1-{[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidina-2-carboxilato de etilo
4-{[5-etil-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
8-{[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-(endo)-amina
(3 <i>R</i>)-1-{[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
4-metil-1-{[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}piperidin-4-ol
(±)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-{[4 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i>]-octahidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilcarbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-{[2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil}-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
(3 <i>S</i>)-1-{[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
4-{[4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il]carbonil}-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-{hexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-ilcarbonil}-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-(3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-ilcarbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-(piperidin-1-ilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-{[3-metilpiperidin-1-il]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

4-(azepan-1-ilcarbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-4-[(3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-5-metilhexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
(±)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-4-[(3 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i>)-5-metil-3,3 <i>a</i> ,4,6 <i>a</i> -tetrahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
<i>N</i> -metil-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
<i>N</i> -metil-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -(2-feniletil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(2-(fenilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(2-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(2-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(3-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(2-metilpirrolidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(3-(fenilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(1-oxidotiomorfolin-4-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -(1-metiletil)- <i>N</i> -(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(2-(fenilmetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-(metiloxi)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(3-(fenilmetil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-3-ol
<i>N</i> -metil-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(5-fenilhexahidropirrol[3,4- <i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-2-fenilpiperidin-4-ona
(8-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-(endo)-il)metanol
4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilcarbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[[2-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[(2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[[2-(3-cloro-5-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[[2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[[2-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
2-(3,4-difluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(2-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
2-(3,4-difluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-ona
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-4-[(2-fenilazepan-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[[2-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[[2-(3-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
2-(3-fluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-ona
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[[2-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(2-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[[2-(3-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[[2-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[[2-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
<i>N,N</i> -dimetil-4-(1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-2-il)anilina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
(±)-(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metil-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-2-fenilpiperidin-4-ol
(±)-(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-metil-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-2-fenilpiperidin-4-ol
4-metil-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidina-4-carboxamida

(±)-(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-(4-fluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-ol
4-[[4-(difluorometiliden)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[[4,4-difluoro-2-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
2-(1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-il)propan-2-ol
(±)-(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-ol
1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol
4-(4-fluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidin-4-ol
9-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftaleno
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[(2,4-difenilpiperazin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
1-metil-4-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperazin-2-ona
(±)-4-[[2(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-(3,4-difluorofenil)-4-(fluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
(±)-(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperidina-4-carbonitrilo
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -[(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-tríciclo[3,3,1,1~3,7~]dec-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
<i>N</i> -[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]- <i>N</i> -(fenilmetil)glicinato de etilo
4-[(4-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]piperazin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
<i>N</i> -metil-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -[(3-metilfenil)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(2-[(4-metilfenil)oxi]metil]morfolin-4-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-etil-9-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-ona
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-(octahidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2 <i>H</i>)-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[(4-(furan-2-ilcarbonil)piperazin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-[3-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[(4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -(4-pentilfenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
4-[(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-(azocan-1-ilcarbonil)-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
1-[4-(4-[[7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]piperazin-1-il)fenil]etanona
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-(fenilmetil)piperidin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
<i>N</i> -butil-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-4-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
4-[(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)carbonil]-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina
<i>N</i> -etil-7-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)- <i>N</i> -(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina-4(5 <i>H</i>)-carboxamida
8-[[7-(1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-8-azabíciclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ol
8-[[7-[2-(etilamino)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-8-azabíciclo[3.2.1]octan-3-(endo)-ol
8-[[7-[6-amino-5-[(3-aminoazetidín-1-il)sulfonil]piridin-3-il]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5 <i>H</i>)-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-8-azabíciclo[3,2,1]octan-3-ol

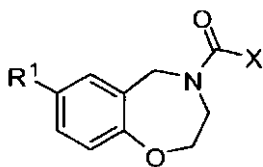
N-[2-cloro-5-(4-[[3-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)piridin-3-il]metanosulfonamida

opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

21.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

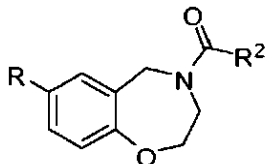
22.- Un método para hacer un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20, cuyo método comprende

(a) hacer reaccionar el siguiente compuesto, o una de sus sales:



donde X es halógeno y R¹ es como se define en cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20, con un compuesto intermedio de fórmula R²H donde R² es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20, para dar un compuesto de la invención de fórmula I; y opcionalmente separar isómeros individuales; y opcionalmente modificar cualquiera de los grupos R¹ y R²; y opcionalmente formar una de sus sales farmacéuticamente aceptable; o

(b) hacer reaccionar el siguiente compuesto o una de sus sales:



donde R es halógeno o -B(OR')₂ (donde ambos R' son hidrógeno o los dos R' juntos forman un éster borónico), y R² es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20; con un compuesto intermedio de fórmula R¹Y donde Y es halógeno cuando R es -B(OR')₂ e Y es -B(OR')₂ cuando R es halógeno, y R² es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20, para dar un compuesto de la invención de fórmula I; y opcionalmente separar isómeros individuales; y opcionalmente modificar cualquiera de los grupos R¹ y R²; y opcionalmente formar una sal, hidrato, solvato farmacéuticamente aceptable o sus combinaciones.

23.- Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20, opcionalmente como una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para usar en medicina.

24.- Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20, para usar en el tratamiento del cáncer.

25.- El compuesto de la reivindicación 24, en el que el cáncer es cáncer de mama, linfoma de células del manto, carcinoma de células renales, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma anaplásico de células grandes transformadas por NPM/ALK, linfoma difuso de células B grandes, rhabdomyosarcoma, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de cuello de útero, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, carcinoma pulmonar de células pequeñas, adenocarcinoma, cáncer de colon, cáncer rectal, carcinoma gástrico, carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer pancreático, carcinoma de próstata, carcinoma de tiroides, linfoma anaplásico de células grandes, hemangioma, glioblastoma o cáncer de cabeza y cuello.