

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 409**

51 Int. Cl.:

**C07D 267/10** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/553** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2011 E 11720065 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2566855**

54 Título: **Compuestos 2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina o 2,3,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-ilamina**

30 Prioridad:

**07.05.2010 EP 10162340**

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

**30.07.2014**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)**

**Grenzacherstrasse, 124**

**4070 Basel, CH y**

**SIENA BIOTECH S.P.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BANNER, DAVID;**

**GUBA, WOLFGANG;**

**HILPERT, HANS;**

**HUMM, ROLAND;**

**MAUSER, HARALD;**

**MAYWEG, ALEXANDER, V.;**

**NARQUIZIAN, ROBERT;**

**POWER, EOIN;**

**ROGERS-EVANS, MARK;**

**ROMBACH, DIDIER;**

**WOLTERING, THOMAS y**

**WOSTL, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 481 409 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

Compuestos 2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina o 2,3,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-ilamina

## 5 Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central y la principal causa de una demencia progresiva en la población anciana. Sus síntomas clínicos son deterioro de la memoria, cognición, orientación local y temporal, juicio y razonamiento, y también trastornos emocionales severos. Actualmente no hay tratamientos disponibles que puedan prevenir la enfermedad o su progresión o revertir de forma estable sus síntomas clínicos. La EA se ha convertido en un problema de salud importante en todas las sociedades con esperanza de vida elevada y también una importante carga económica para los sistemas de salud.

La EA se caracteriza por dos principales patologías en el sistema nervioso central (SNC), la aparición de placas amiloides y ovillos neurofibrilares (Hardy et al, The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, Science. 19 de Julio 2002; 297 (5580):353-6, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, Annu Rev Cell Biol 1994; 10:373-403). Ambas patologías también se observan con frecuencia en los pacientes con síndrome de Down (trisomía 21), que también desarrollan síntomas similares a la EA en los inicios de la vida. Los ovillos neurofibrilares son agregados intracelulares de la proteína tau asociada a los microtúbulos (MAPT). Las placas amiloides se producen en el espacio extracelular; sus componentes principales son los péptidos A $\beta$ . Estos últimos son un grupo de fragmentos proteolíticos derivados de la proteína precursora  $\beta$ -amiloide (APP) por una serie de pasos de escisión proteolítica. Varias formas de APP se han identificado, de las cuales las más abundantes son las proteínas de 695, 751 y 770 aminoácidos de longitud. Todas ellas derivan de un solo gen a través de corte y empalme diferencial. Los péptidos A $\beta$  derivan del mismo dominio de la APP pero difieren en sus extremos N y C terminales, las especies principales son de 40 y 42 aminoácidos de longitud. Hay varias líneas de evidencia que sugieren fuertemente que los agregados de péptidos A $\beta$  son moléculas esenciales en la patogénesis de la EA: 1) las placas amiloides formadas de péptidos A $\beta$  son siempre parte de la patología de la EA; 2) los péptidos A $\beta$  son tóxicos para las neuronas; 3) en la enfermedad de Alzheimer familiar (EAF) las mutaciones en los genes de la enfermedad APP, PSN1, PSN2 conducen a mayores niveles de péptidos A $\beta$  y amiloidosis cerebral temprana; 4) los ratones transgénicos que expresan dichos genes EAF desarrollan una patología que tiene muchas semejanzas con la enfermedad humana. Los péptidos A $\beta$  se producen a partir de APP a través de la acción secuencial de 2 enzimas proteolíticas denominadas  $\beta$ -y  $\gamma$ -secretasa. La  $\beta$ -secretasa escinde primero en el dominio extracelular de APP aproximadamente 28 aminoácidos fuera del dominio de transmembrana (TM) para producir un fragmento C-terminal de APP que contiene el dominio citoplasmático (CTF $\beta$ ) y TM. CTF $\beta$  es el sustrato para la  $\gamma$ -secretasa que escinde en varias posiciones adyacentes dentro del dominio TM para producir los péptidos A $\beta$  y el fragmento citoplásmico. La  $\gamma$ -secretasa es un complejo de al menos cuatro proteínas diferentes, su subunidad catalítica muy probablemente sea una proteína presenilina (PSEN1, PSEN2). La  $\beta$ -secretasa (BACE1, Asp2; BACE contiene un sitio  $\beta$  de enzima de escisión de APP) es una proteasa de aspartilo que está anclada en la membrana por un dominio transmembrana (Vassar et al, Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, Science. 22 de octubre 1999, 286 (5440): 735). Se expresa en muchos tejidos del organismo humano, pero su nivel es especialmente alto en el SNC. La ablación genética del gen BACE1 en ratones ha demostrado claramente que su actividad es esencial para el procesamiento de APP que conduce a la generación de péptidos A $\beta$ , en ausencia de BACE1 no se producen péptidos A $\beta$  (Luo et al., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amiloide generation, Nat Neurosci. Mar 2001; 4 (3):231-2, Roberds et al, BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, Hum Mol Genet. 01 de junio 2001; 10 (12):1317-24). Los ratones que han sido modificados genéticamente para expresar el gen APP humano que forma extensas placas de amiloide y enfermedad de Alzheimer como patologías durante el envejecimiento no lo hacen cuando la actividad  $\beta$ -secretasa se reduce mediante ablación genética de uno de los alelos BACE1 (McConlogue et al., Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. J Biol Chem. 7 Sep 2007; 282 (36): 26326). De este modo, se presume que los inhibidores de la actividad de BACE1 pueden ser agentes útiles para la intervención terapéutica en la EA.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores selectivos de BACE1 con propiedades farmacológicas y terapéuticas mejoradas en comparación con los compuestos ya conocidos en la materia. Tales compuestos son útiles como sustancias terapéuticamente activas, en particular en la prevención o el control de la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, la formación, o la formación y deposición, de placas de  $\beta$ -amiloide en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro) está inhibida por tales compuestos bloqueando la producción de A $\beta$  de APP o un fragmento de APP.

La diabetes Tipo 2 (DT2) está provocada por la resistencia a la insulina y la secreción de insulina inadecuada de células  $\beta$  pancreáticas que provocan el mal control de la glucosa en sangre y la hiperglucemia (M Prentki y CJ Nolan, "Islet beta-cell failure in diabetes de tipo 2" J. Clin. Investig. 2006, 116 (7), 1802-1812). Los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de enfermedad macrovascular y microvascular y un rango de complicaciones

relacionadas, incluyendo la nefropatía diabética, enfermedad cardiovascular y la retinopatía. En el año 2000, se estima que 171 millones de personas tenían la enfermedad con la expectativa de que esta cifra se duplicará para el año 2030 (S Wild, G Roglic, A Green, R. Sicree & H King, "Global prevalence of diabetes", *Diabetes Care* 2004, 27 (5), 1047-1053), haciendo que la enfermedad sea un problema importante de salud. El aumento de la prevalencia de la diabetes tipo 2 está asociado con un aumento del estilo de vida más sedentario y con la ingesta de alimentos de alto contenido calórico en la población mundial (P Zimmet, KGMM Alberti & J Shaw, "Global and societal implications of the diabetes epidemic" *Nature* 2001, 414, 782-787).

El fallo de las células  $\beta$  y la consiguiente disminución dramática en la secreción de insulina y la hiperglucemia marca el inicio de la diabetes tipo 2. La mayoría de los tratamientos actuales no previenen la pérdida de masa de células  $\beta$  que caracterizan la aparición de la DM2. Sin embargo, los investigaciones recientes con análogos de GLP-1, gastrina otros agentes muestran que la preservación y la proliferación de células  $\beta$  es posible para lograr, una mejora de la tolerancia a la glucosa y la progresión más lenta del inicio de la DM2 (LL Baggio & DJ Drucker, "Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes", *Annu. Rev. Med.* 2006, 57, 265-281).

Tmem27 ha sido identificado como una proteína que promueve la proliferación de las células beta (P Akpinar, S Kuwajima, J Krützfeldt, M Stoffel, "Tmem27: A cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic  $\beta$  cell proliferation", *Cell Metab.* 2005, 2, 385-397) y la secreción de insulina (K Fukui, Q Yang, Y Cao, N Takahashi et al., "The HNF-1 target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation", *Cell Metab.* 2005, 2, 373-384). Tmem27 es una glicoproteína de membrana de 42 kDa que se expresa constitutivamente de la superficie de las células  $\beta$ , dando como resultado una degradación de la longitud completa de la Tmem27 celular. La sobreexpresión de Tmem27 en ratones transgénicos aumenta la masa de células  $\beta$  y mejora la tolerancia a la glucosa en un modelo de obesidad inducida por la dieta OID de la diabetes. Además, el siRNA knockout de Tmem27 en un ensayo de proliferación de las células  $\beta$  de roedores (por ejemplo, utilizando células INS1e) reduce la tasa de proliferación, lo que indica un papel para Tmem27 en el control de la masa de células  $\beta$ .

En el mismo ensayo de proliferación, los inhibidores de BACE2 también aumentan la proliferación. Sin embargo, la inhibición de BACE2 combinada con el siRNA de Tmem27 resulta en bajas tasas de proliferación. Por lo tanto, se concluye que BACE2 es la proteasa responsable de la degradación de Tmem27. Además, in vitro, BACE2 escinde un péptido basado en la secuencia de Tmem27. La proteasa BACE1 estrechamente relacionada no escinde este péptido y la inhibición selectiva de BACE1 sola no aumenta la proliferación de células  $\beta$ .

El homólogo cercano BACE2 es una aspartilo proteasa unida a membrana y está colocalizada con Tmem27 en células  $\beta$  pancreáticas humanas (G Finzi, F Franzi, C Placidi, F Acquati et al., "BACE2 is stored in secretory granules of mouse and rat pancreatic beta cells", *Ultrastruct Pathol.* 2008, 32 (6), 246-251). Es también conocido por ser capaz de degradar el APP (I Hussain, D Powell, D Howlett, G Chapman et al., "ASP1 (BACE2) cleaves the amyloid precursor protein at the  $\beta$ -secretase site" *Mol Cell Neurosci.* 2000, 16, 609-619), IL-1 R<sup>2</sup> (P Kuhn, E Marjaux, A Imhof, B De Strooper et al., "Regulated intramembrane proteolysis of the interleukin-1 receptor II by alpha-, beta-, and gamma-secretase" *J. Biol. Chem.* 2007, 282 (16), 11982 a 11995) y ACE2. La capacidad para degradar ACE2 indica un posible papel de BACE2 en el control de la hipertensión.

La inhibición de BACE2 por lo tanto, se propone como un tratamiento para la diabetes tipo 2 con el potencial para preservar y restaurar la masa de células  $\beta$  y estimular la secreción de insulina en pacientes diabéticos y pre-diabéticos. Por lo tanto, es un objeto de la presente Invención proporcionar inhibidores selectivos de BACE2 con propiedades farmacológicas y terapéuticas mejoradas en comparación con los compuestos ya conocidos en la materia. Tales compuestos son útiles como sustancias terapéuticamente activas, particularmente en el tratamiento y / o prevención de enfermedades que están asociadas con la inhibición de BACE2 como la diabetes tipo 2.

Además, la formación, o formación y deposición, de péptidos  $\beta$ -amiloide en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro) es inhibida por los presentes compuestos, es decir, la inhibición de la producción de A $\beta$ -a partir de APP o un fragmento de APP.

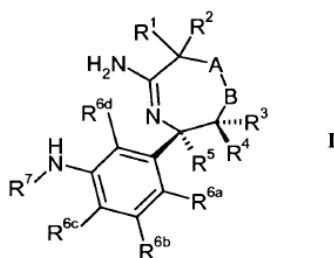
Los inhibidores de BACE1 y / o BACE2 pueden además utilizarse para tratar las siguientes enfermedades: MCI (miositis por cuerpos de inclusión) (Vattemi G. et al, *Lancet.* 8 de diciembre 2001; 358 (9297):1962-4), Síndrome de Down (Barbiero L. et al, *Exp. Neurol.* Ago 2003; 182 (2):335-45), enfermedad de Wilson (Sugimoto I. et al, *J. Biol. Chem.* 30 Nov 2007; 282 (48):34896-903), enfermedad de Whipple (Desnues B. et al, *Clin Vaccine Immunol* Feb 2006; 13 (2):170-8), ataxia espinocerebelosa 1 y ataxia espinocerebelosa 7 (Gatchel JR et al, *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 29 de enero 2008, 105 (4):1291-6), dermatomiositis (Greenberg SA et al, *Ann Neurol.* May 2005; 57 (5): 664-78 y Greenberg S.A. et al, *Neurol.* Mayo 2005; 57 (5): 664-78), sarcoma de Kaposi (Lagos D. et al, *Blood*, 15 Feb 2007; 109 (4): 1550-8), glioblastoma multiforme (E-MEXP-2576, <http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArrayDesign&aAccession=A-MEXP-258>), artritis reumatoide (Ungetuem U. et al, *GSE2053*), esclerosis lateral amiotrófica (Koistinen H. et al., *Muscle Nerve.* octubre 2006; 34 (4): 444-50 y Li Q.X. et al, *Aging Cell.* Abril 2006; 5 (2):153-65), enfermedad de Huntington (Kim Y.J. et al, *Neurobiol Dis.* mayo 2006; 22 (2): 346-56. Epub 19 de enero 2006 y Hodges A. et al, *Hum Mol Genet* 15 Mar 2006; 15 (6) :965-77. Epub 8 de febrero 2006), mieloma múltiple (Kihara Y. et al, *Proc Natl Acad Sci USA.* 22 Dic 2009; 106 (51):21807-12), melanoma

5 maligno (Talantov D. et al, Clin Cancer Res. 15 Oct 2005; 11 (20) :7234-42), síndrome de Sjogren (Basset C. et al, Scand J Immunol. Mar 2000; 51 (3):307-11), lupus eritematoso sistémico (Grewal P.K. et al, Mol Cell Biol. julio 2006; 26 (13):4970-81), miofascitis macrófaga, artritis idiopática juvenil, artritis granulomatosa, cáncer de mama (Hedlund M. et al, Cancer Res. 15 Ene 2008;68 (2): 388-94 y Kondoh K. et al, Breast Cancer Res Treat. Mar 2003; 78 (1) :37-44), enfermedades gastrointestinales (Hoffmeister A. et al, JOP. 4 Sep 2009; 10 (5):501-6), enfermedades autoinmunes / inflamatorias (Woodard-Grice A.V. et al, J Biol Chem. 26 Sep 2008; 283 (39) :26364-73 Epub 2008 Jul 23), artritis reumatoide (Toegel S. y col, Osteoarthritis Cartilage. Feb 2010; 18 (2):240-8. Epub 22 Sep 2009), reacciones inflamatorias (Lichtenthaler S.F. et al, J Biol Chem. 5 de diciembre 2003; 278 (49):48713-9 Epub 24 de septiembre 2003), trombosis arterial (Merten M. et al, Z Kardiol, Nov 2004; 93 (11):855-63), enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (Maugeri N. et al., Srp Arh Celok Lek. Ene 2010; 138 Supl 1:50-2) y enfermedad de Graves (Kiljanski J. et al, Thyroid. Jul 2005; 15 (7): 645-52).

#### Campo de la Invención

15 La presente invención está relacionada con compuestos 2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina y 2,3,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-ilamina que poseen propiedades inhibitoras de BACE1 y/o BACE2, su fabricación, composiciones farmacéuticas que las contienen y su utilización como sustancias terapéuticamente activas.

20 En particular, la presente invención está relacionada con compuestos de fórmula



en la que A, B y R<sup>1</sup> a R<sup>7</sup> son como se describe más abajo, o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Los compuestos de la invención poseen actividad inhibitora de Asp2 ( $\beta$ -secretasa, BACE1 o Memapsina-2) y pueden por lo tanto utilizarse en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos que se caracterizan por niveles elevados de  $\beta$ -amiloide y/o oligómeros de  $\beta$ -amiloide y/o placas de  $\beta$ -amiloide y otros depósitos, en particular la enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos de fórmula I poseen actividad inhibitora de BACE2 y pueden por lo tanto utilizarse en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos como la diabetes de tipo 2 y otros trastornos metabólicos.

#### Descripción detallada de la invención

35 Objetos de la presente invención son por lo tanto nuevos compuestos de fórmula I que poseen propiedades inhibitoras de BACE1 y/o BACE2, su fabricación, medicamentos que comprenden los compuestos de la presente invención, la producción de dichos medicamentos así como el uso de los compuestos de fórmula I en el tratamiento o prevención de enfermedades como la enfermedad de Alzheimer y diabetes de tipo 2.

40 A no ser que se indique de otra manera, las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diferentes términos utilizados para describir la invención.

El término "halógeno" se refiere a fluor, cloro, bromo y yodo, siendo fluor, cloro y bromo de particular interés. Más en particular, halógeno se refiere a fluor y cloro.

45 El término "alquilo inferior" o "alquilo C<sub>1-7</sub>", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, en particular un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y más en particular un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-7</sub> de cadena recta o ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos y los heptilos isoméricos, en particular metilo y etilo.

50 El término "alcoxi inferior" o "alcoxi C<sub>1-7</sub>" se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" posee el significado dado anteriormente. Ejemplos de grupos alcoxi inferior son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y terc-butoxi, preferiblemente metoxi y etoxi.

55 El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" denota un grupo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En particular, cicloalquilo significa ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

El término "halógeno-alquilo inferior" o "halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub>" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está sustituido por un átomo de halógeno, en particular fluor o cloro, más en particular fluor. Entre los grupos halógeno-alquilo inferior están trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, fluorometilo y clorometilo, siendo de interés particular trifluorometilo o difluorometilo.

El término "halógeno-alcoxi inferior" o "halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub>" se refiere a grupos alcoxi inferior como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior está sustituido por un átomo de halógeno, en particular fluor o cloro, más en particular fluor. Entre los grupos alcoxi inferior halogenados están trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, difluorometoxi, fluormetoxi y clorometoxi, siendo de interés particular trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

El término "hidroxialquilo inferior" o "hidroxi-alquilo-C<sub>1-7</sub>" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está sustituido por un grupo hidroxilo. Entre los grupos hidroxialquilo inferior grupos están hidroximetilo o hidroxietilo.

El término "alcoxi-C<sub>1-7</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>" o "alcoxi inferior-alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está sustituido por un grupo alcoxi inferior. Entre los grupos alcoxi inferior-alquilo inferior están metoximetilo o metoxi-etilo.

El término "oxo" significa el grupo "=O" unido a un átomo del anillo.

El término "ciano", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a N≡C-(NC-).

El término "hidroxi", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a -OH.

El término "arilo" se refiere a un sistema en anillo aromático monocíclico o multicíclico que posee de 6 a 14 átomos de carbono, en particular de 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos arilo son fenilo y naftilo. En particular, arilo significa fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, y que puede además comprender uno o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, como piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazinilo, 5-oxo-4,5-dihidropirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y tiazolilo. El término "heteroarilo" se refiere además a grupos bicíclicos aromáticos o parcialmente insaturados que comprenden dos anillos de de 5 o 6 miembros, en que uno o ambos anillos pueden contener uno, dos o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, como quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, quinoxalinilo, benzo[b]tienilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo y 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo. En particular, los grupos heteroarilo son tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazinilo, 5-oxo-4,5-dihidropirazinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzo[b]tienilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, quinolinilo y isoquinolinilo, más en particular oxazolilo, pirazolilo, piridilo y pirimidinilo y más en particular piridilo.

El término "agente de acoplamiento" se refiere a un agente seleccionado entre el grupo que consiste en carbodiimidas o sales de uronio, como por ejemplo N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDCI), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (TBTU) y hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU).

El término "bajo condiciones básicas", se refiere a la presencia de una base, en particular una alquilamina como diisopropilaminamina (DIEA) o trietilamina (TEA), o una amina terciaria como N-metilmorfolina o 4-(dimetilamino)-piridina.

El término "derivado de triazina" por ejemplo se refiere a cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2il)-4-metil-morfolinio.

El término "disolvente prótico" se refiere a un disolvente que posee un hidrógeno unido a un oxígeno como en un grupo hidroxilo o a un nitrógeno como en un grupo amina, cuyo hidrógeno es dissociable. Ejemplos son alcoholes, en particular etanol o metanol.

El término "disolvente polar" se refiere a moléculas cuyas cargas eléctricas no están distribuidas por igual en la molécula. Ejemplos incluyen agua y alcoholes, en particular metanol.

El término "oxidante suave" se refiere por ejemplo a hidroperóxido de terc-butilo.

El término "sal de oxonio" se refiere a sales que contienen oxonio ( $[H_3O^+]$ ) como catión.

5 El término "sal de amonio" se refiere a sales que contienen amonio ( $[NH_4^+]$ ) como catión.

El término "sal con ácido fórmico" y "formato" se utilizan de forma intercambiable.

10 Los compuestos de fórmula I pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de las bases o ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Preferiblemente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son las sales de adición ácida con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, 15 ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido succínico o ácido salicílico. Además, las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica del ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluye, pero no se limita a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluye, pero no se limita a sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluye aminas sustituidas que aparecen de forma natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicos, como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de Polimnia y similares. El compuesto de fórmula I puede también estar presente en forma de zwitteriones. En particular las sales farmacéuticamente aceptables preferibles de compuestos de fórmula I son las sales de adición ácida como las sales de clorhidrato, las sales de formato o sales de 25 trifluoroacetato.

30 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que son adecuadas para utilizar en contacto con los tejidos de humanos y animales. Ejemplos de sales adecuadas con ácidos orgánicos e inorgánicos son, pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético y similares. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable" se refieren a los vehículo y sustancias auxiliares como los diluyentes o excipientes que son compatibles con los demás componentes de la formulación.

35 El término "composición farmacéutica" abarca un producto que comprende ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, a partir de combinar ingredientes especificados en cantidades especificadas. Preferiblemente abarca un producto que comprende uno o más ingredientes activos, y un vehículo opcional que comprenden ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más ingredientes, o a partir de la disociación de uno o más ingredientes, o a partir de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

40 El término "inhibidor" denota un compuesto que compite con, reduce o previene la unión de un ligando particular a un receptor particular o que reduce o previene la inhibición de la función de una proteína particular.

45 El término "concentración inhibitoria máxima media" ( $CI_{50}$ ) denota la concentración de un compuesto particular necesaria para obtener el 50% de inhibición de un proceso biológico in vitro. Los valores de  $CI_{50}$  pueden convertirse logarítmicamente en valores de  $pCI_{50}$  ( $-\log CI_{50}$ ), en los que los valores más altos indican exponencialmente una mayor potencia. El valor  $CI_{50}$  no es un valor absoluto pero depende de las condiciones experimentales, por ejemplo, de las concentraciones utilizadas. El valor  $CI_{50}$  puede convertirse en una constante de inhibición absoluta ( $K_i$ ) utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). El término "constante de inhibición" ( $K_i$ ) denota la afinidad de unión absoluta de un inhibidor particular a un receptor. Se mide utilizando los ensayos de unión por competición y es igual a la concentración en la que un inhibidor particular ocuparía el 50% de los receptores si no está presente el ligando competidor (por ejemplo, un radioligando). Los valores de  $K_i$  pueden convertirse logarítmicamente en valores de  $pK_i$  ( $-\log K_i$ ), en los que los valores más altos indican exponencialmente una mayor potencia.

60 "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el estado de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, estado de la enfermedad a ser tratada, la gravedad de la enfermedad a ser tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la ruta y forma de administración, el juicio del médico que atiende o veterinario, y otros factores.

El término "tal como se ha definido aquí" y "tal como se ha descrito aquí" cuando se refiere a una variable incorpora por referencia la definición más amplia de la variable así como las definiciones preferidas, más preferidas y la más preferida, si las hay.

5 El término "tratando", "poner en contacto" y "reaccionando" cuando se refiere a una reacción química significa añadir o mezclar dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermediarios que se producen en la mezcla, que en última instancia conduce a la formación del producto indicado y/o deseado. El término "aromático" denota la idea convencional de la aromaticidad tal como se define en la literatura, en particular, en IUPAC-Compendio de la terminología química, 2ª Ed., A.D. McNaught y A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

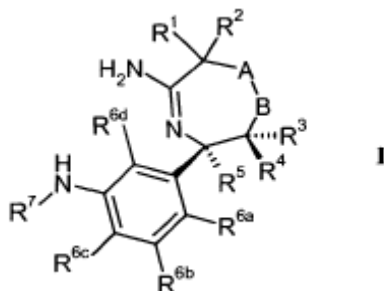
15 El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier ingrediente que no tiene actividad terapéutica y no es tóxico como los disgregantes, aglutinantes, rellenos, disolventes, tampones, agentes de tonicidad, estabilizantes, antioxidantes, agentes tensioactivos o lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos.

20 Los compuestos de fórmula I pueden también estar solvatados, por ejemplo, hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de fabricación o puede tener lugar por ejemplo, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación). El término "sales farmacéuticamente aceptables" también incluye solvatos fisiológicamente aceptables.

25 Los "isómeros" son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno del otro se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros", o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral". Cada vez que un carbono quiral está presente en una estructura química, se intenta que todos los estereoisómeros asociados con ese carbono quiral estén abarcados por la estructura.

Todas las formas de realización separadas se pueden combinar.

35 La presente invención está relacionada con compuestos de fórmula



en los que

- 40 A es O y B es  $-CR^8R^9$ ; o  
 B es O y A es  $-CR^8R^9$ ;
- 45  $R^1$  se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;  
 $R^2$  se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;
- 50  $R^3$  se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;  
 $R^4$  se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;
- $R^5$  es alquilo-C<sub>1-7</sub> o cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;  
 o  $R^3$  y  $R^5$  junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo;

55

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$  y  $R^{6d}$  independientemente el uno del otro se seleccionan de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo- $C_{1-7}$ , halógeno y halógeno-alquilo- $C_{1-7}$ ;

$R^7$  es  $-(CO)-R^{10}$  o  $R^{11}$ , en el que

$R^{10}$  se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo, dicho arilo estando sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo- $C_{1-7}$ , halógeno, halógeno-alquilo- $C_{1-7}$ , alcoxi- $C_{1-7}$ , halógeno-alcoxi- $C_{1-7}$ , ciano, hidroxialquilo- $C_{1-7}$ , oxo y fenilo, heteroarilo, estando dicho heteroarilo sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo- $C_{1-7}$ , halógeno, halógeno-alquilo- $C_{1-7}$ , alcoxi- $C_{1-7}$ , halógeno-alcoxi- $C_{1-7}$ , ciano, hidroxialquilo- $C_{1-7}$ , oxo y fenilo, alquilo- $C_{1-7}$ , halógeno-alquilo- $C_{1-7}$ , cicloalquilo- $C_{3-7}$ , estando dicho cicloalquilo sustituido o no sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo- $C_{1-7}$ , halógeno o halógeno-alquilo- $C_{1-7}$ , y alcoxi- $C_{1-7}$ -alquilo- $C_{1-7}$ ;

$R^{11}$  se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo- $C_{1-7}$ , y cicloalquilo- $C_{3-7}$ , estando dicho cicloalquilo sustituido o no sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo- $C_{1-7}$ , halógeno y, halógeno-alquilo- $C_{1-7}$ ,

$R^8$  y  $R^9$  están seleccionados independientemente el uno del otro a partir de hidrógeno, alquilo- $C_{1-7}$  y cicloalquilo- $C_{3-7}$ ;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que A es O y B es  $-CR^8R^9-$ .

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que B es O y A es  $-CR^8R^9-$ .

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que  $R^1$  y  $R^2$  están seleccionados independientemente el uno del otro a partir de hidrógeno o alquilo- $C_{1-7}$ . En particular, la invención está relacionada con compuestos de fórmula I, en el que  $R^1$  y  $R^2$  están seleccionados independientemente el uno del otro a partir de hidrógeno o metilo. Más en particular,  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que  $R^1$  es hidrógeno.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que  $R^1$  es alquilo- $C_{1-7}$ .

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que  $R^1$  es metilo.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que  $R^2$  es hidrógeno.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que  $R^2$  es alquilo- $C_{1-7}$ .

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que  $R^2$  es metilo.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que  $R^3$  y  $R^4$  son ambos fluor, A es O y B es  $CH_2$ .

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados independientemente el uno del otro de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- $C_{1-7}$ . En particular,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente el uno del otro hidrógeno o fluor.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que  $R^3$  es hidrógeno.



- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>3</sup> es halógeno.
- 5 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>3</sup> es fluor.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- 10 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>4</sup> es halógeno.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>4</sup> es fluor.
- 15 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno. Otro grupo de de compuestos de interés particular son compuestos de fórmula I, en los que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son fluor.
- 20 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>5</sup> es alquilo-C<sub>1-7</sub>, en particular metilo o etilo. Otro grupo de compuestos de fórmula I de la presente invención son aquellos, en los que R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo.
- 25 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>5</sup> es alquilo-C<sub>1-7</sub>.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>5</sup> es metilo.
- 30 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>5</sup> es etilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> juntos son ciclopropilo.
- 35 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup> y R<sup>6d</sup> están seleccionados entre hidrógeno o halógeno. En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en el que R<sup>6a</sup> es hidrógeno o fluor y R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup> y R<sup>6d</sup> son hidrógeno. La invención además está relacionada con compuestos de fórmula I, en los que R<sup>6a</sup> es fluor y R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup> y R<sup>6d</sup> son hidrógeno.
- 40 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>6a</sup> es hidrógeno.
- 45 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>6a</sup> es halógeno.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>6a</sup> es fluor.
- 50 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>6b</sup> es hidrógeno.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>6c</sup> es hidrógeno.
- 55 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>6c</sup> es halógeno.
- 60 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>6c</sup> es fluor.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>6d</sup> es hidrógeno.
- 65

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>7</sup> es -(CO)-R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en

5 arilo, estando dicho arilo sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub>, ciano, hidroxialquilo-C<sub>1-7</sub>, oxo y fenilo,

10 heteroarilo, estando dicho heteroarilo sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub>, ciano, hidroxialquilo-C<sub>1-7</sub>, oxo y fenilo,

alquilo-C<sub>1-7</sub>,

15 halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>,

cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, estando dicho cicloalquilo sustituido o no sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno o halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, y

20 alcoxi-C<sub>1-7</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>7</sup> es -(CO)-R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en

25 heteroarilo, estando dicho heteroarilo sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub>, ciano, hidroxialquilo-C<sub>1-7</sub>, oxo y fenilo,

halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>,

30 cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, estando dicho cicloalquilo sustituido o no sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno o halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, y

alcoxi-C<sub>1-7</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>.

35 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es heteroarilo, estando dicho heteroarilo sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub>, ciano, hidroxialquilo-C<sub>1-7</sub>, oxo y fenilo.

40 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazinilo, 5-oxo-4,5-dihidropirazinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzo[b]tienilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, quinolinilo y isoquinolinilo, estando dicho heteroarilo sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que

45 consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub>, ciano, hidroxialquilo-C<sub>1-7</sub>, oxo y fenilo.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste en oxazolilo, pirazolilo, piridilo, y pirimidinilo, estando dicho heteroarilo sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en

50 alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub>, ciano, hidroxialquilo-C<sub>1-7</sub>, oxo y fenilo.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es piridilo, estando dicho piridilo sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub>, y ciano.

55

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, estando dicho cicloalquilo sustituido o no sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno o halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>.

60

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub> o alcoxi-C<sub>1-7</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>7</sup> es R<sup>11</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, estando dicho cicloalquilo

65

sustituido o no sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno y halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>. En particular, R<sup>11</sup> es cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, estando dicho cicloalquilo sustituido o no sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno y halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>.

5 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son hidrógeno.

10 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>7</sup> es -(CO)- R<sup>10</sup>.

15 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, ciclobutanilo, ciclopropanilo, isoxazol-3-ilo, oxazol-4-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiofen-2-ilo.

20 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido por ciano, halógeno, alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub> o alcoxi-C<sub>1-7</sub>.

25 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 1,2,4-tiadiazol-3-ilo sustituido por cloro; 1H-imidazol-4-ilo sustituido por metilo; 1H-pirazol-3-ilo sustituido por cloro, metilo, etilo, difluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo; 1H-pirazol-5-ilo sustituido por metilo o etilo; isoxazol-3-ilo sustituido por metilo; oxazol-4-ilo sustituido por metilo, etilo o trifluorometilo; pirazin-2-ilo sustituido por cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi; piridazin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-2-ilo sustituido por ciano, uno o dos cloro, uno o dos fluoro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, isopropoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, 2,2,3,3-tetrafluoropropoxi, 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi; pirimidin-2-ilo sustituido por cloro; tiazol-4-ilo sustituido por cloro o tiofen-2-ilo sustituido por uno o dos cloro.

30 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es cicloalquilo-C<sub>3-7</sub> sustituido por halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub> o halógeno.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es ciclobutanilo sustituido por trifluorometilo o ciclopropanilo sustituido por trifluorometilo o uno o dos fluoro.

35 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es alquilo-C<sub>1-7</sub> sustituido por alcoxilo-C<sub>1-7</sub> o halógeno.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es etilo sustituido por metoxi o uno, dos o tres fluor.

40 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-cloro-piridin-2-ilo, 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-metoxi-etilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-trifluorometil-ciclobutanil-, 1-trifluorometil-ciclopropanil-, 2,2,2-trifluoro-etilo, 2,2-difluoro-ciclopropanilo, 2-clorotiazol-4-ilo, 2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-ilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 3-(trifluorometilpiridin-2-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluoro-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-ciano-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-fluoro-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-ilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)-piridin-2-ilo, 3-fluoro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 4,5-diclorotiofen-2-ilo, 4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 4-metil-1H-pirazol-3-ilo, 4-metilisoxazol-3-ilo, 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-ilo, 5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-piridin-2-ilo, 5-(2,2-difluoroetoxi)-pirazin-2-ilo, 5-(2-fluoroetoxi)-pirazin-2-ilo, 5-(difluorometil)-pirazin-2-ilo, 5-(difluorometil)-piridin-2-ilo, 5-(etoximetil)-piridin-2-ilo, 5-(fluorometoxi)-pirazin-2-ilo, 5-(fluorometoxi)-piridin-2-ilo, 5-(trifluorometil)-pirazin-2-ilo, 5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 5-cloro-3-metil-piridin-2-ilo, 5-cloropirazin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-cloropirimidina-2-ilo, 5-cloro-pirimidin-2-ilo, 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-difluorometoxi-piridin-2-ilo, 5-etil-oxazol-4-ilo, 5-fluoro-3-metil-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-isopropoxi-piridin-2-ilo, 5-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-2-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-oxazol-4-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirazin-2-ilo, etil-acetil-piridin-2-ilo, piridazin-3-ilo o piridin-2-ilo.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-cloro-piridin-2-ilo.

60 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-ilo.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 1-metoxi-etilo.

65

- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 1-metil-1H-pirazol-3-ilo.
- 5 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 1-trifluorometilciclobutanilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 2,2,2-trifluoro-etilo.
- 10 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 1-trifluorometilciclopropanilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 2,2-difluoro-ciclopropanilo.
- 15 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 2-clorotiazol-4-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 2-metil-5-(trifluorometil) oxazol-4-ilo.
- 20 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 2-metiloxazol-4-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 3-(trifluorometil)-piridin-2-ilo.
- 25 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 3,5-dicloro-piridin-2-ilo.
- 30 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 3,5-difluoro-piridin-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 3-cloro-5-cianopiridin-2-ilo.
- 35 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 3-cloro-5-fluoropiridin-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilo.
- 40 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 3-cloro-piridin-2-ilo.
- 45 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 3-fluoro-5-(trifluorometil)-piridin-2-ilo.
- 50 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 3-fluoro-5-(trifluorometil)-piridin-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 3-fluoro-piridin-2-ilo.
- 55 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 3-trifluorometilpiridin-2-ilo.
- 60 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 4,5-diclorotiofen-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-ilo.
- 65

- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-ilo.
- 5 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 4-cloro-1H-pirazol-3-ilo.
- 10 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 4-metil-1H-pirazol-3-ilo.
- 15 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 4-metilisoxazol-3-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-ilo.
- 20 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-piridin-2-ilo.
- 25 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-(2,2-difluoroetoxi)-pirazin-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-(2-fluoroetoxi)-pirazin-2-ilo.
- 30 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-(difluorometil)-pirazin-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-(difluorometil)-piridin-2-ilo.
- 35 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-(etoximetil)-piridin-2-ilo.
- 40 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-(fluorometoxi)-pirazin-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-(fluorometoxi)-piridin-2-ilo.
- 45 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-(trifluorometil)-pirazin-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-ilo.
- 50 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-cloro-3-metilpiridin-2-ilo.
- 55 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-cloropirazin-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-cloro-piridin-2-ilo.
- 60 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-cloropirimidina-2-ilo.

- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-ciano-piridin-2-ilo.
- 5 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-difluorometoxipiridin-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-etil-oxazol-4-ilo.
- 10 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-fluoro-3-metilpiridin-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-fluoro-piridin-2-ilo.
- 15 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-isopropoxi-piridin-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-metoxi-pirazin-2-ilo.
- 20 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-metoxi-piridin-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-metoxi-piridin-2-ilo.
- 25 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-metil-1H-imidazol-4-ilo.
- 30 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-metil-oxazol-4-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 5-metil-piridin-2-ilo.
- 35 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirazin-2-ilo.
- 40 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es etil-acetil-piridin-2-ilo.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es piridazin-3-ilo.
- 45 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>10</sup> es piridin-2-ilo.
- 50 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>7</sup> es R<sup>11</sup>.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>11</sup> es cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>.
- 55 En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>11</sup> es ciclopentilo
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I seleccionado de entre el grupo que consiste en
- 60 [3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 65 R)-5-(5-Ciclopentilamino-2-fluoro-fenil)-6-fluoro-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina,

- (5R,6R)-5-(5-(ciclopentilamino)-2-fluorofenil)-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-3-amina,  
 (R)-5-(5-(ciclopentilamino)-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-3-amina,
- 5 Formiato de (R)-etil-6-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenilcarbamoil) nicotinato,  
 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida,
- 10 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloropicolinamida,  
 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)picolinamida,  
 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida,
- 15 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,  
 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropirimidina-2-carboxamida,
- 20 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)piridazina-3-carboxamida,  
 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,
- 25 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-dicloropicolinamida,  
 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-fluoropicolinamida,  
 X(R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 30 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1H-pirazol-3-carboxamida,  
 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-carboxamida,
- 35 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxamida,  
 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 40 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,  
 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
- 45 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoro-3-metilpicolinamida,  
 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 50 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,  
 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- 55 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,  
 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropicolinamida,
- 60 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida,
- 65

- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- 5 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloro-3-metilpicolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-difluoropicolinamida,
- 10 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida,  
(R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloropicolinamida formiato de,
- 15 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)picolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropirazina-2-carboxamida,
- 20 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-dicloropicolinamida,
- 25 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-fluoropicolinamida formiato de,  
Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 30 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 35 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi) picolinamida,
- 40 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) picolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida,
- 45 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida,
- 50 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(etoximetil)picolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi) picolinamida,
- 55 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetoxi) picolinamida formiato de,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-clorotiazole-4-carboxamida,
- 60 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-isopropoxipicolinamida,
- 65



- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometoxi) picolinamida,
- 5 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2-fluoroetoxi) pirazina-2-carboxamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4,5-diclorotiofen-2-carboxamida,
- 10 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-carboxamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetoxi) pirazina-2-carboxamida,
- 15 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) picolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi) pirazina-2-carboxamida,
- 20 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipicolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metilpicolinamida formiato de,
- 25 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 30 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1H-pirazol-3-carboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 35 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-carboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-etiloxazol-4-carboxamida,
- 40 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil) pirazina-2-carboxamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometoxi) pirazina-2-carboxamida,
- 45 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-metilisoxazol-3-carboxamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil) pirazina-2-carboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 55 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil) picolinamida,
- 60 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida,

- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida,
- 5 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- (R)-N-(3-(5-amino-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,
- 10 (R)-N-(3-(5-amino-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-(trifluorometil)picolinamida,
- (R)-N-(3-(5-amino-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- 15 (R)-N-(5-(3-amino-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-2,4-difluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- (R)-N-(5-(3-amino-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-2,4-difluorofenil)-5-cloropicolinamida,
- [3-(((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil)]-amida,
- 20 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclobutanocarboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico,
- 25 Formiato de [3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7 tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico,
- 30 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropanocarboxílico,
- 35 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropanocarboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,
- 40 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((1S,7R)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico; sal de trifluoro-acetato,
- 45 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- 50 [3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- 55 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-piridina-2-carboxílico (sal de formiato),
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
- 60 [3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico,

- [3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
- 5 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
- [3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 10 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((5S,7S)-3-amino-5-metil-7-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 15 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 20 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico (sal de formiato),
- [3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico,
- 25 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico,
- [3-((5S,7S)-3-amino-5-metil-7-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- 30 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- 35 [3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- [3-(3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- 40 N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,
- N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida,
- 45 N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida,
- 50 N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- Formiato de N-(3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2,2-difluorociclopropanocarboxamida,
- 55 Formiato de N-(3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metoxipropanamida,
- [3-((S)-3-Amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-3,3,3-trifluoro-propionamida, y
- 60 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico.
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I seleccionado
- 65 entre el grupo que consiste en:

- [3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 5 [3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
- [3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 10 [3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 15 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico,
- 20 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-(((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil)-amida,
- 25 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico,
- 30 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
- 35 [3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 40 [3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- 45 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
- 50 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropanocarboxílico,
- 55 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- 60 N-[3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-3,3,3-trifluoro-propionamida,
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropanocarboxílico,
- 65

- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclobutanocarboxílico,
- 5 [3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,
- 10 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropicolinamida,
- [3-(3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- 15 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloro-3-metilpicolinamida,
- 20 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-difluoropicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida,
- 25 N-(3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2,2-difluorociclopropanocarboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida,
- 30 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloropicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil) picolinamida,
- 35 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropirazina-2-carboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-dicloropicolinamida,
- 40 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-fluoropicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 45 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 50 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- [3-((R)-5-amino-3-metil-2,3,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 55 [3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 60 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi)picolinamida,

- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) picolinamida,
- 5 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- 10 [3-((R)-5-amino-3-metil-2,3,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-5-amino-3-metil-2,3,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,
- 15 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida,
- 20 N-(3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metoxipropanamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(etoximetil)picolinamida,
- 25 Formiato de (R)-etil-6-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenilcarbamoil) nicotinato,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi) picolinamida,
- 30 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetoxi) picolinamida,
- 35 N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,
- N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida,
- N-(3-((SR,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- 40 (R)-5-(5-(ciclopentilamino)-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-3-amina,
- (5R,6R)-5-(5-(ciclopentilamino)-2-fluorofenil)-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-3-amina,
- 45 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
- En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I seleccionados de entre el grupo que consiste en
- 50 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- 55 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,
- 60 [3-(((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil)-amida,
- [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,

- [3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- 5 [3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- 10 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- 15 [3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida,
- 20 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloro-3-metilpicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-difluoropicolinamida,
- 25 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloropicolinamida,
- 30 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3, 5-dicloropicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-fluoropicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 35 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 40 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 45 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- 50 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida,
- 55 N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,
- N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida,
- 60 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I seleccionados de entre el grupo que consiste en

[3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,

- 5 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,  
 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida,  
 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,  
 10 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida,  
 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida,  
 15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I seleccionados de entre el grupo que consiste en

- 20 Formiato de [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,  
 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,  
 25 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida,  
 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,  
 30 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloro-3-metilpicolinamida,  
 35 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-difluoropicolinamida,  
 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida,  
 40 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloropicolinamida,  
 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-dicloropicolinamida,  
 45 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-fluoropicolinamida,  
 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,  
 50 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida,  
 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,  
 55 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,  
 60 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida,  
 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida,  
 65



Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida,

(R)-N-(3-(5-amino-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,

[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida,

[3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloropiridina-2-carboxílico,

[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometilpiridina-2-carboxílico,

[3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometilpiridina-2-carboxílico,

[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-piridina-2-carboxílico (sal de formiato),

[3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,

N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,

N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida,

N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida y

[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I también constituyen de forma individual compuestos de la presente invención.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I con HCl, ácido fórmico y ácido trifluoroacético (CF<sub>3</sub>COOH), es decir, las sales de cloruro, las sales de formiato y las sales de trifluoroacetato.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I que es formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-dicloropicolinamida.

En una forma de realización adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I seleccionado de entre el grupo que consiste en

[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico, sal con ácido fórmico,

[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-piridina-2-carboxílico, sal con ácido fórmico,

- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropicolinamida, sal con ácido fórmico,
- 5 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida, sal con ácido fórmico,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida, sal con ácido fórmico,
- 10 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloro-3-metilpicolinamida, sal con ácido fórmico,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-difluoropicolinamida, sal con ácido fórmico,
- 15 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-(trifluorometil) ciclopropanocarboxamida, sal con ácido fórmico,
- 20 N-(3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2,2-difluorociclopropanocarboxamida, sal con ácido fórmico,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida, sal con ácido fórmico,
- 25 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloropicolinamida, sal con ácido fórmico,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil) picolinamida, sal con ácido fórmico,
- 30 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropirazina-2-carboxamida, sal con ácido fórmico,
- 35 X(R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-dicloropicolinamida, sal con ácido fórmico,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-fluoropicolinamida, sal con ácido fórmico,
- 40 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, sal con ácido fórmico,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida, sal con ácido fórmico,
- 45 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, sal con ácido fórmico,
- 50 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida, sal con ácido fórmico,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi) picolinamida, sal con ácido fórmico,
- 55 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) picolinamida, sal con ácido fórmico,
- 60 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico del ácido [3-((R)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-fenil]-amida; salt con trifluoroacetic acid,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi) picolinamida, sal con ácido fórmico,

N-(3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metoxipropanamida, sal con ácido fórmico,

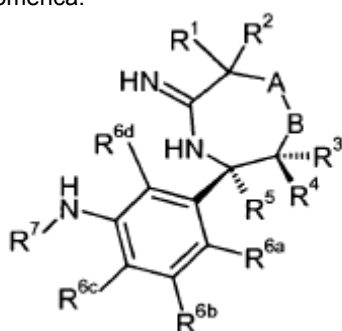
5 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida; sal con ácido fórmico,

(R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(etoximetil)picolinamida, sal con ácido fórmico,

10 (R)-etil-6-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenilcarbamoil)nicotinato, sal con ácido fórmico, y

(R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetoxi)picolinamida, sal con ácido fórmico.

15 El experto en la materia reconocerá que los compuestos de fórmula I pueden existir en las formas tautoméricas, por ejemplo, en la siguiente forma tautomérica:



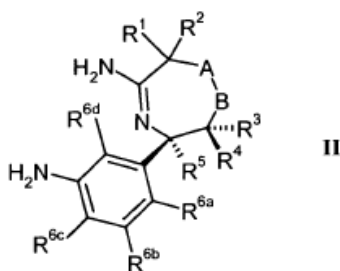
I-tautómero

20 Todas las formas tautoméricas están comprendidas en la presente invención.

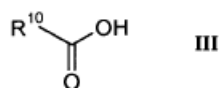
Se apreciará, que los compuestos de fórmula general I en esta invención pueden derivarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de una reconversión al compuesto parental in vivo. También están dentro del alcance de la invención los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos parentales de fórmula general I in vivo.

Otro aspecto de la presente invención es el proceso para la fabricación de compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente, dicho proceso comprende

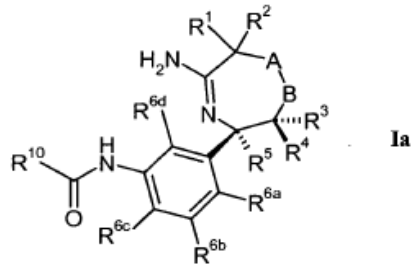
30 a) hacer reaccionar una amina de fórmula II



35 en la que A, B, R1 hasta R6d son tal como se ha definido aquí anteriormente, con un ácido carboxílico de fórmula III

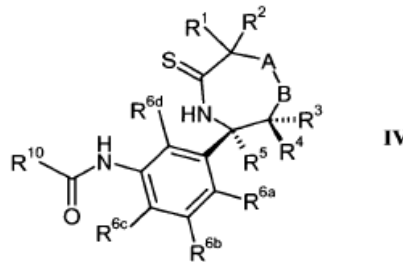


40 en el que R10 es tal como se ha definido aquí anteriormente, en la presencia de un reactivo de acoplamiento bajo condiciones básicas o con la ayuda de un derivado de triazina para obtener un compuesto de fórmula I

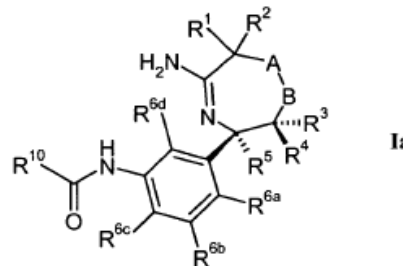


en el que A, B, R<sup>1</sup> hasta R<sup>6d</sup> son como se ha definido aquí anteriormente, o, alternativamente,

- 5 b) hacer reaccionar una amida de fórmula IV

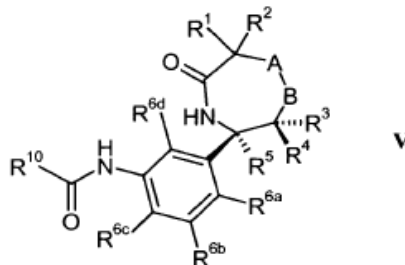


- 10 en la que A, B, R<sup>1</sup> hasta R<sup>6d</sup> y R<sup>10</sup> son tal como se ha definido aquí anteriormente, con amoniaco en presencia o no de un oxidante suave en un disolvente prótico para obtener un compuesto de fórmula I

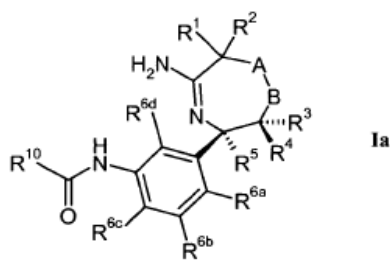


- 15 en el que A, B, R<sup>1</sup> hasta R<sup>6d</sup> son tal como se ha definido aquí anteriormente, o, alternativamente,

- c) hacer reaccionar una lactama de fórmula V

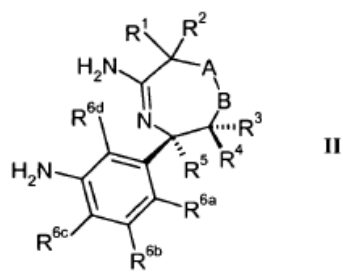


- 20 en la que A, B, R<sup>1</sup> a R<sup>6d</sup> y R<sup>10</sup> son como se ha definido aquí anteriormente, con una sal de alquil oxonio seguido por tratamiento con una sal de amonio en un disolvente polar para obtener un compuesto de fórmula I

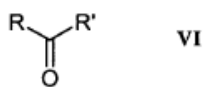


en el que A, B, y R<sup>1</sup> hasta R<sup>6d</sup> son tal como se ha definido aquí anteriormente, o, alternativamente,

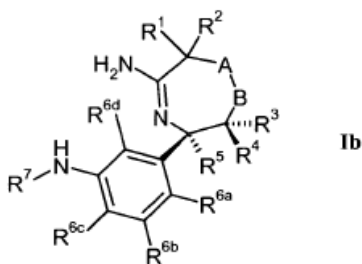
5 d) hacer reaccionar una amina de fórmula II



10 en la que A, B, y R<sup>1</sup> hasta R<sup>6d</sup> son tal como se ha definido aquí anteriormente, con un compuesto carbonilo de fórmula VI



15 en el que R y R' son hidrógeno o alquilo-C<sub>1-7</sub> o R y R' junto con el átomo de carbono de la función carbonilo forman un anillo cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, en presencia de ácido acético y triacetoxiborhidruro de sodio para obtener un compuesto de fórmula Ib



20 en el que A, B, R<sup>1</sup> hasta R<sup>6d</sup> y R<sup>7</sup> son como se ha definido aquí anteriormente.

La invención está relacionada además con compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente obtenibles de acuerdo con un proceso tal como se ha definido anteriormente.

25 Otra forma de realización de la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I tal como se ha definido aquí y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I tal como se ha definido aquí para utilizar como medicamentos.

30 Otra forma de realización de la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I tal como se ha definido aquí para utilizar en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer y/o diabetes de tipo 2.

35 Otra forma de realización de la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I tal como se ha definido aquí para utilizar en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

Otra forma de realización de la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I tal como se ha definido aquí para utilizar en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes de tipo 2.

5 Otra forma de realización de la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I tal como se ha definido aquí para el uso como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), trombosis arterial, enfermedades autoinmunes/inflamatorias, cáncer como  
10 cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, dermatomiositis, síndrome de Down, enfermedades gastrointestinales, glioblastoma multiforme, enfermedad de Graves, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión (MCI), reacciones inflamatorias, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kostmann, lupus eritematoso, miofascitis macrofágica, artritis idiopática juvenil, artritis granulomatosa, melanoma maligno, mieloma múltiple, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar de tipo 1, ataxia espinocerebelar de tipo 7, enfermedad de Whipple o enfermedad de Wilson.

15 Otra forma de realización de la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I tal como se ha definido aquí para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer y/o diabetes de tipo 2.

20 Otra forma de realización de la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I tal como se ha definido aquí para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

Otra forma de realización de la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I tal como se ha definido aquí para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes de tipo 2.

25 Otra forma de realización de la invención está relacionada con un compuesto de fórmula I tal como se ha definido aquí para utilizar en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer y/o diabetes de tipo 2.

30 La compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden presentarse por lo tanto como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en las mezclas y los compuestos  
35 puros o parcialmente purificados estén dentro de esta invención. La presente invención pretende abarcar todas estas formas isoméricas de estos compuestos. La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se puede lograr como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología descrita en este documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermediarios cristalinos que se derivan, si es necesario, con un reactivo que  
40 contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, se pueden separar mezclas racémicas de los compuestos de modo que se aíslan los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo por métodos bien conocidos en la técnica, como el acoplamiento de una mezcla racémica de los compuestos en un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguida por la separación de los diastereoisómeros individuales mediante métodos estándar, como la cristalización fraccionada o la cromatografía.

En más detalle, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención pueden prepararse mediante los métodos y procedimientos dados a continuación. Algunos procedimientos típicos para la preparación de compuestos de fórmula I se ilustran en los Esquemas A ( $R^{12}=H, Br$  o  $NO_2$ ) A', B y C:

50 Iminas de sulfinilo de fórmula general A2 pueden prepararse en analogía a T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12, mediante condensación de una aril cetona y una sulfinamida, por ejemplo, una alquil sulfinamida, más preferiblemente (R)-(+)-terc-butilsulfinamida en presencia de un ácido de Lewis como por ejemplo, un alcóxido de titanio (IV), más preferiblemente un epóxido de titanio (IV) en un disolvente como un éter, por ejemplo, dietil éter o más preferiblemente THF.

La conversión de la imina de sulfinilo A2 en el éster de sulfinamida A3 continua estereoselectivamente por el grupo directivo quiral como se describe en Tang y Ellman. La imina de sulfinilo A2 puede reaccionar con un enolato de titanio generado a partir de por ejemplo, un acetato de alquilo, preferiblemente acetato de etilo, LDA y clorotrisopropoxititanio a baja temperatura, preferiblemente a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un disolvente como un éter, por ejemplo, dietil éter o más preferiblemente THF. Alternativamente el éster de sulfinamida A3 puede producirse a partir de imina de sulfinilo A2 mediante reacción de Reformatsky de un derivado de éster bromoacético y polvo de zinc, opcionalmente en presencia de cloruro de cobre (I), en un disolvente como un éter, por ejemplo, dietil éter o más preferiblemente THF, a temperaturas desde  $0$  a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

65

El éster de sulfonamida A3 puede reducirse al alcohol A4 mediante la reducción del etiléster con un hidruro de álcali, preferiblemente borhidruro de litio o hidruro de aluminio litio en un disolvente como un éter, por ejemplo, dietil éter o más preferiblemente THF.

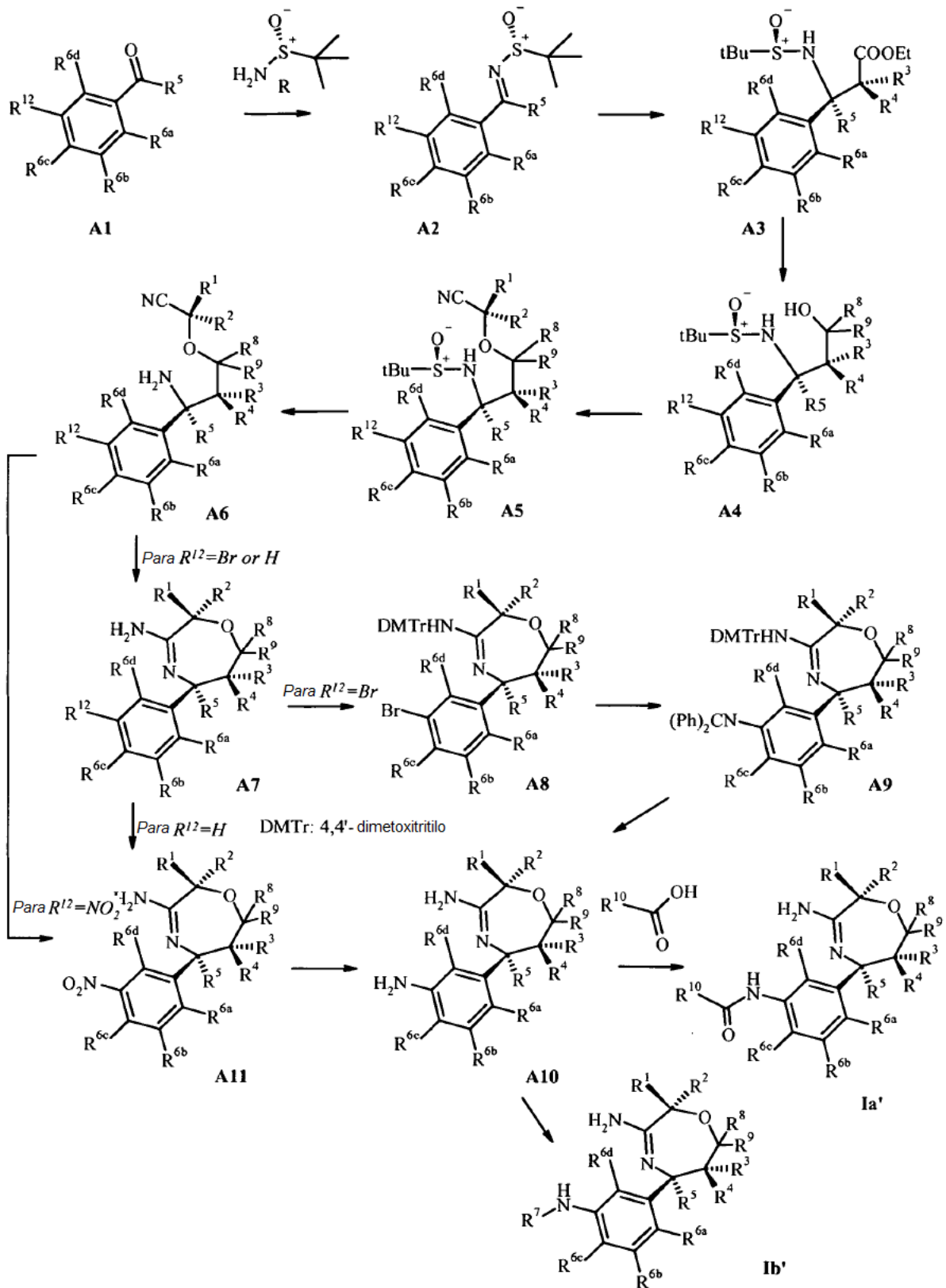
5 La alquilación del alcohol A4 en el nitrilo A5 puede lograrse con una base suave adecuada preferiblemente óxido de plata (I) en un disolvente como THF o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , más preferiblemente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en presencia de un catalizador alquilante como yoduro de tetrabutil amonio.

10 La hidrólisis del grupo directivo quiral en el nitrilo A5 para proporcionar el amino nitrilo A6 puede lograrse con un ácido mineral, por ejemplo, ácido sulfúrico o preferiblemente ácido clorhídrico en un disolvente como éter, por ejemplo, dietil éter o más preferiblemente 1,4-dioxano.

15 Aminooxazepina A7 puede prepararse mediante la reacción de amino nitrilo A6 y trimetil aluminio en un disolvente como un xileno, preferiblemente tolueno.

20 La protección de amino oxazina A7 para proporcionar A8 puede lograrse con un grupo protector trifenilmetilo, preferiblemente 4,4'-dimetoxitritilo y una base, por ejemplo, una alquil amina, preferiblemente trietil amina en un disolvente inerte como diclorometano.

Esquema A



5 La conversión del compuesto bromofenilo A8 en la difenilmetil imina A9 puede efectuarse con una imina, por ejemplo, benzofenona imina y una base, por ejemplo, un alcóxido metálico o más preferiblemente t-butoxido sódico y



un complejo de paladio, por ejemplo, 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y tris(dibencilidenacetona)dipaladio aducto de cloroformo en un disolvente como un derivado de benceno, por ejemplo, tolueno.

5 La desprotección global de la imina A9 en la anilina A10 puede lograrse en un procedimiento de dos pasos que implica un ácido carbónico fuerte, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un disolvente halogenado, por ejemplo, diclorometano seguido por la adición de un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico en un solvente soluble en agua, por ejemplo, dioxano.

10 La introducción del grupo nitro en A7 ( $R^{12} = H$ ) para proporcionar A11 se realiza mejor de acuerdo con el procedimiento estándar que implica ácido sulfúrico y ácido nítrico a baja temperatura, preferiblemente a 0°C.

La amino oxazepina A11 puede prepararse mediante la reacción de amino nitrilo A6 (para  $R^{12} = NO_2$ ) y trimetil aluminio en un disolvente como un xileno, preferiblemente tolueno.

15 La reducción del grupo nitro en amino oxazepina A11 en la anilina A10 puede lograrse mediante hidrogenación utilizando un catalizador como Pd/C en disolventes próticos, como alcoholes, preferiblemente etanol o metanol o mediante reducción metálica como hierro o estaño, más preferiblemente cloruro de estaño en alcohol, más preferiblemente etanol acuoso a elevada temperatura, más preferiblemente 80°C.

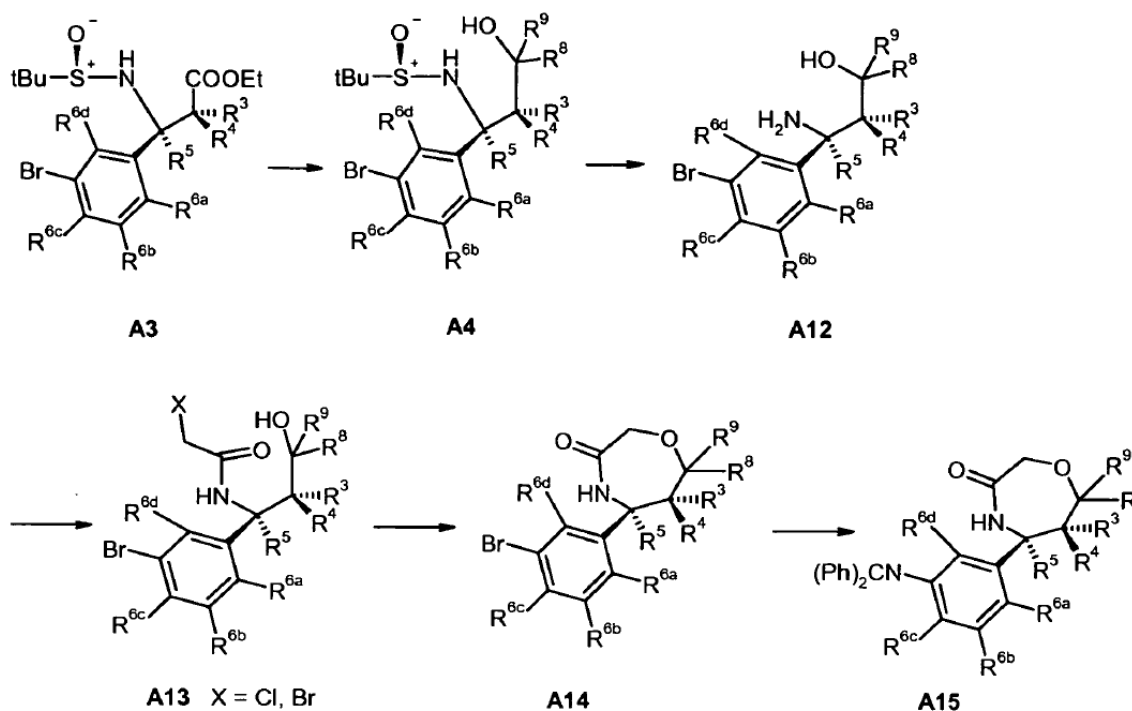
20 El acoplamiento de amida de la anilina A10 y un ácido carboxílico para proporcionar la amida 1a' puede efectuarse con una carbodiimida, por ejemplo, DCC o EDCI en un disolvente como diclorometano. Las aminas diana 1b' pueden prepararse mediante aminación reductiva de la anilina A10 realizado con un agente reductor de borhidruro, por ejemplo, borhidruro sódico, preferiblemente triacetoxiborhidruro sódico y un ácido débil, por ejemplo, ácido acético en un disolvente como tetrahidrofurano o diclorometano.

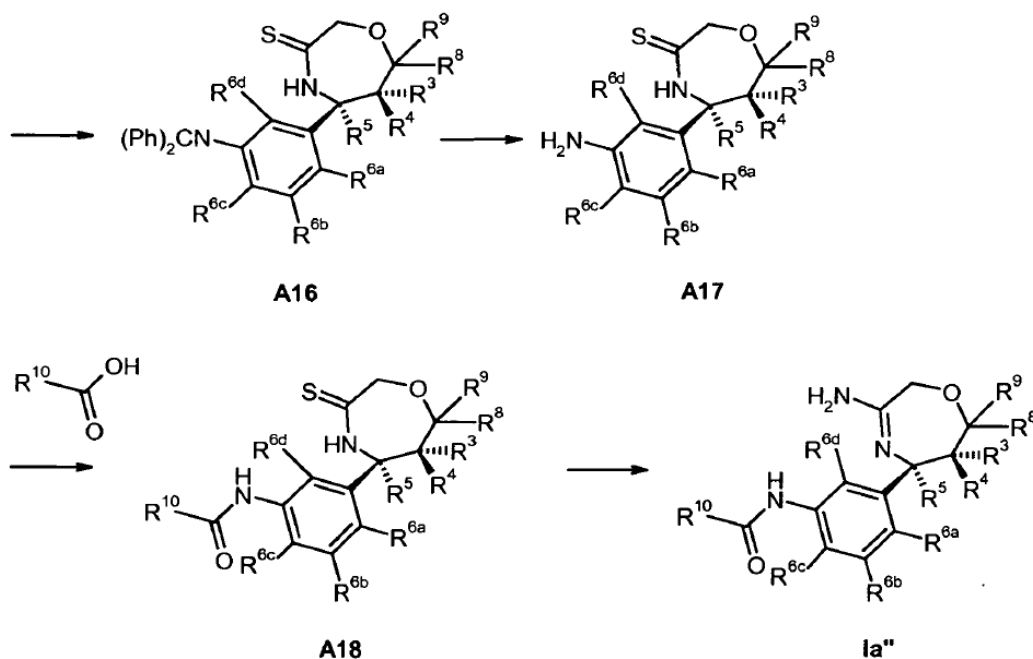
25 El éster de sulfinaamida A3 puede transformarse en alcohol A4 mediante la reacción de etil éster con un exceso de un reactivo de Grignard o un organolitio, por ejemplo, haluro de metil- o etilmagnesio, metillitio etc., en un disolvente como éter, por ejemplo, dietil éter o más preferiblemente THF, a temperaturas entre -78 y 70 °C, preferiblemente entre 0 y 23 °C.

30 La hidrólisis del grupo directivo quiral en el alcohol A4 para proporcionar el amino alcohol A'2 puede lograrse con un ácido mineral, por ejemplo, ácido sulfúrico o preferiblemente ácido clorhídrico en un disolvente como un éter, por ejemplo, dietil éter o THF, más preferiblemente 1,4-dioxano, a temperaturas entre 0 y 23 °C.

35

Esquema A'





- 5 La haloacetamida A13, en la que X es cloro o bromo, puede prepararse mediante acilación selectiva del grupo amino en amino alcohol A'2 con un cloruro ácido, como cloruro de cloro- o bromoacetilo, bajo condiciones bifásicas con una base suave adecuada, como por ejemplo, soluciones acuosas saturadas de hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, en un disolvente como tolueno, acetato de etilo o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , más preferiblemente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperaturas entre 0 y 23 °C.
- 10 La ciclación de la haloacetamida A13 en la lactama A14 puede lograrse mediante la reacción con una base fuerte, como terc-butóxido de potasio o terc-amilato de potasio, en un disolvente como terc-butanol o terc-amilalcohol, tolueno o THF, preferiblemente tolueno, a temperaturas entre 0 y 70 °C, preferiblemente a 23 °C.
- 15 La conversión de los compuestos bromofenilo A8 o A14 en las iminas de difenilmetilo A9 o A15 pueden efectuarse con una imina, por ejemplo, benzofenona imina y una base, por ejemplo, un metal alcóxido o más preferiblemente t-butóxido de sodio y un complejo de paladio, por ejemplo, 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y tris(dibencilidenaetona)dipaladio aducto de cloroformo en un disolvente como derivado de benceno, por ejemplo, tolueno, a temperaturas entre 80 y 120 °C, preferiblemente entre 90 y 110 °C.
- 20 La lactama A15 puede convertirse en la tiolactama A16 mediante reacción con 2,4-bis-(4-metoxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfetano 2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson) o pentasulfuro de fósforo en un disolvente de éter como THF, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, preferiblemente 1,4-dioxano, a temperaturas entre 23 y 100 °C, preferiblemente entre 50 y 80 °C.
- 25 La porción benzofenona imina arilada en la tiolactama A16 puede hidrolizarse en la anilina A17 mediante ácido mineral acuoso como ácido sulfúrico o clorhídrico, preferiblemente ácido clorhídrico, en un disolvente de éter como THF, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, preferiblemente 1,4-dioxano, a temperaturas entre 0 y 23 °C, preferiblemente a 23 °C. La formación de la tiolactama A16 y la posterior hidrólisis puede realizarse convenientemente en un recipiente de una sola reacción para proporcionar la anilina A17 directamente.
- 30 La desprotección global de la imina A9 a la anilina A10 puede llevarse a cabo en un procedimiento de dos etapas que implica un ácido carbónico fuerte, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un disolvente halogenado, por ejemplo diclorometano seguido de la adición de un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente soluble en agua, por ejemplo, dioxano.
- 35 La introducción del grupo nitro en A7 se realizó mejor de acuerdo con el procedimiento estándar que implica ácido sulfúrico y ácido nítrico a baja temperatura, preferentemente 0 °C.
- 40 El grupo nitro en A11 puede ser reducido a la anilina A10 usando condiciones estándar de hidrogenación, es decir, paladio sobre carbono en presencia de hidrógeno y un disolvente, por ejemplo, un alcohol, preferiblemente etanol.
- El acoplamiento de las anilinas A10 y el ácido se efectúa mejor con un derivado de triazina, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio en un alcohol, preferiblemente metanol para proporcionar las amidas 1a'.

El acoplamiento de las anilinas A17 y el ácido se logra mejor mediante agentes de acoplamiento adecuados como carbodiimidas o sales de uronio, tales como por ejemplo N, N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida-clorhidrato (EDCI), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y 1 hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU) en condiciones básicas, es decir, en presencia de una base, preferiblemente una alquilamina tal como diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina (TEA), o una amina terciaria tal como N-metilmorfolina o 4-(dimetilamino)-piridina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) o diclorometano (DCM), a temperaturas entre 0 ° C y temperatura ambiente, para proporcionar las amidas A18.

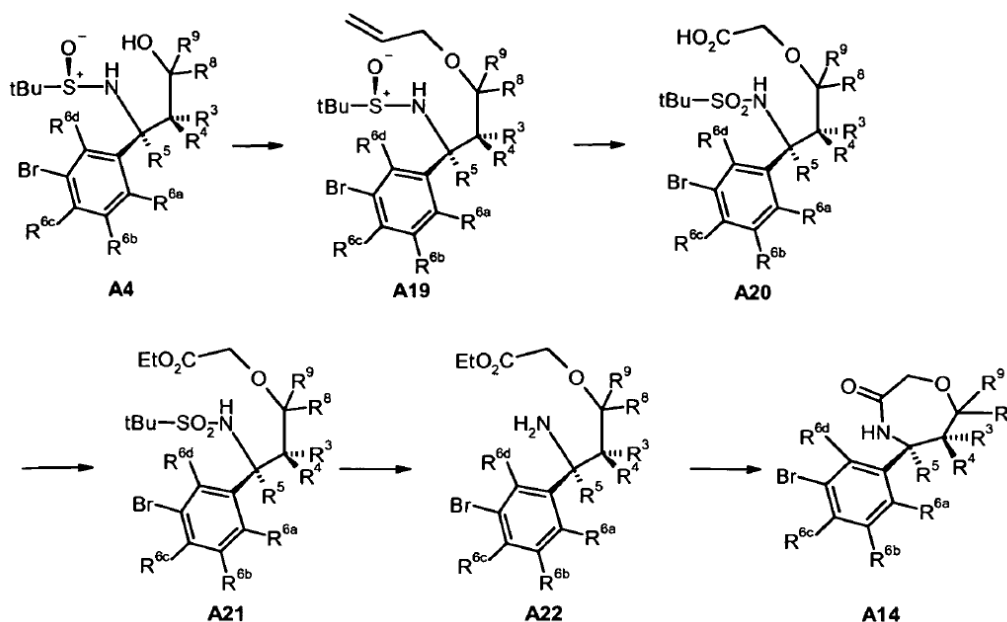
Alternativamente, el aminooxazepina la" puede prepararse a partir de la tiolactama A18 mediante reacción con una solución de amoníaco en un disolvente prótico tal como metanol, etanol o agua, preferiblemente metanol, con o sin presencia de un oxidante suave tal como terc-butilo a temperaturas entre 0 y 60 ° C, preferiblemente a 23 ° C en presencia de un oxidante o de 50 a 60 ° C en ausencia de un oxidante.

La aminación reductora de la anilina A10 y la cetona para proporcionar la alquil anilina lb' se llevó a cabo con un agente reductor de borohidruro, por ejemplo borohidruro de sodio, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio y un ácido débil, por ejemplo, ácido acético en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano.

Los compuestos de fórmula general A19 se pueden preparar por O-alilación selectiva haciendo reaccionar el alcohol de la fórmula general A4 con alil carbonato de terc-butilo [N° CAS. 70122-89-3] en presencia de cantidades catalíticas de una sal de paladio (II), como por ejemplo, acetato de paladio (II), y un ligando de fosfina, como por ejemplo, trifenilfosfina, o con un catalizador de paladio (0), como por ejemplo, tetraquitrifenilfosfinapaladio (0), en un disolvente tal como por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano a temperaturas entre 23 y 100 ° C, preferiblemente entre 50 y 80 ° C como se describe por Haight, A.R.; Stoner, E. J.; Peterson, M. J.; Grover, V. K.; en J. Org. Chem. 2003, 68 (21), 8092 (DOI: 10,1021/jo0301907).

Los ácidos de fórmula general A20 se pueden preparar mediante oxidación de los éteres de O-alilo de fórmula general A19 haciéndolo reaccionar con una sal de peryodato, tal como peryodato de sodio o de potasio, en presencia de una cantidad catalítica de una sal de rutenio, tales como por ejemplo, cloruro de rutenio (III), en una mezcla de disolvente que consiste en acetato de etilo o tetraclorometano, acetonitrilo y agua a temperaturas entre 0 y 40 ° C, preferiblemente de 20 a 30 ° C. Estas condiciones de reacción provocarán la oxidación concomitante de la amida de ácido-terc butilsulfínico en la correspondiente amida de ácido-terc butilsulfónico.

Esquema A''



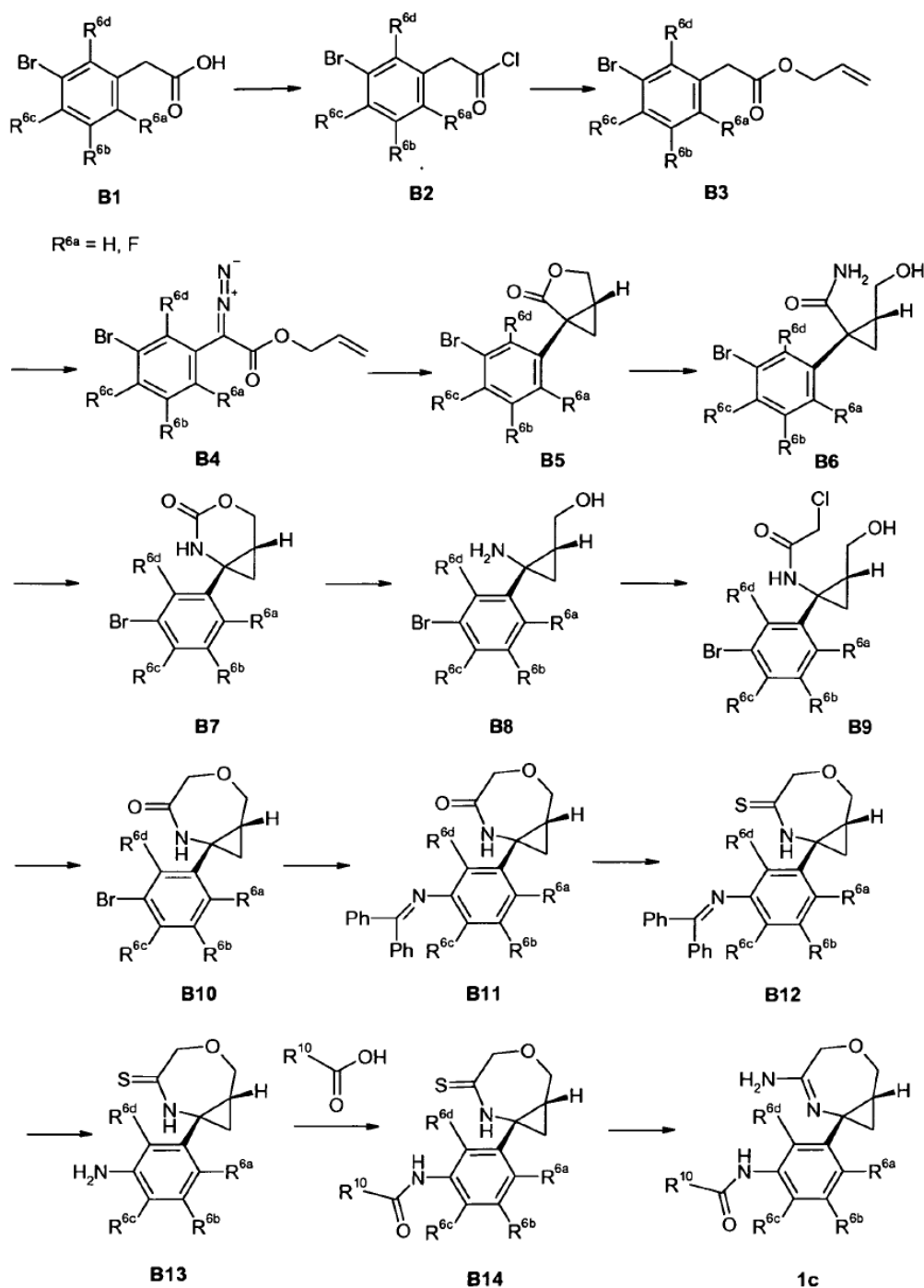
Los ácidos de fórmula general A20, se puede convertir en los ésteres de etilo de fórmula general A21 mediante tratamiento con cloruro de tionilo en etanol a temperaturas entre 23 y 80 ° C.

Los ésteres de amino de fórmula general A22 puede prepararse mediante la escisión de la amida de ácido terc butilsulfónico en los compuestos de fórmula general A21 mediante tratamiento con un ácido fuerte, preferiblemente

ácido trifluorometanosulfónico, en un disolvente clorado, como por ejemplo, diclorometano, a temperaturas entre 0 y 30 °C, preferiblemente a 23 °C. Este método se ha descrito por Sun P., Weinreb S.M., Shang M. en J. Org. Chem. 1997, 62 (24), 8604.

- 5 La ciclación de los amino ésteres de fórmula general A22 en las lactamas de fórmula general A14 puede prepararse mediante la reacción con trimetil aluminio en un disolvente como xileno, preferiblemente tolueno, a una temperatura entre 0 y 100 °C, preferiblemente 23 °C.

Esquema B



10

El cloruro de ácido B2 puede prepararse a partir del correspondiente ácido carboxílico B1 mediante reacción con un cloruro de ácido adecuado, como por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, preferiblemente cloruro de tionilo, con una cantidad catalítica de N, N-dimetilformamida en un disolvente inerte como diclorometano, 1,2-

dicloroetano, benceno o tolueno, preferiblemente tolueno, a una temperatura entre 0 y 110 °C, preferiblemente entre 60 y 90 °C.

5 La alcoholisis del cloruro de ácido B2 en el éster de alilo B3 se puede lograr mediante reacción con exceso de alil alcohol en presencia de una base de amina terciaria, como trietilamina o diisopropilamina, opcionalmente diluido en un disolvente clorado, como diclorometano o 1,2-dicloroetano, preferiblemente diclorometano, a temperaturas entre -20 y 23 °C, preferiblemente entre 0 y 23 °C.

10 El uso de la reacción de diazotransferencia Regitz del éster de alilo B3 se puede convertir en el  $\alpha$ -diazooéster de alilo B4 mediante tratamiento con una azida de sulfonilo, como azida de 4-toluenosulfonilo, azida de metanesulfonilo, azida de 4 dodecilbencenosulfonilo o azida de 4-acetamidobencenosulfonilo, preferiblemente azida de 4-acetamidobencenosulfonilo, en presencia de una base de amina como 1,8-diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4,3,0] non-5-eno (DBN), preferiblemente DBU, en un disolvente de éter, como dietil éter, 1,2-dimetoxietano o THF, preferiblemente THF, a una temperatura entre 0 y 23 °C, preferiblemente 23 °C .

15 El  $\alpha$ -diazooéster de alilo B4 se puede ciclar en la lactona B5 bajo extrusión de dinitrógeno mediante tratamiento con una cantidad catalítica de un complejo de metal de transición, como complejos de cobre (I) o cobre (II), como por ejemplo, trifluorometanosulfonato de ((4S,4'S)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-metileno-4,4'-dibencil-bisoxazol) de cobre (I), (acetilacetato)<sub>2</sub> de cobre (II) o complejos de bis (N-terc-butisalicilaldiminato) de cobre (II), cobalto (II), como por ejemplo, complejos de acetato de (1,3-bis((6aR,7aS)-7,7-dimetil-6,6a,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopropa(h)quinolin-2-imino)-4,5,6,7-tetrafenilisoindo1-1-il)cobalto(II), rutenio (I) o rutenio (II), como por ejemplo, complejos de Ru((1R, 2R)-N,N'-bis (2-bromosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiamina)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, rodio (II), como por ejemplo, dímero de acetato de rodio (II), dímero dímero de octanoato rodio (II), tetraquis ((R)-N-((4-dodecil)fenilsulfonil)prolinato) dirrodio (II), tetraquis(4'-fluorobencil-2-azetidina-4 (S)-carboxilato) dirrodio (II), tetraquis(metil azetidina-2-ona-4 (S)-carboxilato) dirrodio (II), preferiblemente complejos de rodio (II), más preferiblemente dímeros de carboxilato de rodio (II), en un disolvente inerte como diclorometano, 1,2-dicloroetano, benceno o tolueno, preferiblemente diclorometano, a temperaturas entre 0 y 110 °C, preferiblemente entre 23 y 40 °C.

30 Ejemplos para una secuencia similar a la descrita aquí de ácido B1 a lactona B5 y el potencial de la utilización de un ligando quiral en los complejos de rodio (II) para la generación de un compuesto puro o enantioméricamente enriquecido ha sido descrito varias veces por Doyle, M.P. et al. en Org. Lett. 2000, 2(8), 1145-1147, Adv. Synth. Catal. 2001, 343(1), 112-117 y en Adv. Synth. Catal. 2001, 343(3), 299-302.

35 La apertura del anillo de la lactona B5 en la amida B6 puede lograrse mediante reacción con amoníaco en un disolvente alcohólico como metanol o etanol, preferiblemente metanol, en un recipiente sellado a temperaturas entre 23 y 100 °C, preferiblemente entre 50 y 60 °C.

40 El reordenamiento de Hoffmann de la amida B6 en el carbamato cíclico B7 se puede lograr mediante tratamiento con una solución de hipoclorito o hipobromito, preferiblemente hipobromito, en una mezcla de disolvente que consiste en agua, alcohol, como metanol o etanol, preferiblemente metanol, y un éter, como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano o THF, preferiblemente THF, a temperaturas entre -20 y 23 °C, preferiblemente a 23 °C. Durante esta reacción el intermediario isocianato se cicla con el grupo hidroxilo al carbamato cíclico B7 o el carbamato abierto en el anillo correspondiente (no se muestra) con el alcohol utilizado como disolvente incorporado podría ser, además, aislado.

45 El producto del reordenamiento de Hoffmann B7 se puede saponificar en el aminoalcohol B8 mediante reacción con una solución de hidróxido acuoso, como por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, preferiblemente hidróxido de litio, en presencia de un alcohol como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, preferiblemente etanol, a temperaturas entre 23 y 120 °C, preferiblemente entre 80 y 100 °C.

50 La haloacetamida B9, en la que X es cloro o bromo, se puede preparar mediante acilación selectiva del grupo amino en amino alcohol B8 con un cloruro de ácido, como cloruro de cloro- o bromoacetilo, en condiciones bifásicas con una base suave adecuada, como por ejemplo, soluciones acuosas saturadas de hidrogenocarbonato de sodio o potasio, en un disolvente como tolueno, acetato de etilo o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, más preferiblemente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperaturas entre 55 0 y 23 °C.

60 La ciclación de la haloacetamida B9 en la lactama B10 mediante reacción con una base fuerte, como terc-butóxido de potasio o terc-amilato de potasio, en un disolvente como terc-butanol o terc-alcohol amílico, tolueno o THF, preferiblemente terc-butanol, a temperaturas entre 0 y 70 °C, preferiblemente a 23 °C.

65 La conversión del compuesto bromofenilo B10 en las difenilmetil iminas B11 puede efectuarse con una imina, por ejemplo, benzofenona imina y una base, por ejemplo, un alcóxido metálico o más preferiblemente t-butóxido de sodio y un complejo de paladio, por ejemplo, 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'triisopropilbifenilo y tris(dibencilidenacetona) dipaladio aducto de cloroformo en un disolvente como derivado de benceno, por ejemplo, tolueno, a temperaturas entre 80 y 120 °C, preferiblemente entre 90 y 110 °C.

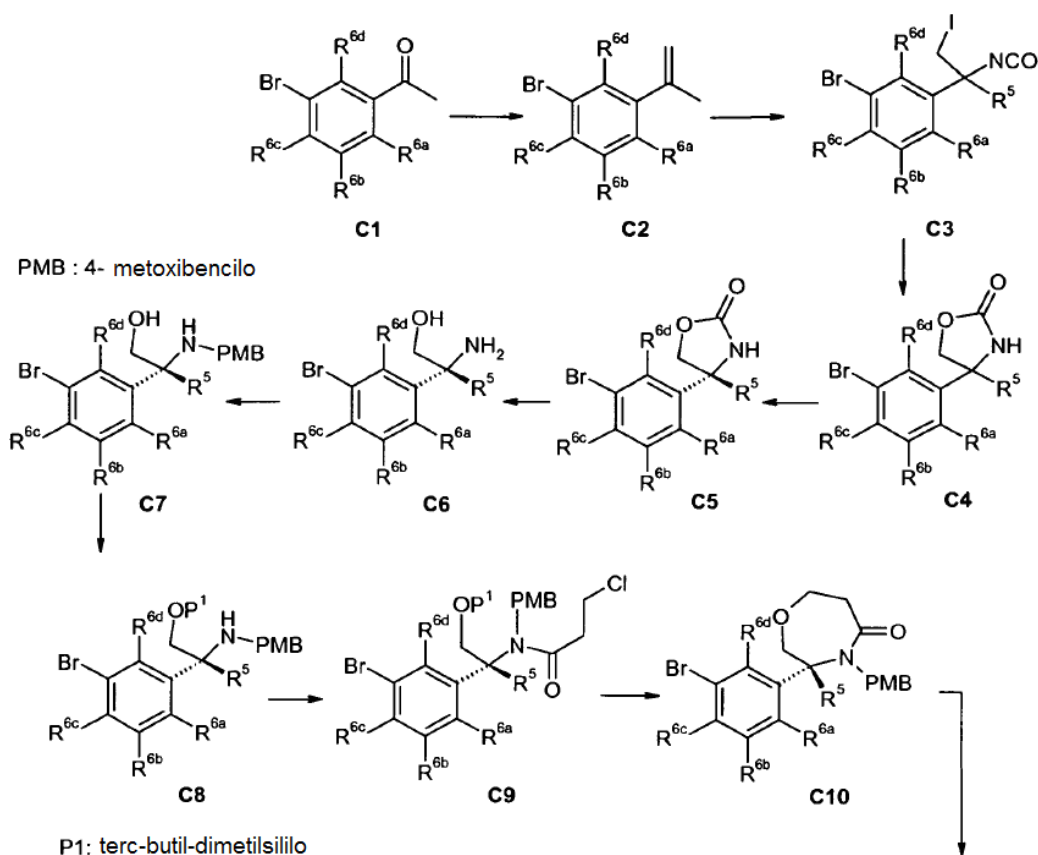
La lactama B11 se puede convertir en la tiolactama B12 mediante reacción con 2,4-bis-(4-metoxi-fenil)-[1,3,2,4] ditiadifosfetano 2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson) o pentasulfuro de fósforo en un disolvente de éter como THF, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, preferiblemente 1,4-dioxano, a temperaturas entre 23 y 100 °C, preferiblemente entre 50 y 80 °C.

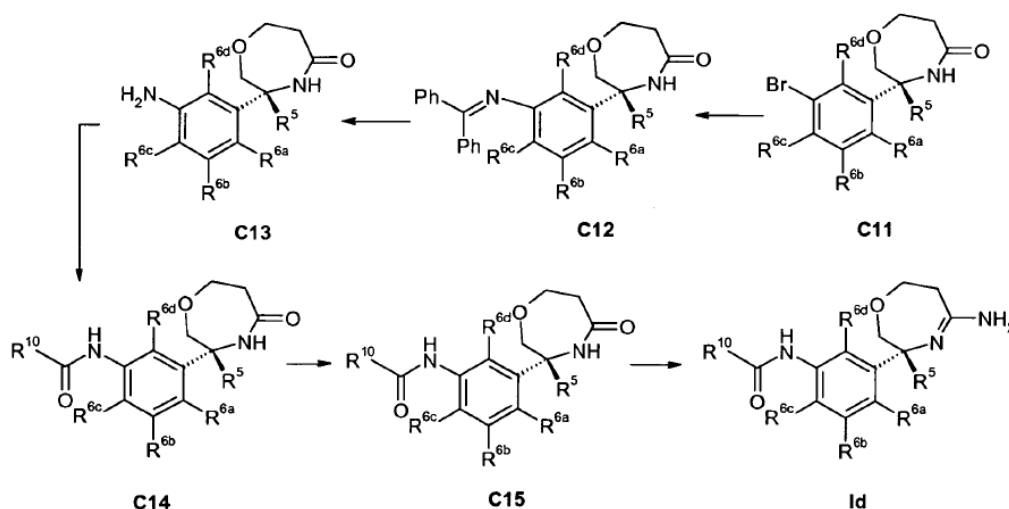
La porción imina benzofenona arilada en la tiolactama B12 puede hidrolizarse en la anilina B13 con ácido mineral acuoso como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, preferiblemente ácido clorhídrico, en un disolvente de éter como THF, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, preferiblemente 1,4-dioxano, a temperaturas entre 0 y 23 °C, preferiblemente a 23 °C. La formación de la tiolactama B12 y la posterior hidrólisis se puede realizar convenientemente en un recipiente de reacción para producir la anilina B13 directamente.

El acoplamiento de las anilinas B13 y el ácido se logró mediante agentes de acoplamiento apropiados como carbodiimidas o sales de uronio, como por ejemplo N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDCI), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU) bajo condiciones básicas, es decir, en presencia de una base, preferiblemente una alquilamina como diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina (TEA), o una amina terciaria como N-metilmorfolina o 4-(dimetilamino)-piridina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado como por ejemplo N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) o diclorometano (DCM), a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente, para proporcionar las amidas B14.

La amino oxazepina Ic puede prepararse a partir de la tiolactama B14 mediante reacción con una solución de amoníaco en un disolvente prótico como metanol, etanol o agua, preferiblemente metanol, con o sin la presencia de un oxidante suave como terc-butilhidroperóxido a temperaturas entre 0 y 60 °C, preferiblemente a 23 °C en presencia de un oxidante o entre 50 y 60 °C en ausencia de un oxidante.

Esquema C





Los compuestos de fórmula **Id** se pueden obtener de la siguiente manera: De acuerdo con el esquema C, la formación de un iluro de metiltrifenilfosonio producido por una base fuerte como butil litio en disolventes como tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas entre  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , seguido de la adición de la cetona de fórmula **C1**, proporciona el alqueno de fórmula **C2** deseado.

El alqueno de fórmula **C2** puede entonces hacerse reaccionar con una mezcla de cianato de plata y yodo en disolventes como dietil éter o mezclas de acetato de etilo y acetonitrilo. El yodoisocianato de fórmula **C3** resultante puede después calentarse con alcoholes como terc-butanol y una base como trietilamina o la base de Huenig, opcionalmente en presencia de tetrafluoroborato de plata, para proporcionar la oxazolidinona de fórmula **C4**.

Debido a su solubilidad, las oxazolidinonas de fórmula **C4** representa un intermediario preferido para la separación de enantiómeros en fase quiral para proporcionar el enantiómero de fórmula **C5** y su antípoda óptica.

La hidrólisis de la base oxazolidinona de fórmula **C5** resultante con una base acuosa como hidróxido de litio proporciona el aminoalcohol de fórmula **C6**.

La N-protección selectiva del aminoalcohol de fórmula **C6** puede efectuarse mediante la aminación reductiva con benzaldehídos, preferiblemente con 4-metoxibenzaldehído, en presencia de agentes reductores como borhidruro sódico o ciano borhidruro sódico, preferiblemente triacetoxiborhidruro sódico para proporcionar la amina de fórmula **C7**.

Ventajosamente, la O-protección del compuesto **C7** puede efectuarse por un grupo sililo, por ejemplo, terc-butildimetilsililo, escindible mediante fluoruro que al mismo tiempo puede más adelante actuar como una base en el paso de ciclación de compuestos de fórmula **C9** para proporcionar compuestos de fórmula **C10**.

De antemano, la N-acilación del aminoalcohol diprotegido de fórmula **C8** puede efectuarse mediante condensación con derivados del ácido propiónico halogenados, preferiblemente con cloruro de 3-cloropropanoilo utilizando condiciones de Schotten-Baumann con por ejemplo, cloroformo como el disolvente orgánico y carbonato de hidrógeno sódico como la base acuosa para formar el sistema bifásico para producir la amida de fórmula **C9**.

La escisión del grupo N-protector del compuesto **C10** puede lograrse preferiblemente mediante un ácido fuerte, por ejemplo, ácido trifluorometanosulfónico, en presencia de anisol y ácido trifluoroacético como disolvente para producir la lactama de fórmula **C11**.

Para la posterior transformación del derivado de anilina de fórmula **C13**, las reacciones de aminación catalizadas por Pd (0) de haluros de arilo se puede aplicar cuando se utilizan equivalentes de amoníaco bis (trimetilsilil) amida de litio, trifenilsililamina, o benzofenona imina como se describe en la técnica (Organic Letters, 2001, 3 (21), 3417-3419 o Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14(2004), 6011-6016). En el esquema C, la reacción que conduce al derivado de imina benzofenona de Fórmula **C12** se ejemplifica así como su escisión en condiciones ácidas para producir el derivado anilina de fórmula **C13**.

La síntesis de la amida de fórmula **C14** se puede realizar mediante procedimientos estándar, como por ejemplo, mediante la reacción con derivados de acilo activados, por ejemplo, haluros de acilo o anhídridos, o mediante reacciones de condensación del ácido utilizando carbodiimidias como reactivos de condensación, por ejemplo, 1-(3-

dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, o derivados de benzotriazol, por ejemplo, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) y similares conocidos por los expertos en la materia.

5 El iminoéter de fórmula C15 se puede conseguir mediante tratamiento de la lactama de fórmula C14 con sales de alquil oxonio, por ejemplo, tetrafluoroborato de trimetiloxonio o tetrafluoroborato de trietiloxonio.

El tratamiento del iminoéter de fórmula C15 con sales de amonio como cloruro de amonio en disolventes polares como alcoholes, por ejemplo, metanol, proporciona el compuesto final de fórmula Id.

10 En un aspecto adicional, la presente invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, tal como se ha definido anteriormente, para su uso como sustancia o medicamento terapéuticamente activo.

15 La presente invención está relacionada con un compuesto de fórmula I para su uso como inhibidor de la actividad de BACE1 y / o BACE2. Por lo tanto, en un aspecto, la invención está relacionada con compuestos de fórmula I, como se define en cualquiera de los párrafos anteriores, para el uso en la inhibición de la actividad de BACE1. En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, como se define en cualquiera de los párrafos anteriores, para el uso en la inhibición de la actividad BACE2. En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, como se define en cualquiera de los párrafos anteriores, para el uso en la inhibición de la actividad de BACE1 y BACE2. En aún otro aspecto, la invención está relacionada con compuestos de fórmula I, como se define en cualquiera de los párrafos anteriores, para el uso en la inhibición de la actividad BACE 1 o BACE2.

25 Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades que pueden mejorarse con la inhibición de la actividad BACE1 y / o BACE2. Como se define más adelante, este tipo de enfermedades y trastornos incluye enfermedades que se caracterizan por niveles elevados de  $\beta$ -amiloide y / o oligómeros  $\beta$ -amiloide y / o placas  $\beta$ -amiloide y otros depósitos, en particular, la enfermedad de Alzheimer, y la diabetes, en particular la diabetes de tipo 2, y otros trastornos metabólicos. El uso para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer y / o diabetes de tipo 2 es de particular interés.

30 En un aspecto, los compuestos de fórmula I de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades que pueden mejorarse con la inhibición de la actividad de BACE1. "Las enfermedades que pueden mejorar con la inhibición de la actividad de BACE1" son las enfermedades y trastornos que se caracterizan por elevados niveles de  $\beta$ -amiloide y / o oligómeros  $\beta$ -amiloide y / o placas  $\beta$ -amiloide y depósitos adicionales, en particular, la enfermedad de Alzheimer .

35 En concreto, la presente invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, como se define en cualquiera de los párrafos anteriores, para el uso como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

40 En otro aspecto de la Invención, los compuestos de fórmula I de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades que pueden mejorar con la inhibición de la actividad BACE2.

45 Tal como se ha descrito hasta aquí, los compuestos de fórmula I de la Invención serán útiles en la preservación y restauración de la función de las células beta y en la estimulación de secreción de insulina en los pacientes diabéticos y no diabéticos con alteración de la tolerancia a la glucosa o que se encuentran en una condición pre-diabética. Pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 1 o para retrasar o prevenir que un paciente con diabetes de tipo 2 necesite terapia con insulina. La compuestos de fórmula I son útiles además para mejorar la hiperinsulinemia, que a menudo se produce en los pacientes diabéticos o pre-diabéticos y en la reducción de los riesgos asociados con el síndrome metabólico, que también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades vasculares como la hipertensión.

50 Así, la expresión "enfermedades que pueden mejorar con la inhibición de la actividad BACE2" significa enfermedades como las enfermedades cardiovasculares y metabólicas, en particular, la diabetes, más en particular, la diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, la glucosa alterada en ayunas, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, la pre-diabetes, síndrome metabólico, diabetes tipo 1, las complicaciones de la diabetes, incluyendo nefropatía diabética, retinopatía diabética y neuropatía diabética, enfermedad renal crónica, dislipidemia, aterosclerosis, infarto de miocardio, la hipertensión y otros trastornos cardiovasculares y metabólicos.

60 En particular, la expresión "enfermedades que pueden mejorar con la inhibición de la actividad BACE2" está relacionada con la diabetes, en particular, la diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa, la pre-diabetes, el síndrome metabólico y la hipertensión. Más en particular, la 'expresión "enfermedades que se asocian con la inhibición de la actividad BACE2" está relacionada con la diabetes, en particular, la diabetes de tipo 2.



En concreto, la presente invención está relacionada con un compuesto de fórmula I, como se define en cualquiera de los párrafos anteriores, para el uso como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes de tipo 2.

5 La invención también está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente como ingrediente activo y un portador farmacéuticamente aceptable y / o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable. Más específicamente, la invención está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I útiles para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades que pueden mejorar con la inhibición de la actividad BACE1 y / o BACE2.

10 La Invención está relacionada además con el uso de un compuesto de fórmula I tal como se ha definido aquí anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades que pueden mejorar con la inhibición de la actividad BACE1 y / o BACE2, en particular para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades y trastornos que se caracterizan por niveles elevados de  $\beta$ -amiloide y / o oligómeros  $\beta$ -amiloide y / o placas  $\beta$ -amiloide y otros depósitos, en particular, la enfermedad de Alzheimer, y la diabetes, en particular, la diabetes de tipo 2, y otros trastornos metabólicos.

15 En un aspecto, la invención está relacionada con el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades que pueden mejorar con la inhibición de la actividad BACE1. En concreto, la invención está relacionada con el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades y trastornos que se caracterizan por niveles elevados de  $\beta$ -amiloide y / o oligómeros  $\beta$ -amiloide y / o placas  $\beta$ -amiloide y otros depósitos, en particular, la enfermedad de Alzheimer.

20 En otro aspecto, la invención está relacionada con el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación un medicamento para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades que pueden mejorar con la inhibición de la actividad BACE2. En concreto, la invención está relacionada con el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes, en particular, la diabetes de tipo 2.

25 La invención está relacionada además con el uso de compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades que pueden mejorar con la inhibición de la actividad de BACE1 y / o BACE2.

### 30 Pruebas farmacológicas

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención están asociados con la inhibición de la actividad BACE1 y / o BACE2. Los compuestos se analizaron de acuerdo con los ensayos que aquí se proporcionan.

#### 35 Ensayo de disminución de A $\beta$ celular:

40 Las células HEK293 humanas que están transfectadas de forma estable con un vector que expresa DNAC del gen APP wt humano (APP695) se utilizaron para evaluar la potencia de los compuestos en un ensayo celular. Las células se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos en medio de cultivo celular (Iscove, más el 10% (v / v) de suero fetal bovino, glutamina, penicilina / estreptomycin) a aproximadamente 80% de confluencia y se añadieron los compuestos a una concentración 10x en un volumen 1 / 10 de medio sin FCS que contiene 8% de DMSO (la concentración final de DMSO se mantuvo a 0,8% v / v). Después de 18-20 horas de incubación a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> en un incubador humidificador, el sobrenadante del cultivo se recogió para la determinación de las concentraciones de A $\beta$ 40. Placas de 96 pocillos de ELISA (por ejemplo, Nunc Maxisorb) se recubrieron con anticuerpo monoclonal, que reconoce específicamente el extremo C-terminal de A $\beta$ 40 (Brockhaus et al., NeuroReport 9, 1481 - 1486; 1998). Después del bloqueo de sitios de unión no específicos con por ejemplo, 1% de BSA y lavado, se añadieron los sobrenadantes de cultivo en diluciones adecuadas junto con un anticuerpo de detección de A $\beta$  acoplado a peroxidasa de rábano picante (por ejemplo, anticuerpo 4G8, Senetek, Maryland Heights, MO) y se incubó durante 5 a 7 horas. Posteriormente los pocillos de la placa de microtitulación se lavaron extensivamente con solución salina tamponada con Tris que contiene 0,05% de Tween 20 y el ensayo se desarrolló con tetrametilbenzidina/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en tampón de ácido cítrico. Después de detener la reacción con un volumen de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1N la reacción se midió en un lector de ELISA a una longitud de onda de 450 nm. Las concentraciones de A $\beta$  en los sobrenadantes de cultivo se calcularon a partir de una curva estándar obtenida a partir de concentraciones conocidas de cantidades de péptido A $\beta$  puro.

#### 60 Ensayo para la inhibición de BACE mediante la medición de la escisión de TMEM27 celular:

El ensayo utiliza el principio de la inhibición de la escisión de TMEM27 humana mediante BACE2 celular endógeno en la línea celular de rata Insle y cambio desde la superficie de la célula al medio de cultivo, seguido de la detección en un ensayo ELISA. La inhibición de BACE2 impide la escisión y el cambio de una manera dependiente de la dosis.

5 La línea celular estable "INS-TMEM27" representa una línea celular derivada de INSle con expresión inducible (usando el sistema de TetOn) de hTMEM27 de longitud completa de una manera dependiente de doxiciclina. Las células se cultivan durante todo el experimento en RPMI1640 + Glutamax (Invitrogen), penicilina / estreptomina, suero bovino fetal al 10%, piruvato 100 mM, beta-mercaptoetanol 5 mM, 100 microgramos / ml de G418 y 100 microgramos / ml de higromicina y se cultivan en un cultivo adherente a 37 °C en una incubadora de cultivo celular estándar de CO<sub>2</sub>.

10 Las células INS-TMEM27 se siembran en placas de 96 pocillos. Después de 2 días en cultivo, se añade el inhibidor de BACE2 en un intervalo de concentraciones requerido por el ensayo y después de otras dos horas, se añade doxiciclina a una concentración final de 500 ng / ml. Las células se incubaron durante otras 46 horas y se recogió el sobrenadante para la detección de cambio de TMEM27.

15 Se utiliza un ensayo ELISA (usando un par de anticuerpos de ratón anti-TMEM27 humano, generado contra el dominio extracelular de TMEM27) para la detección de TMEM27 en el medio de cultivo. Se calcula una CE<sub>50</sub> para la inhibición de BACE2 mediante la lectura de ELISA para cada concentración de inhibidor con un programa de ajuste de curvas estándar como XLFit para el programa de hoja de cálculo Excel.

Transferencia de energía por resonancia de inmunofluorescencia (FRET) para la inhibición de BACE2:

25 El ectodominio de la enzima BACE2 (derivado del plásmido "pET17b-T7-hu proBACE2") se preparó como se describe en Ostermann et al., "Crystal Structure of Human BACE2 in Complex with a Hydroxyethylamine Transition-state Inhibitor", Journal of Molecular Biology 2006, 355, 249-261. La pro-enzima se almacenó a 4 °C a una concentración de 70 µg / ml.

30 El ensayo de FRET se realizó esencialmente como se describe en Grüniger-Leitch et al., Journal of Biological Chemistry (2002) 277 (7) 4687-93 ("Substrate and inhibitor profile of BACE (beta-secretase) and comparison with other mammalian aspartic proteases"). En resumen, un péptido se diseña para ser escindido por la proteasa. El péptido está marcado con dabcilo en el extremo N terminal y amarillo Lucifer en el extremo C-terminal, de forma que para un péptido intacto la fluorescencia del amarillo Lucifer está apantallada por el dabcilo. Cuando el péptido está cortado por BACE2, el apantallamiento se elimina y se genera una señal fluorescente.

35 El ensayo se realizó como se describe en Grüniger et al. 2002 a pH 4,5 utilizando una concentración de sustrato de 5 µM. Se diseñó un péptido FRET basado en la secuencia TMEM27, dabcil-QTLEFLKIPS-LucY. BACE2 tiene una alta actividad contra esta secuencia, que no está relacionada con los sustratos conocidos basados en APP. Por el contrario, BACE1 tiene actividad insignificante contra este péptido.

40 La lectura del ensayo es la tasa inicial del cambio de la intensidad de fluorescencia proporcionando una medida relativa de la actividad BACE2. Los valores pequeños corresponden a una inhibición alta y los valores más grandes a una inhibición baja. Para determinar los valores de CI<sub>50</sub> (es decir, la concentración que inhibe la actividad de la enzima en un 50%) del compuesto para BACE2, normalmente, se realizan 12 ensayos con una gama de concentraciones elegidas empíricamente para proporcionar una inhibición baja, alta e intermedia de la proteasa. Los valores de CI<sub>50</sub> se determinaron usando estos valores de ensayo generados para un rango de concentraciones de inhibidor y el programa de ajuste de curva XLfit (IDBS) usando el modelo dosis-respuesta sigmoidal.

45 La compuestos preferidos de acuerdo con la fórmula I poseen una actividad inhibidora en el ensayo anterior (CI<sub>50</sub>) preferiblemente de 5 nM a 50 µM, más preferiblemente de 5 nM a 1 µM.

50 Por ejemplo, los siguientes compuestos mostraron los siguientes valores de CI<sub>50</sub> en el ensayo descrito anteriormente:

Ejemplo	Ensayo celular TMEM27 [µM]	Ensayo celular Abeta40 [µM]	Ejemplo	Ensayo celular TMEM27 [µM]	Ensayo celular Abeta40 [µM]
1	11,06	0,073	61	0,001	0,0002
2	>10,00	2,197	62	0,001	0,0018
3	0,245	0,034	63	0,091	0,0003
4	8,9	0,63	64	0,400	0,36
5	0,000885	0,0009	65	0,056	0,048
6	0,0036	0,036	66	0,05444	0,0153
7	0,00145	0,016	67	67,4	0,2881
8	0,0018	0,0025	68	5,24908	3,85

Ejemplo	Ensayo celular TMEM27 [μM]	Ensayo celular Abeta40 [μM]	Ejemplo	Ensayo celular TMEM27 [μM]	Ensayo celular Abeta40 [μM]
9	0,01	0,0016	69	142,1	5,07
10	0,0016	0,0011	70	0,17162	0,0052
11	0,002	0,0021	71	12,4	1,5
12	0,12	0,009	72	2,43721	0,59
13	0,044	0,25	73	6,51529	0,3
14	0,0695	0,093	74	3,38	0,01
15	0,038	0,88	75	0,08976	0,41
16	0,0135	0,014	76	0,56831	0,004
17	0,4	0,92	77	0,17856	0,75
18	0,12	0,022	78	0,0743	0,06
19	0,056	0,44	79	0,06708	0,07
20	0,038	0,22	80	0,05591	0,023
21	0,0087	0,0032	81	420,6	5,68
22	0,055	0,98	82	0,03617	0,04
23	0,14	1,64	83	0,01969	0,015
24	0,028	5,87	84	0,06022	0,13
25	0,051	0,007	85	0,02925	0,28
26	0,0053	0,0013	86	0,49082	0,37
27	0,058	0,044	87	0,13403	1,12
28	0,13	0,34	88	0,35381	0,005
29	0,0033	0,0053	89	5,76	29,3
30	0,043	0,0021	90	0,0853	0,005
31	0,0026	0,001	91	0,4534	1,23
32	0,0044	0,0045	92	0,73094	2,8
33	0,24	0,09	93	155	0,51
34	0,38	0,076	94	0,02427	0,01
35	0,029	0,014	95	0,06631	0,022
36	0,0084	0,038	96	0,2953	0,057
37	0,025	0,054	97	0,44372	0,22
38	0,17	0,055	98	0,13113	0,039
39	0,003	0,0026	99	0,11839	0,13
40	0,0062	0,0059	100	0,51609	2,8
41	0,003	0,0072	101	1,11367	0,012
42	0,0024	0,0074	102	2,20412	0,033
43	0,0047	0,023	103	0,307	0,0029
44	0,0012	0,0024	104	0,09559	0,16
45	0,011	0,011	105	0,37798	0,013
46	0,0065	0,0017	106	2,16749	0,63
47	0,046	0,058	107	0,88577	0,79
48	0,088	0,001	108	0,04955	0,0057
49	1,11	0,022	109	0,14301	0,0019
50	0,071	0,16	110	0,00903	0,0008
51	8,59	0,1	111	0,03051	0,0007
52	0,12	0,049	112	0,129	0,069
53	0,041	0,01	113	0,12282	0,0358
54	0,57	0,029	114	0,00968	0,0049
55	0,19	0,14	115	0,006	0,0038
56	0,0156	0,0015	116	0,189	0,02
57	0,28	0,014	117	30,04	0,034
58	0,139	0,12	118	14,84	0,34
59	0,17	0,16	119	0,00903	0,0008
60	4,16	0,026			

## Composiciones farmacéuticas

- 5 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como sustancias terapéuticamente activas, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, y cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, sin embargo,

efectuarse también por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones para inyección.

5 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con vehículos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se pueden utilizar lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, como tales vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos y semi-sólidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa no suelen ser necesarios vehículos, sin embargo en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y Similares. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos o semi-líquidos y similares.

15 Las preparaciones farmacéuticas pueden, además, contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables como conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, ventas para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener aún otras sustancias terapéuticamente valiosas.

20 Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, como lo es un proceso para su producción, que consiste en incorporar uno o más compuestos de fórmula I y / o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma general de administración galénica con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

25 La dosis puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, tiene que ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosificación para adultos puede variar desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día, especialmente desde 1 a 500 mg por día, de un compuesto de fórmula I o de la correspondiente cantidad de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el perfil farmacocinético preciso del compuesto, la dosis diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior puede también ser excedido cuando este se considere indicado.

35 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla, sino que sirven como una representación de la misma. Ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención son:

Ejemplo A

40 Los comprimidos de la siguiente composición se fabrican de la forma habitual:

Tabla 1: posible composición de comprimido

ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

45 Proceso de fabricación:

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granulate con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50°C.
3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

50 Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

Tabla 2: posible composición de cápsula

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

Proceso de fabricación:

- 5
1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
  2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
  3. Rellenar en una cápsula adecuada.
- 10 El compuesto de fórmula I, lactosa y almidón de maíz se mezclan primero en un mezclador y después en una máquina de trituración. La mezcla se retorna al mezclador, se le añade el talco y se mezcla exhaustivamente. La mezcla se rellena con una máquina en cápsulas adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina duras.

Ejemplo B-2

- 15 Se fabrican cápsulas de gelatina blandas de la siguiente composición:

Tabla 3: posible composición de cápsula de gelatina blanda

ingrediente	mg/ cápsula
Compuesto de fórmula I	5
Cera amarilla	8
Aceite de soja hidrogenado	8
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
Aceite de soja	110
Total	165

- 20 Tabla 4: posible composición de cápsula de gelatina blanda

ingrediente	mg/ cápsula
Gelatina	75
Glicerol 85 %	32
Karion 83	8 (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4
Óxido de hierro amarillo	1,1
Total	116,5

Proceso de fabricación

- 25 El compuesto de fórmula I se disuelve bajo una fusión caliente del resto de ingredientes y la mezcla se rellena en cápsulas de gelatina blandas de un tamaño adecuado. Las cápsulas de gelatina blandas rellenas se tratan de acuerdo con los procedimientos usuales.

30 Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la siguiente composición:

Tabla 5: posible composición de supositorios

- 35
- | ingrediente            | mg/sup. |
|------------------------|---------|
| Compuesto de fórmula I | 15      |
| Masa de supositorio    | 1285    |
| Total                  | 1300    |

## Proceso de fabricación

- La masa de supositorio se funde en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla exhaustivamente y se enfría a 45°C. Tras esto, el compuesto de fórmula I en polvo muy fino se le añade y se agita hasta que se dispersa por completo.
- 5 La mezcla se vierte en moldes de supositorio de un tamaño adecuado, se deja enfriar, los supositorios se retiran de los moldes y se empaquetan individualmente en papel de cera o de aluminio.

## Ejemplo D

- 10 Se fabrican soluciones para inyección de la siguiente composición:

Tabla 6: posible composición de soluciones para inyección

ingrediente	mg/ solución para inyección.
Compuesto de fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
Ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
agua para soluciones para inyección	hasta 1,0 ml

- 15 Proceso de fabricación

El compuesto de fórmula I se disuelve en una mezcla de Polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta a 5,0 con ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtra, se rellena en viales utilizando una cantidad apropiada y se esteriliza.

- 20 Ejemplo E

Se fabrican sobres de la siguiente composición:

- 25 Tabla 7: posible composición de los sobres

Ingrediente	mg/sobre
Compuesto de fórmula I	50
Lactosa, polvo fino	1015
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
Carboximetilcelulosa sódica	14
Polivinilpirrolidona K 30	10
Estearato de magnesio	10
Aromatizantes	1
Total	2500

## Proceso de fabricación

- 30 El compuesto de fórmula I se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granulan con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos aromatizantes y se rellena en sobres.

## Ejemplos

- 35 General:

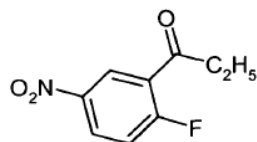
- 40 EM: La espectrometría de masas (EM) se mide con un método de pulverización iónica positiva o negativa (ISP o ISN) en una máquina Perkin-Elmer SCIEX API 300 o con el método de impacto de electrones (IE, 70 eV) en un espectrómetro Finnigan MAT SSQ 7000.

## Abreviaturas:

- 45 DCC = N,N'-diisopropil-carbodiimida, DCE = 1,2-dicloroetano, DCM=diclorometano, DIEA = diisopropiletilamina, DMAc = dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = dimetil sulfóxido, EDCI = clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, HATU = hexafluorofosfato 1-[bis(dimetilamino) metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido, HCl = cloruro de hidrógeno, HPLC = cromatografía líquida de alta resolución, LDA = diisopropilamida de litio, EM = espectro de masas, RMN = resonancia magnética nuclear, TEA = trietilamina, TBME = terc-butil metil éter, y THF = tetrahidrofurano.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustración de la invención. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino meramente como representación de la misma.

5 Síntesis del intermediario 1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-propan-1-ona A1A



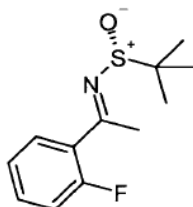
10 A una solución de 1-(2-fluoro-fenil)-propan-1-ona (99 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (80 ml) enfriado a  $-30^{\circ}\text{C}$  se le añadió lentamente ácido nítrico fumante (8 ml) durante 20 min. y la solución se agitó a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 15 min. La mezcla se vertió lentamente en una mezcla agitada de 200 ml de agua y 400 g de hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se extrajo de nuevo con agua y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso 1M. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando una mezcla de heptano y acetato de etilo como eluyente para proporcionar el Intermediario nitro J puro. EM (ISP):  $m/z = 198,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Síntesis del Intermediario sulfinil iminas A2

20 Procedimiento general

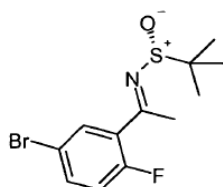
A una solución de la (R)-(+)-terc-butilsulfonamida (66 mmol) en THF (350 ml) se añadió posteriormente la cetona A1 (72,6 mmol) y etóxido de titanio (IV) (132 mmol) y la solución se agitó a temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a  $22^{\circ}\text{C}$ , se trató con salmuera (400 ml), la suspensión se agitó durante 10 min. y se filtró sobre dicalite. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando ciclohexano/acetato de etilo para proporcionar la imina de sulfinilo A2 pura.

Intermediario A2A



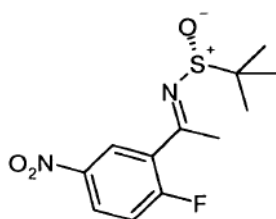
30 Comenzando a partir de 1-(2-fluorofenil)-etanona, el producto [1-(2-fluorofenil)-(E)-etiliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite marrón pálido. EM (ISP):  $m/z = 242,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 Intermediario A2B



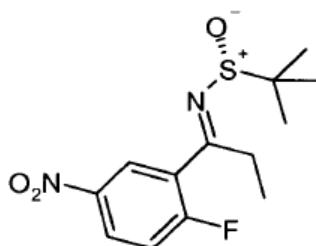
40 Comenzando a partir de la 1-(2-fluoro-5-bromo-fenil)-etanona comercialmente disponible [Nº de CAS 477-89-3], el producto [1-(2-fluoro-5-bromo-fenil)-(E)-etiliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite rojo pálido. EM (ISP):  $m/z = 320,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Intermediario A2C



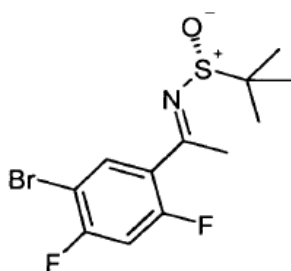
- 5 Comenzando a partir de 2'-fluoro-5'-nitroacetofenona, el producto [1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-(E)-etiliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite rojo pálido. EM (ISP):  $m/z = 287,2 [M+H]^+$ .

Intermediario A2D



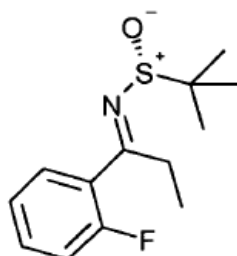
- 10 Comenzando a partir de 1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-propan-1-ona, el producto [1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-prop-(E)-iliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite rojo pálido. EM (ISP):  $m/z = 301,3 [M+H]^+$ .

Intermediario A2E



- 15 Comenzando a partir de la 1-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-etanonona comercialmente disponible [N° de CAS 864773-64-8] el producto [1-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-et-(E)-iliden]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite rojo pálido. EM (ISP):  $m/z = 338,1[M+H]^+$  y  $340,1 [M+2+H]^+$ .

- 20 Intermediario A2F



- 25 Comenzando a partir de 1-(2-fluoro-fenil)-propan-1-ona, el producto [1-(2-fluoro-fenil)-prop-(E)-iliden]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite amarillo pálido. EM:  $m/z = 256,2 [M+H]^+$ .

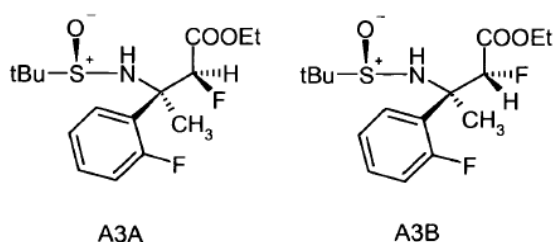
Síntesis del Intermediario ésteres de sulfonamida A3

- 30 Procedimiento general (via reacción de Reformatsky)



5 En un aparato seco se calentó una suspensión de polvo de zinc recién activado (1,63 g, 24,9 mmol) en THF seco (70 ml) bajo una atmósfera inerte a reflujo. Una solución de la imina de sulfinilo A2 (24,9 mmol) y el bromo-acetato (24,9 mmol) en THF seco (15 ml) se añadió por goteo durante un periodo de 15 min. y la suspensión se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla enfriada se repartió entre NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso y acetato de etilo, la capa orgánica se secó y se evaporó. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando heptano/acetato de etilo para proporcionar el éster de sulfinamida A3.

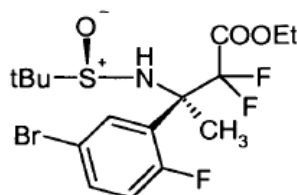
Intermediarios A3A y A3B



10 Comenzando a partir de [1-(2-fluorofenil)-(E)-etiliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico y 2-bromo-2-fluoroacetato de etilo, el isómero menor de más rápida elución 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoro-3-(2-fluorofenil) butanoato de (2S,3R)-etilo (Intermediario A3A) se obtuvo como un aceite marrón oscuro. EM (ISP): m/z = 348,2 [M+H]<sup>+</sup>.

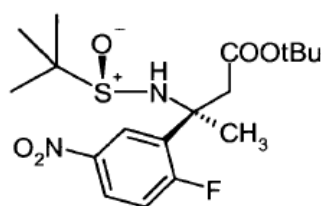
15 La segunda fracción contenía el isómero mayor de elución más lenta 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoro-3-(2-fluorofenil)butanoato de (2R,3R)-etilo (Intermediario A3B) como un aceite marrón. EM (ISP): m/z = 348,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Intermediario A3C



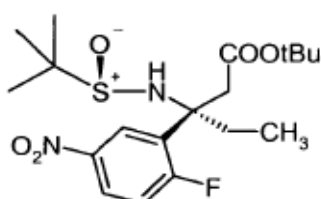
25 Comenzando a partir de (R)-2-metil-propano-2-sulfínico [1-(2-fluoro-5-bromo-fenil)-(E)-etiliden]-amida y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo, el producto 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-2,2-difluoro-3-(2-fluoro-5-bromo-fenil)butanoato de (3R)-etilo se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP): m/z = 446,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermediario A3D



30 Comenzando a partir de [1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-et-(E)-iliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, el producto (S)-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-(R)-3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de terc-butilo se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP): m/z = 403,0 [M+H]<sup>+</sup>.

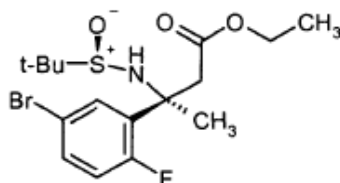
35 Intermediario A3E



Comenzando a partir de [1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-prop-(E)-iliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, el producto (S)-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-(R)-3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-pentanoato de terc-butilo se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 417,5 [M+H]^+$ .

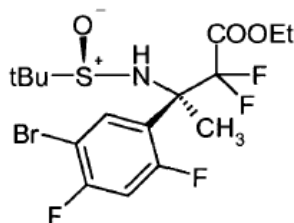
## 5 Intermediario A3F

(S)-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo



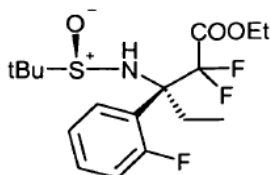
10 Un frasco de fondo redondeado de 750 ml seco de cuatro cuellos equipado con un agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro interno y septo se cargó con polvo de zinc activado (30,6 g, 468 mmol) y cloruro de cobre (I) (4,64 g, 47 mmol), los dos sólidos se mezclaron bajo una corriente lenta de nitrógeno mientras que el frasco se secó con una pistola de calor. Tras enfriar a 23 °C, THF seco (90 ml) se añadió para producir una solución oscura, se calentó a reflujo y se agitó vigorosamente durante 30 min. El baño de calor se retiró y se añadió una solución de bromoacetato de etilo (12,95 ml, 117 mmol) en THF seco (50 ml) a dicha tasa para reiniciar el reflujo y se mantuvo un reflujo controlable. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante 30 min. a 50 °C. Se enfrió a 5 °C, una solución de [1-(2-fluoro-5-bromofenil)-(E)-etiliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (Intermediario A2B) (15,0 g, 47 mmol) en THF seco (60 ml) se añadió por goteo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de decalite, se lavó con TBME, el filtrado se lavó con ácido cítrico 5%, sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título bruto como un aceite naranja (20,3 g, 106%), que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. EM (ISP):  $m/z = 408,0 [(M+H)^+]$  y  $410,1 [(M+2+H)^+]$ .

## 25 Intermediario A3G



30 Comenzando a partir de [1-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-et-(E)-iliden]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (Intermediario A2E) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo, el producto (R)-3-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 462,1 [M+H]^+$  y  $464,1 [M+2+H]^+$ .

## 35 Intermediarios A3H



40 Comenzando a partir de [1-(2-fluoro-fenil)-prop-(E)-iliden]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico, el producto (R)-2,2-difluoro-3-(2-fluoro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-pentanoato de etilo se obtuvo como un aceite incoloro. EM:  $m/z = 380,2 [M+H]^+$ .

Procedimiento general (via reacción con enolato de titanio)

45 A una solución de diisopropilamida (21,9 ml) en THF (250 ml) se añadió a -78 °C n-butilitio (solución 1,6 M en hexano, 97,2 ml) y la agitación continuó a -78 °C durante 30 min. La solución se trató con acetato de metilo (12,4 ml)

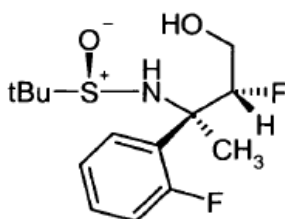
y tras 30 min. se añadió una solución de clortriisopropoxititanio (43,0 g) en THF (50 ml) y la agitación continuó a -78 °C durante 30 min. La mezcla se trató con una solución de imina de sulfinilo A2 (47,1 mmol) en THF (25 ml) y la agitación continuó a -78 °C durante 3 h. La mezcla se paró con solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (300 ml) y la mezcla se filtró sobre dicalite. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando ciclohexano/acetato de etilo (1:2) para proporcionar el éster de sulfonamida puro A3.

#### Síntesis del Intermediario alcoholes de sulfonamida A4

##### 10 Procedimiento general

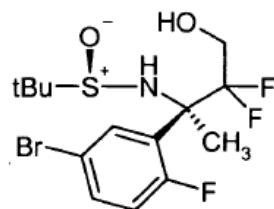
Una solución del éster de sulfonamida A3 (12,7 mmol) en THF seco (50 ml) se trató a 0 °C con borhidruro de litio (25,3 mmol) y la agitación continuó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se paró mediante la adición de ácido acético (2 ml) y agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para proporcionar el Intermediario sulfonamida alcohol puro A4.

##### Intermediario A4A



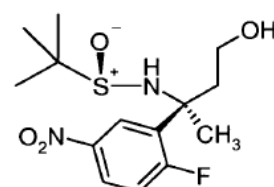
Comenzando a partir de 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2-fluoro-3-(2-fluorofenil)butanoato de (2R,3R)-etilo, el producto [(1R,2R)-2-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como cristales rojo pálido. EM (ISP): m/z = 306,1 [M+H]<sup>+</sup>.

##### Intermediario A4B



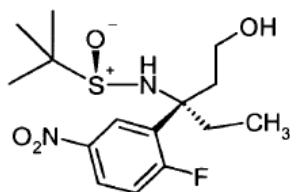
Comenzando a partir de 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2,2-difluoro-3-(2-fluoro-5-bromo-fenil)butanoato de (3R)-etil, el producto (S)-N-((R)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxi-2-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida se obtuvo como un sólido incoloro. EM (ISP): m/z = 402,2 [M+H]<sup>+</sup>.

##### Intermediario A4C



Comenzando a partir de (S)-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-(R)-3-(2-metil-propano-2-sulfonilamino)-butirato de terc-butilo, el producto [(S)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP): m/z = 333,0 [M+H]<sup>+</sup>.

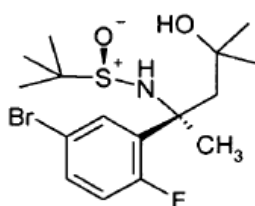
##### Intermediario A4D



5 Comenzando a partir de (S)-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-(R)-3-(2-metil-propano-2-sulfimilamino)-pentanoato de terc-butilo, el producto [(S)-1-etil-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 347,0[M+H]^+$ .

Intermediario A4E

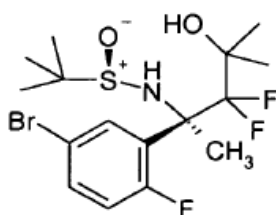
10 [(S)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,3-dimetil-butil]-amida del ácido (R)-2-Metil-propano-2-sulfínico



15 A una solución de (S)-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (Intermediario A3F) (10,0 g, 24 mmol) en THF anhidro (300 ml) a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió por goteo una solución de bromuro de metil magnesio (3,2 M en THF; 61,2 ml, 196 mmol) durante 30 min. La solución amarilla se agitó durante 1 h a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después durante 16 h a  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La solución amarilla se paró con 200 ml de solución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (10,8 g, 95%; ca. 85% pureza), que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. EM (ISP):  $m/z = 394,1 [(M+H)^+]$  y  $396,1 [(M+2+H)^+]$ .

Intermediario A4F

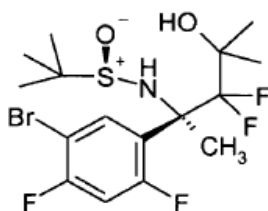
25 (R)-N-((R)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



30 A una solución de 3-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2,2-difluorobutanoato de (R)-etilo (Intermediario A3C) (10,5 g, 23,6 mmol) en THF anhidro (150 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió por goteo una solución de bromuro de metilmagnesio (3,2 M en 2-metil-THF; 59,1 ml, 189 mmol), el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 18 h. Se vertió cuidadosamente en sol. sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La eliminación del disolvente al vacío proporcionó (R)-N-((R)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (10,565 g, 23,6 mmol, rendimiento 99,7 %) como una goma amarilla, que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. EM (ISP):  $m/z = 430,1 [(M+H)^+]$  y  $432,1 [(M+2+H)^+]$ .

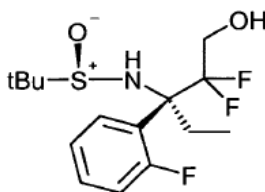
Intermediario A4G

40 (R)-N-((R)-2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



5 A una solución de 3-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2,2-difluorobutanoato de (R)-etilo (Intermediario A3G) (23,1 g, 50,0 mmol) en THF anhidro (700 ml) a -78 °C se añadió por goteo una solución de bromuro de metilmagnesio (3,2 M en 2-metil-THF; 125 ml, 400 mmol), el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a 23 °C durante 18 h. Se vertió cuidadosamente en sol. sat. de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó (R)-N-((R)-2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (21,4 g, 47,7 mmol, 95,5 % rendimiento) como un sólido amarillo, que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. EM (ISP): m/z = 448,1 [(M+H)<sup>+</sup>] y 450,1 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

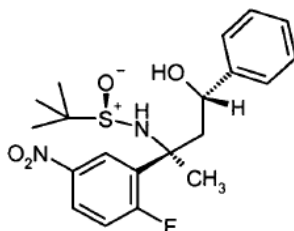
Intermediarios A4H



15 Comenzando a partir de (R)-2,2-difluoro-3-(2-fluoro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfonilamino)-butirato de etilo, el producto [(R)-1-etil-2,2-difluoro-1-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/z = 338,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Intermediario A4G

(R)-2-Metil-propano-2-sulfínico [(1S,3S)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-3-fenil-propil]-amida



25 A una solución de [(S)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (Intermediario A4C) (1,1 g, 3,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (35 ml) a 23°C se añadió peryodinato Dess-Martin (1,825g, 4,3 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 3h. La mezcla de reacción se vertió en 20mL de una solución 1M de NaHCO<sub>3</sub> acuoso que contiene 2g de tiosulfato de sodio, pentahidratado y la mezcla se agitó a 23°C durante 15 min. Las dos fases se separaron, la fase orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la eliminación del disolvente al vacío proporcionó un residuo. La purificación del residuo se realizó mediante cromatografía sobre sílice utilizando una mezcla de heptano y una solución de trietilamina al 3% en acetato de etilo que proporcionó la [(S)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-1-metil-3-oxo-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (970 mg, 47,7 mmol, rendimiento 88 %) como un sólido blanco apagado. EM (ISP): m/z = 331,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

35 A una solución de triisopropóxido de clorotitanio (6,57g, 25,2mmol) en 80mL de THF seco a 0°C se le añadió lentamente tiofenilo (solución 2,0M en dibutiléter, 12,6mL, 25,2mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min., seguido de una adición lenta de una solución de [(S)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-1-metil-3-oxopropil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (4,2g, 12,6mmol) en 30mL de THF seco. La mezcla de reacción resultante se dejó calendar hasta 23°C y se agitó a 23°C durante 2h. El medio de reacción se vertió lentamente en una mezcla agitada de una solución saturada acuosa de NaCl y acetato de etilo, que se agitó durante 15 min. hasta que precipitó. La suspensión se filtró sobre celite, el filtrado se vertió en un embudo de separación y se extrajo con agua. La fase

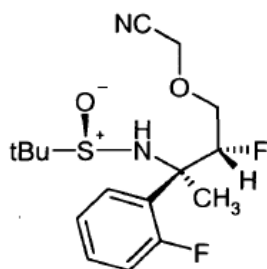
orgánica recogida se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y la eliminación del disolvente al vacío proporcionó un aceite amarillo crudo. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando una mezcla de heptano y acetato de etilo que proporcionó el diastereoisómero deseado [(1S,3S)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-3-fenil-propil]-amida del ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico (1g, 2,43mmol, rendimiento: 19,3%). EM (ISP):  $m/z = 409,3[(M+H)^+]$  y un segundo diastereoisómero [(1S,3R)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-3-fenil-propil]-amida del ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico (2,6g, 6,32mmol, yield: 50,2%). EM (ISP):  $m/z = 409,0 [(M+H)^+]$ .

Síntesis del Intermediario nitrilo de sulfinamida A5 ( $R^1 = R^2 = H$ )

#### 10 Procedimiento general

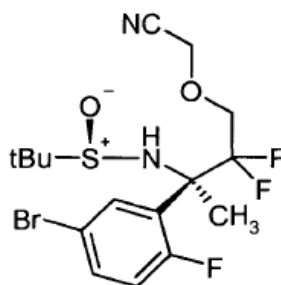
A una solución de alcohol de sulfinamida A4 (4,1 mmol) en diclorometano (23 ml) se añadió posteriormente a 22 °C 2-bromoacetnitrilo (6,2 mmol), óxido de plata (I) (1,9 g) y yoduro de tetrabutilamonio (0,30 g) y la agitación continuó durante 2 h. La suspensión se filtró, el filtrado se lavó con solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ , la capa orgánica se secó y se evaporó para proporcionar el nitrilo de sulfinamida bruto A5 que se utilizó sin posterior purificación.

Intermediario A5A



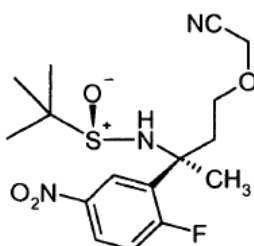
20 Comenzando a partir de [(1R,2R)-2-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1-metilpropil]-amida del ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico, el producto (R)-N-((2R,3R)-4-(cianometoxi)-3-fluoro-2-(2-fluorofenil)butan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida se obtuvo como un aceite amarillo pálido. EM (ISP):  $m/z = 345,2 [M+H]^+$ .

#### 25 Intermediario A5B



30 Comenzando a partir de (S)-N-((R)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxi-2-butanol)-2-metilpropano-2-sulfinamida, el producto (S)-N-((R)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(cianometoxi)-3,3-difluorobutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida se obtuvo como un aceite incoloro. EM (ISP):  $m/z = 441,1 [M+H]^+$ .

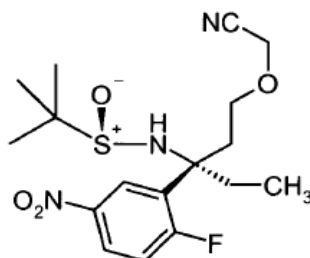
Intermediario A5C



35

Comenzando a partir de [(S)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, el producto [(S)-3-cianometoxi-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-1-metilpropil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 372,0 [M+H]^+$ .

## 5 Intermediario A5D

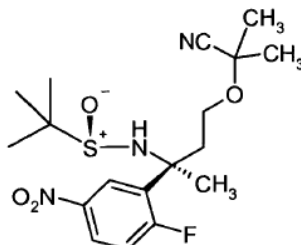


10 Comenzando a partir de [(S)-1-etil-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, el producto [(S)-3-cianometoxi-1-etil-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 386,1 [M+H]^+$ .

Síntesis del Intermediario nitrilo de sulfenamida A5 ( $R^1 = R^2 = \text{Me}$ )

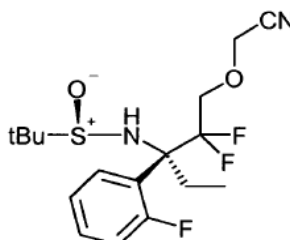
15 A una solución de cianohidrina de acetona (307 mg, 3,6 mmol) en 10 ml de DCE se añadió a una solución de  $\text{SnCl}_4$  1,0 M en DCM (3,91 ml, 3,9 mmol) a TA, después se añadió el alcohol (1 g, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min, después se agitó a 60 °C durante dos días, control mediante TLC (EE puro). La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se vertió en una mezcla de DCM y solución ac. de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , se agitó durante 20 min. Se formó un precipitado blanco y se filtró sobre Celite, se separaron dos fases en el filtrado, la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice  
20 con una mezcla de heptano y acetato de etilo para proporcionar un aceite amarillo.

## Intermediario A5E



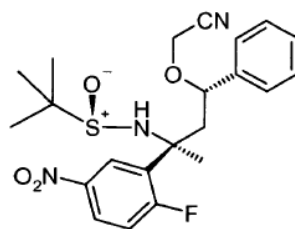
25 Comenzando a partir de [(S)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, el producto [(S)-3-(ciano-dimetil-metoxi)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 400,1 [M+H]^+$ .

## 30 Intermediarios A5F



35 Comenzando a partir de [(R)-1-etil-2,2-difluoro-1-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico, el producto [(R)-3-cianometoxi-1-etil-2,2-difluoro-1-(2-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite. EM:  $m/z = 377,3 [M+H]^+$ .

## Intermediario A5G



5 Comenzando a partir de [(1S,3S)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-3-fenil-propil]-amida del ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico, el producto [(1S,3S)-3-cianometoxi-1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-1-metil-3-fenil-propil]-amida del ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 448,0 [M+H]^+$ .

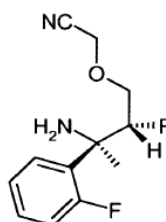
Síntesis del Intermediario amino nitrilo A6

10 Procedimiento general

Una solución de nitrilo de sulfinamida A5 (4,25 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se trató con una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 5,3 ml) y la agitación continuó a 22 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , la capa orgánica se secó y se evaporó. El material bruto se purificó sobre sílice utilizando n-heptano/acetato de etilo para proporcionar el amino nitrilo puro A6.

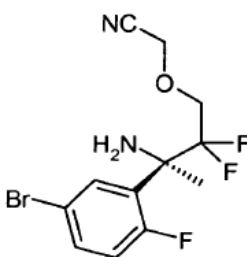
15

Intermediario A6A



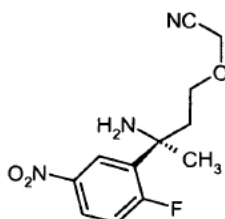
20 Comenzando a partir de (R)-N-((2R,3R)-4-(cianometoxi)-3-fluoro-2-(2-fluorofenil)butan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida, el producto 2-((2R,3R)-3-amino-2-fluoro-3-(2-fluorofenil)butoxi)acetonitrilo se obtuvo como un aceite amarillo pálido. EM (ISP):  $m/z = 241,1 [M+H]^+$ .

25 Intermediario A6B



30 Comenzando a partir de (S)-N-((R)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(cianometoxi)-3,3-difluorobutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida, el producto (R)-2-(3-amino-3-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluorobutoxi)acetonitrilo se obtuvo como un aceite incoloro. EM (ISP):  $m/z = 337,2 [M+H]^+$ .

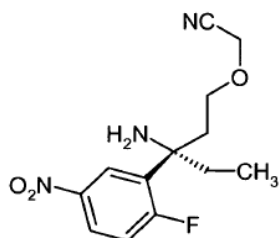
Intermediario A6C





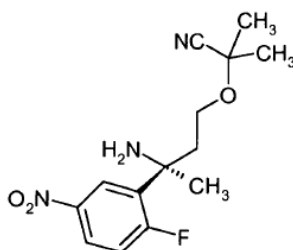
Comenzando a partir de [(S)-3-cianometoxi-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-1-metilpropil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, el producto [(S)-3-amino-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-butoxi]-acetonitrilo se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 268,0 [M+H]^+$ .

## 5 Intermediario A6D



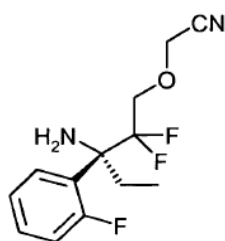
[0377] Comenzando a partir de [(S)-3-cianometoxi-1-etil-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, el producto [(S)-3-amino-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-pentiloxi]-acetonitrilo se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 282,4 [M+H]^+$ .

## Intermediario A6E



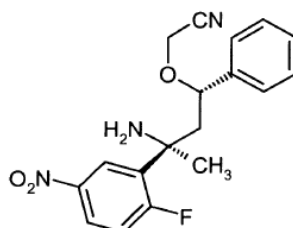
Comenzando a partir de [(S)-3-(ciano-dimetil-metoxi)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, el producto 2-[(S)-3-amino-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-butoxi]-2-metil-propionitrilo se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 296,3 [M+H]^+$ .

## 20 Intermediarios A6F



Comenzando a partir de [(R)-3-cianometoxi-1-etil-2,2-difluoro-1-(2-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico, el producto [(R)-3-amino-2,2-difluoro-3-(2-fluoro-fenil)-pentiloxi]-acetonitrilo se obtuvo como un aceite amarillo pálido. EM:  $m/z = 273,1 [M+H]^+$ .

## Intermediario A6G



## 30

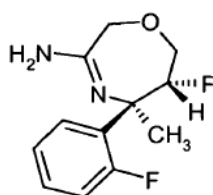
Comenzando a partir de [(1S,3S)-3-cianometoxi-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-1-metil-3-fenil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfónico, el producto [(1S,3S)-3-amino-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-1-fenil-butoxi]-acetonitrilo se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 344,1 [M+H]^+$ .

#### 5 Síntesis del Intermediario 1,4-oxazepina A7

Procedimiento general

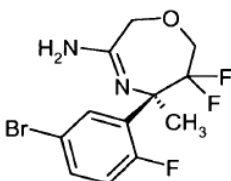
10 A una solución de amino nitrilo A6 (2,20 mmol) en tolueno (38 ml) se añadió a 22 °C una solución de  $AlMe_3$  en tolueno (2 M, 1,2 ml) y la mezcla se calentó to 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con  $Na_2CO_3$  saturado acuoso y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre  $NH_2$ -sílice utilizando n-heptano/acetato de etilo para proporcionar la 1,4-oxazepina pura A7.

#### 15 Intermediario A7A



20 Comenzando a partir de 2-((2R,3R)-3-amino-2-fluoro-3-(2-fluorofenil)butoxi)acetonitrilo, el producto (5R,6R)-6-fluoro-5-(2-fluorofenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-3-amina se obtuvo como un sólido amarillo pálido. EM (ISP):  $m/z = 241,2 [M+H]^+$ .

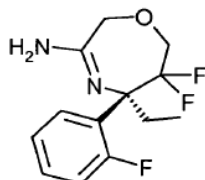
Intermediario A7B



25 Comenzando a partir de (R)-2-(3-amino-3-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluorobutoxi)acetonitrilo, el producto (R)-5-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-3-amina se obtuvo como un aceite incoloro. EM (ISP):  $m/z = 337,2 [M+H]^+$ .

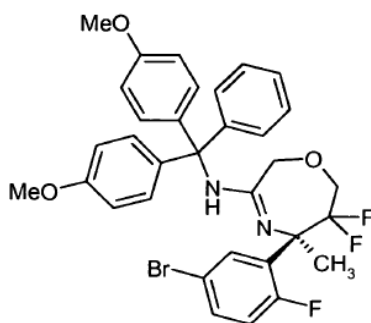
30

Intermediarios A7C



35 Comenzando a partir de [(R)-3-amino-2,2-difluoro-3-(2-fluoro-fenil)-pentiloxi]-acetonitrilo, el producto (R)-5-etil-6,6-difluoro-5-(2-fluoro-fenil)-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-3-ilamina se obtuvo como un aceite marrón. EM:  $m/z = 273,1 [M+H]^+$ .

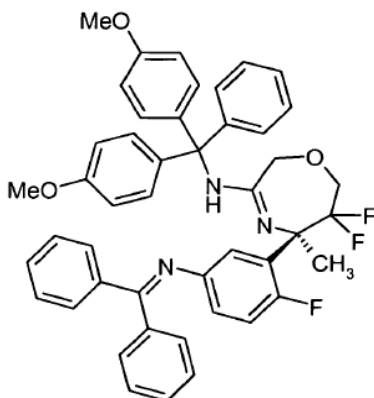
40 Síntesis del Intermediario DMT-1,4-oxazepina A8A



5 A una solución de (R)-5-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (9,0 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió posteriormente a 0 °C  $\text{NEt}_3$  (18,0 mmol) y cloruro de 4,4'-dimetoxitriifenilmetilo (9,9 mmol) y la agitación continuó a 22 °C durante 2 h. La mezcla se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado acuoso, la capa orgánica se secó, se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando ciclohexano/acetato de etilo para proporcionar (R)-N-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)-5-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina pura (A8A) como una espuma incolora. EM (ISP):  $m/z = 639,3 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

Síntesis del Intermediario imina A9A

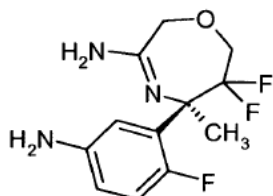


15 A una solución de (R)-N-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)-5-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (1,2 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió posteriormente a 22 °C y bajo una atmósfera de argón benzofenona imina (2,4 mmol), t-butoxido sódico (3,6 mmol) y 2-di-t-butilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,12 mmol). A la mezcla se añadió tris(dibenzilidenacetona) dipaladio aducto de cloroformo (0,036 mmol), el tubo se selló y se calentó a 105 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 22 °C, se repartió entre  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso y acetato de etilo, la capa orgánica se secó y se evaporó para proporcionar la (R)-N-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)-5-(5-(difenilmetilenoamino)-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina bruta (A9A) como un aceite amarillo. EM (ISP):  $m/z = 738,5 [\text{M}-\text{H}]^-$ .

20

25

Síntesis del Intermediario anilina A10A a partir de la imina A9A



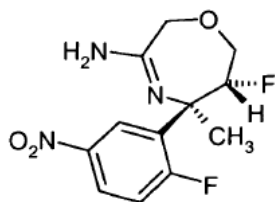
30 A una solución de (R)-N-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)-5-(5-(difenilmetilenoamino)-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina bruta (1,2 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió a 22 °C ácido trifluoroacético (2,6 ml) y la agitación continuó durante 1 h. La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (40 ml) y ácido clorhídrico acuoso (1 M, 33 ml) y la agitación vigorosa de la emulsión a 22 °C continuó durante 16 h. La mezcla se evaporó y el residuo se repartió entre  $\text{NaCl}$  saturado acuoso y acetato de etilo, la capa acuosa se separó, el pH se ajustó a 14 utilizando solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice- $\text{NH}_2$  utilizando diclorometano para

proporcionar (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina como un aceite incoloro. EM (ISP):  $m/z = 274,3[M+H]^+$ .

Procedimiento general para la síntesis de nitrobenzenos A11 directamente a partir de nitrilos A6

5 A una solución de amino nitrilo A6 (2,20 mmol) en tolueno (38 ml) se añadió a 22 °C una solución de  $\text{AlMe}_3$  en tolueno (2 M, 1,2 ml) y la mezcla se calentó to 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado acuoso y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre  $\text{NH}_2$ -sílice utilizando n-heptano/acetato de etilo para proporcionar la 1,4-oxazepina pura A11.

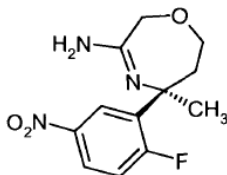
Intermediario nitrobenzeno A11A



15 A una solución de (5R,6R)-6-fluoro-5-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (1,2 mmol) en ácido sulfúrico (5,0 ml) se añadió a 0 °C ácido nítrico fumante rojo (1,9 mmol) durante un periodo de 20 min. y la agitación continuó durante 30 min. La solución se vertió lentamente en hielo/agua (60 ml), el pH se ajustó a 9 mediante la adición de  $\text{NaOH}$  4N acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice- $\text{NH}_2$  utilizando n-heptano/acetato de etilo para proporcionar (5R,6R)-6-fluoro-5-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina como un sólido amarillo pálido. EM (ISP):  $m/z = 286,2[M+H]^+$ .

Intermediario A11B

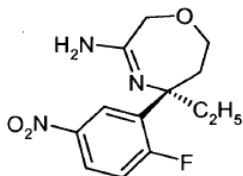
25



30 Comenzando a partir de [(S)-3-amino-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-butoxi]-acetonitrilo, el producto (S)-5-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 268,3[M+H]^+$ .

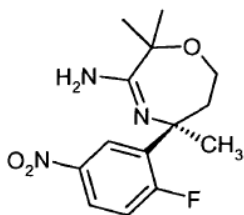
Intermediario A11C

35



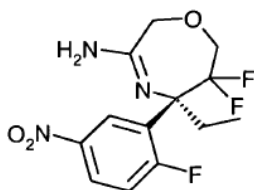
Comenzando a partir de [(S)-3-amino-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-pentiloxi]-acetonitrilo, el producto (S)-5-etil-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 282,3[M+H]^+$ .

40 Intermediario A11D



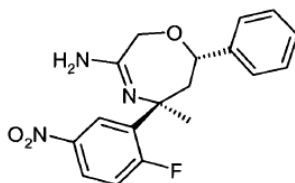
5 Comenzando a partir de 2-[(S)-3-amino-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-butoxi]-2-metil-propionitrilo, el producto (S)-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 296,3 [M+H]^+$ .

Intermediario A11E



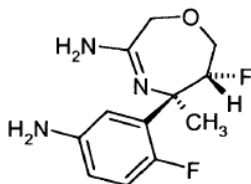
10 A una solución de (R)-5-etil-6,6-difluoro-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (1,2 mmol) en ácido sulfúrico (5,0 ml) se añadió a 0 °C ácido nítrico fumante rojo (1,9 mmol) durante un periodo de 20 min. y la agitación continuó durante 30 min. La solución se vertió lentamente en hielo/agua (60 ml), el pH se ajustó a 9 mediante la adición de NaOH 4N acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice-NH<sub>2</sub> utilizando n-heptano/acetato de etilo para proporcionar (R)-5-etil-6,6-difluoro-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina como un sólido amarillo pálido. EM:  $m/z = 318,1 [M+H]^+$ .

20 Intermediario A11F



25 Comenzando a partir de [(1S,3S)-3-amino-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-1-fenil-butoxi]-acetonitrilo, el producto (5S,7S)-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-5-metil-7-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 344,1 [M+H]^+$ .

Síntesis del Intermediario anilina A10B mediante reducción del nitrobenzono A11A

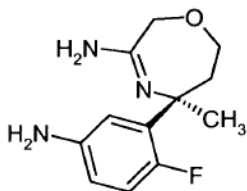


30 Una suspensión de (5R,6R)-6-fluoro-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (1,0 mmol) en etanol (9 ml) y Pd/C (10%, 100 mg) se hidrogenó a 22 °C y presión atmosférica durante 2 h. La suspensión se filtró y el residuo se evaporó para proporcionar (5R,6R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina como un sólido amarillo. EM (ISP):  $m/z = 256,3 [M+H]^+$ .

35 Procedimiento general para la síntesis de Intermediario de anilinas A10 mediante el método de reducción alternativa de Intermediario nitrobenzenos A11

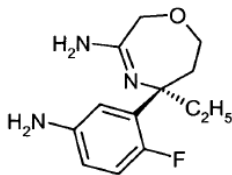
5 A una solución de nitrobenzono (140 mg, 0,47 mmol) en 4,0 ml de EtOH se añadió  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (321 mg, 1,42 mmol) (se formó de forma instantánea un precipitado que se disolvió tras el calentamiento). La reacción se agitó a 80 °C durante 1,5 h y se controló mediante TLC Si-NH<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 80:18:2) que mostró una conversión completa. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de NaOH 1N, se añadió acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 10 min. El precipitado se filtró sobre Celite, las dos fases en el filtrado se separaron. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre un sílice modificado con amina con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH para proporcionar la anilina pura.

10 Intermediario A10C



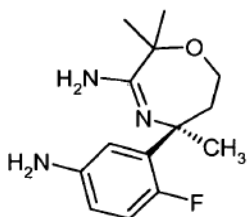
15 Comenzando a partir de (S)-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina, el producto (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 237,9[M+H]^+$ .

Intermediario A10D



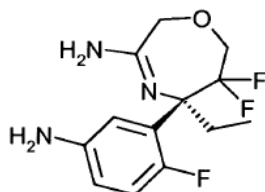
20 Comenzando a partir de (S)-5-etil-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina, el producto (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 252,3[M+H]^+$ .

25 Intermediario A10E



30 Comenzando a partir de (S)-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina, el producto (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 266,1[M+H]^+$ .

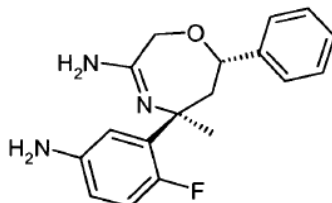
Intermediario A10F



35 Comenzando a partir de (R)-5-etil-6,6-difluoro-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina y utilizando el procedimiento de hidrogenación, el producto (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina se obtuvo como un sólido amarillo pálido. EM:  $m/z = 288,1[M+H]^+$ .

40

## Intermediario A10G



- 5 Comenzando a partir de (5S,7S)-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-5-metil-7-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina, el producto (5S,7S)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-7-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina se obtuvo como un aceite naranja. EM (ISP):  $m/z = 314,2 [M+H]^+$ .

## Síntesis de las amidas la a partir de anilinas A10

10

## Procedimiento general:

15

A una solución del ácido (0,16 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió a 22 °C cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolino (0,19 mmol) y la agitación continuó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla se añadió una solución de la anilina A10 (0,15 mmol) en MeOH (2 ml) y la agitación continuó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado acuoso, la MeOH se evaporó y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se evaporó y el residuo se purificó sobre columna RP18 de HPLC preparativa utilizando un gradiente de agua/HCOOH (99,9:0,1) -> MeOH para proporcionar la sal de formiato o un gradiente de agua/ $\text{NEt}_3$  (99,9:0,1) ->  $\text{CH}_3\text{CN}$  para proporcionar la base libre de la amida la.

20

## Síntesis de las aminas lb a partir de las anilinas A10 mediante aminación reductiva

## Procedimiento general:

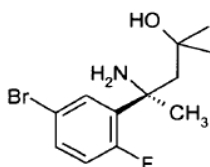
25

A una solución de the anilina A10 (0,1 mmol) en diclorometano (0,7 ml) se añadió posteriormente a 22 °C el compuesto carbonilo (0,11 mmol), ácido acético (0,2 mmol) y triacetoxiborhidruro sódico (0,14 mmol) y la agitación de la mezcla continuó durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (1 ml), la capa orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de sílice- $\text{NH}_2$  utilizando diclorometano para proporcionar las aminas lb.

30

## Intermediario A12A

## (S)-4-Amino-4-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-metil-pentan-2-ol



35

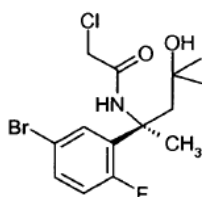
- El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario A6 a partir de [(S)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,3-dimetil-butil]-amida del ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico (Intermediario A'1A) (10,8 g; 27 mmol; pureza 85%). Tras la cromatografía en columna sobre gel de sílice el compuesto se obtuvo como un sólido marrón claro (2,22 g, 33%). EM (ISP):  $m/z = 290,0 [(M+H)^+]$  y  $292,0 [(M+2+H)^+]$ .

40

## Intermediario A13A

## N-[(S)-1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,3-dimetil-butil]-2-cloro-acetamida

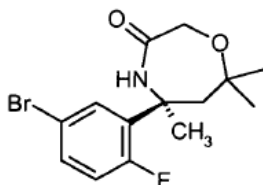
45



5 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita más adelante para el Intermediario B9A a partir de (S)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-metil-pentan-2-ol (Intermediario A12A) (2,22 g; 7,7 mmol). El producto bruto se obtuvo como un aceite incoloro (3,11 g, 111%), que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. EM (ISP):  $m/z = 366,0 [(M+H)^+]$ ,  $368,0 [(M+2+H)^+]$  y  $370,0 [(M+4+H)^+]$ .

Intermediario A14A

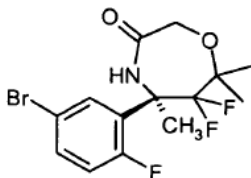
10 (S)-5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona



15 A una solución de N-[(S)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,3-dimetil-butil]-2-cloro-acetamida (Intermediario A13A) (3,11 g, 8,5 mmol) en tolueno (150 ml) a 23 °C se añadió por goteo una solución de amilano de potasio (1,7 M en tolueno; 25,0 ml, 42 mmol) durante 10 min. (ligeramente exotérmico). La solución marrón clara se agitó a 23 °C durante 2 h. Se diluyó con agua, HCl 1N y salmuera y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con solución sat. NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite marrón claro, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco apagado (1,05 g, 37%). EM (ISP):  $m/z = 330,0 [(M+H)^+]$  y  $332,0 [(M+2+H)^+]$ .

Intermediario A14B

25 (R)-5-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona

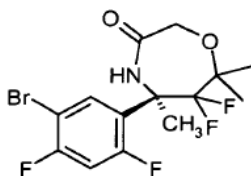


EM (ISN):  $m/z = 530,2 [(M-H)^-]$  y  $532,0 [(M+2-H)^-]$ .

30 A una solución de 2-(4-amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo (Intermediario A22A) (6,85 g, 16,6 mmol) en tolueno (205 ml) a 23 °C se añadió por goteo trimetilaluminio (2 M en tolueno, 10,8 ml, 21,6 mmol) y la solución amarilla clara se agitó a 23 °C durante 2 h. Se vertió en sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó totalmente, se secó al vacío elevado para proporcionar la (R)-5-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-1,4-oxazepan-3-ona (5,95 g, 16,2 mmol, rendimiento 97,8 %) como un sólido amarillo claro, que se utilizó sin posterior purificación. EM (ISP):  $m/z = 366,2 [(M+H)^+]$  y  $368,1 [(M+2+H)^+]$ .

Intermediario A14C

40 (R)-5-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona



45 Preparado de una forma análoga a la descrita para el Intermediario A22A a partir de 2-(4-amino-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo (Intermediario A22B) (16,1 g; 37,4 mmol). Tras la cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano y acetato de etilo la (R)-5-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-6,6-

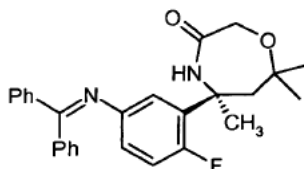


difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona (9,0 g, 23,4 mmol, rendimiento 63%) se obtuvo como un sólido blanco apagado. EM (ISP):  $m/z = 384,2 [(M+H)^+]$  y  $386,1 [(M+2+H)^+]$ .

Intermediario A15A

5

(S)-5-[5-(Benzhidrilideno-amino)-2-fluoro-fenil]-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona

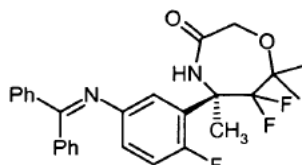


10 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B11A más adelante a partir de (S)-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona (Intermediario A14A) (1,0 g, 3,0 mmol). El compuesto se obtuvo como una espuma amarilla clara (1,15 g, 88%). EM (ISP):  $m/z = 431,3 [(M+H)^+]$ .

Intermediario A15B

15

(R)-5-(5-(difenilmetilenoamino)-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona

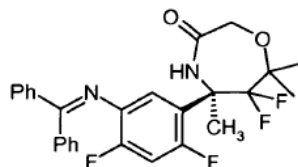


20 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B11A más adelante a partir de (R)-5-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona (Intermediario A14B) (1,03 g, 2,81 mmol). El compuesto se obtuvo como un sólido amarillo (1,05 g, 2,25 mmol, 80%). EM (ISP):  $m/z = 467,3 [(M+H)^+]$ .

Intermediario A15C

25

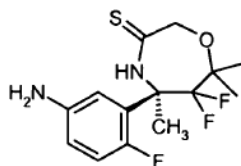
(R)-5-(5-(difenilmetilenoamino)-2,4-difluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona



30 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B11A más adelante a partir de (R)-5-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona (Intermediario A14C) (1,5 g, 3,9 mmol). El compuesto se obtuvo como a una espuma amarilla clara (0,75 g, 1,55 mmol, 40%). EM (ISP):  $m/z = 485,3 [(M+H)^+]$ .

35 Intermediario A17B

(R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona



40

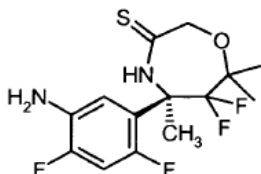
El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B12A más adelante a partir de (R)-5-(5-(difenilmetilenoamino)-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona (Intermediario A15B)

(3,13 g, 6,71 mmol). El compuesto se obtuvo como una espuma amarilla (1,0 g, 3,14 mmol, 47%). EM (ISP):  $m/z = 319,2 [(M+H)^+]$ .

Intermediario A17C

5

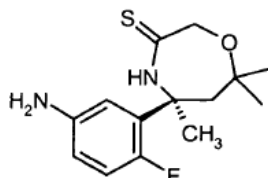
(R)-5-(5-amino-2,4-difluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona



10 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B12A más adelante a partir de (R)-5-(5-(difenilmetilenoamino)-2,4-difluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona (Intermediario A15C) (0,75 g, 1,55 mmol). El compuesto se obtuvo como a una espuma amarilla clara (0,29 g, 0,86 mmol, 56%). EM (ISP):  $m/z = 337,2 [(M+H)^+]$ .

15 Intermediario A17A

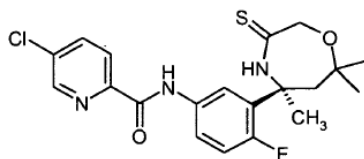
(S)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona



20 El compuesto del título se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B12A más adelante a partir de (S)-5-[5-(benzhidrilideno-amino)-2-fluoro-fenil]-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-ona (Intermediario A15A) (1,15 g, 2,7 mmol) para obtener una solución bruta de la (S)-5-[5-(benzhidrilideno-amino)-2-fluoro-fenil]-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona (Intermediario A16A), que se convirtió directamente en el compuesto del título de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B13A. El compuesto se obtuvo como una espuma marrón clara (575 mg, 76%). EM (ISP):  $m/z = 283,1 [(M+H)^+]$ .

Intermediario A18A

30 [4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico

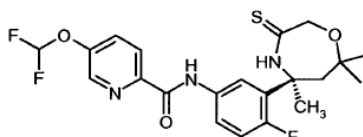


35 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona (Intermediario A17A) (132 mg, 0,47 mmol) y ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico comercialmente disponible [Nº de CAS 86873-60-1] (92 mg, 0,58 mmol). El compuesto se obtuvo como una espuma blanca (177 mg, 72%). EM (ISP):  $m/z = 422,1[(M+H)^+]$  y  $424,1[(M+2+H)^+]$ .

Intermediario A18B

40

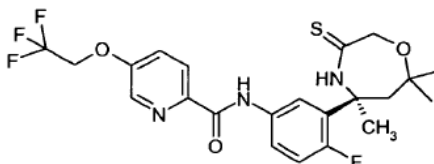
5-Difluorometoxi-piridina-2-carboxílico ácido [4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-amida



5 [0450] El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona (Intermediario A17A) (75 mg, 0,26 mmol) y 5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico del ácido [N° de CAS 1174323-34-2, descrito en el ejemplo 48] (50 mg, 0,26 mmol). El compuesto se obtuvo como una espuma blanca (99 mg, 82%). EM (ISP):  $m/z = 454,1 [(M+H)^+]$ .

Intermediario A18C

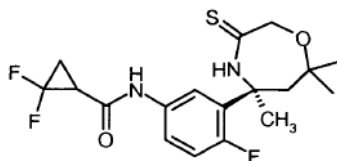
10 [4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona (Intermediario A17A) (108 mg, 0,38 mmol) y ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico [N° de CAS 881409-53-6; descrito en el Intermediario 49] (94 mg, 0,43 mmol). El compuesto se obtuvo como a una espuma amarilla clara (156 mg, 76%). EM (ISP):  $m/z = 486,3 [(M+H)^+]$ .

Intermediario A18D

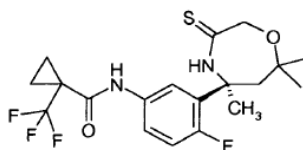
20 [4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropanocarboxílico



25 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona (Intermediario A17A) (151 mg, 0,54 mmol) y ácido 2,2-difluoro-ciclopropanocarboxílico comercialmente disponible [N° de CAS 107873-03-0] (82 mg, 0,67 mmol). El compuesto se obtuvo como una espuma amarilla clara (158 mg, 61%). EM (ISP):  $m/z = 387,1 [(M+H)^+]$ .

30 Intermediario A18E

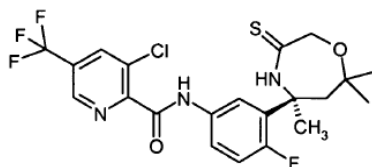
[4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico



35 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona (Intermediario A17A) (110 mg, 0,39 mmol) y ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico comercialmente disponible [N° de CAS 277756-46-4] (67 mg, 0,44 mmol). El compuesto se obtuvo como una espuma amarilla clara (167 mg, 92%). EM (ISP):  $m/z = 419,2 [(M+H)^+]$ .

40 Intermediario A18F

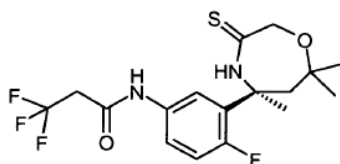
45 [4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico



5 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona (Intermediario A17A) (106 mg, 0,38 mmol) y ácido 3-cloro-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxílico comercialmente disponible [N° de CAS 80194-68-9] (100 mg, 0,44 mmol). El compuesto se obtuvo como una espuma amarilla clara (133 mg, 61%). EM (ISP): m/z = 490,2 [(M+H)<sup>+</sup>] y 492,3 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

10 Intermediario A18G

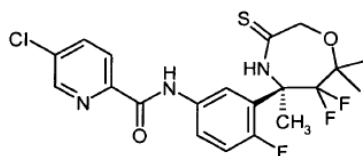
3,3,3-Trifluoro-N-[4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-propionamida



15 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona (Intermediario A17A) (94 mg, 0,33 mmol) y ácido 3,3,3-trifluoropropiónico comercialmente disponible [N° de CAS 2516-99-6] (50 mg, 0,39 mmol). El compuesto se obtuvo como una espuma amarilla clara (71 mg, 46%). EM (ISP): m/z = 393,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

20 Intermediario A18H

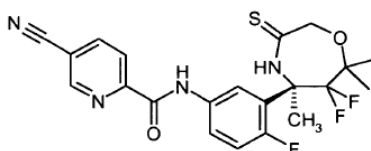
(R)-5-cloro-N-(3-(6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida



25 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona (Intermediario A17B) (150 mg, 0,47 mmol) y ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico comercialmente disponible [N° de CAS 86873-60-1] (111 mg, 0,71 mmol). El compuesto se obtuvo como una espuma amarilla (330 mg, 99%, pureza 65%). EM (ISP): m/z = 460,4 [(M+H)<sup>+</sup>] y 462,1 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

30 Intermediario A18I

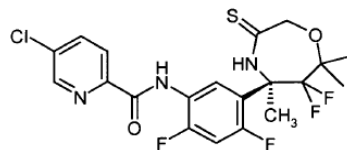
35 (R)-5-ciano-N-(3-(6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida



40 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona (Intermediario A17B) (150 mg, 0,47 mmol) y ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico comercialmente disponible [N° de CAS 53234-55-2] (105 mg, 0,71 mmol). El compuesto se obtuvo como un aceite marrón claro (280 mg, 99%, pureza 75%). EM (ISP): m/z = 449,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Intermediario A18J

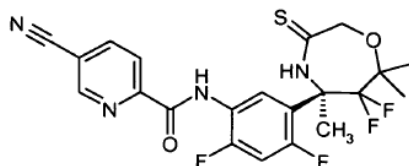
(R)-5-cloro-N-(5-(6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-2,4-difluorofenil)picolinamida



5 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (R)-5-(5-amino-2,4-difluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona (Intermediario A17C) (70 mg, 0,208 mmol) y ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico comercialmente disponible [N° de CAS 86873-60-1] (49 mg, 0,312 mmol). El compuesto se obtuvo como un sólido blanco (90 mg, 91%). EM (ISP):  $m/z = 476,1 [(M+H)^+]$  y  $478,1 [(M+2+H)^+]$ .

10 Intermediario A18K

(R)-5-ciano-N-(5-(6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-2,4-difluorofenil)picolinamida



15 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (R)-5-(5-amino-2,4-difluorofenil)-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-[1,4]oxazepan-3-tiona (Intermediario A17C) (70 mg, 0,208 mmol) y ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico comercialmente disponible [N° de CAS 53234-55-2] (46 mg, 0,312 mmol). El compuesto se obtuvo como a una espuma amarilla clara (80 mg, 82%). EM (ISP):  $m/z = 467,1 [(M+H)^+]$ .

20 Síntesis de compuestos O-alilo A19 a partir de alcoholes A4

Procedimiento general:

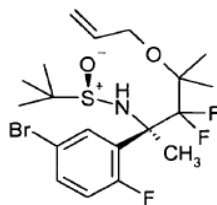
25 A una solución de alcohol A4 (29,25 mmol) en tetrahidrofurano seco (290 mL) a 23 °C se añadió carbonato de alilo terc-butilo comercialmente disponible (5,56 g, 35,1 mmol), se burbujeó argón a través de la solución y se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio (0) (1,02 g, 878 mmol) y la mezcla se agitó a 70° C durante 8 horas. Se enfrió a 23 °C, se extrajo con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó totalmente. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo 0%-80% en heptano para proporcionar los

30 compuestos O-alilados A19.

Intermediario A19A

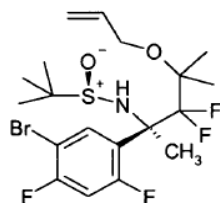
(R)-N-((R)-4-(aliloxi)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-4-metilpentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida

35 El compuesto se preparó a partir de (R)-N-((R)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Intermediario A4F) (12,58 g; 29,25 mmol). La (R)-N-((R)-4-(aliloxi)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-4-metilpentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (9,5 g, 20,2 mmol, rendimiento 69 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro. EM (ISP):  $m/z = 470,0 [(M+H)^+]$  y  $472,0 [(M+2+H)^+]$ .



Intermediario A19B

45 (R)-N-((R)-4-(aliloxi)-2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-3,3-difluoro-4-metilpentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



5 El compuesto se preparó a partir de (R)-N-((R)-2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Intermediario A4G) (21,4 g; 47,7 mmol). La (R)-N-((R)-4-(aliloxi)-2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-3,3-difluoro-4-metilpentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (16,15 g, 33,1 mmol, rendimiento 69 %) se obtuvo como un aceite marrón claro. EM (ISP):  $m/z = 488,1 [(M+H)^+]$  y  $490,0 [(M+2+H)^+]$ .

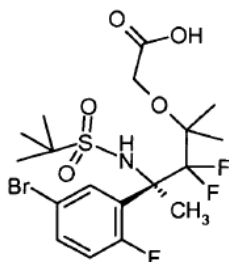
Síntesis de los ácidos A20 a partir de éteres de alilo A19

10 Procedimiento general:

A una solución de éter de alilo A19 (20,2 mmol) en acetato de etilo (95 mL), acetonitrilo (95 mL) y agua (142 mL) a 23 °C se añadió peryodato sódico (28,1 g, 131 mmol) seguido de cloruro de rutenio (III) hidratado (91 mg, 0,4 mmol) y la mezcla se agitó a 23° C durante 3 horas. Se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con HCl 1 N + sol. NaHSO<sub>3</sub> diluida, se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó totalmente y se secó a un vacío elevado para proporcionar el producto bruto (ácido A20), que se utilizó sin posterior purificación.

Intermediario A20A

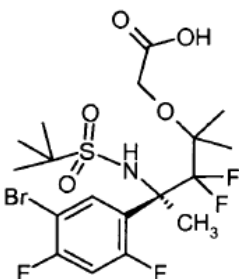
20 Ácido (R)-2-(4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acético



25 El compuesto se preparó a partir de (R)-N-((R)-4-(aliloxi)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-4-metilpentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Intermediario A19A) (9,5 g; 20,2 mmol). El ácido (R)-2-(4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acético (10,2 g, 20,2 mmol, rendimiento 100 %) se obtuvo como una espuma amarilla clara. EM (ISN):  $m/z = 502,0 [(M-H)^-]$  y  $503,9 [(M+2-H)^-]$ .

Intermediario A20B

30 Ácido (R)-2-(4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acético



35 El compuesto se preparó a partir de (R)-N-((R)-4-(aliloxi)-2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-3,3-difluoro-4-metilpentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Intermediario A19B) (16,14 g; 33 mmol). El ácido (R)-2-(4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acético (17,3 g, 33,1 mmol, rendimiento 100 %) se obtuvo como un sólido gris claro. EM (ISN):  $m/z = 520,0 [(M-H)^-]$  y  $521,9 [(M+2-H)^-]$ .

40 Síntesis de ésteres de etilo A21 a partir de ácidos A20

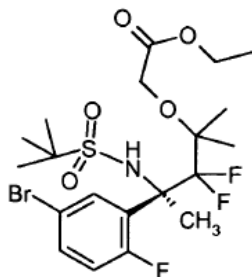
## Procedimiento general:

5 A una solución de ácido A20 (18,2 mmol) en etanol (200 mL) a 23 °C se añadió por goteo cloruro de tionilo (5,3 mL, 72,8 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 18 horas. Se enfrió a 23 °C, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó totalmente para proporcionar los ésteres de etilo brutos A21, que se utilizaron sin una posterior purificación.

## Intermediario A21A

10

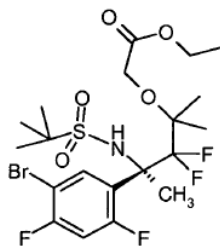
2-(4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo



15 El compuesto se preparó a partir de ácido (R)-2-(4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acético (Intermediario A20A) (10,2 g; 18,2 mmol). El 2-(4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo (10g, rendimiento 103 %) se obtuvo como un sólido marrón claro. EM (ISN): m/z = 530,2 [(M-H)] y 532,0 [(M+2-H)].

## 20 Intermediario A21B

2-(4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo



25 El compuesto se preparó a partir de ácido (R)-2-(4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acético (Intermediario A20B) (17,1 g; 33 mmol). El 2-(4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo (20,55 g, 37,3 mmol, rendimiento 113 %) se obtuvo como un aceite marrón claro. EM (ISP): m/z = 550,2 [(M+H)<sup>+</sup>] y 552,3 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

## 30 Síntesis de ésteres de amino A22 a partir de sulfonamidas A21

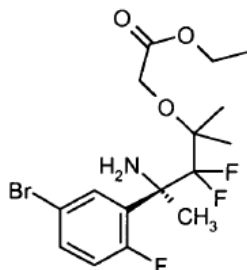
## Procedimiento general:

35 A una solución de sulfonamida A21 (18,8 mmol) en diclorometano (190 mL) a 0°C se añadió por goteo una solución de ácido trifluorometanosulfónico 0,25 M (225 mL, 56,3 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 30 min. Se vertió en sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó totalmente para proporcionar los ésteres de amino brutos A22, que se utilizaron sin posterior purificación o alternativamente se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano y acetato de etilo.

45 La adición por goteo de ácido trifluorometanosulfónico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,25 M (225 ml, 56,3 mmol, Eq: 3) a una solución de 2-(4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo (10 g, 18,8 mmol, Eq: 1,00) en diclorometano (188 ml) a 0° C esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> saturado, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó, se secó en HV para proporcionar un aceite marrón (8,8 g; 114%). El residuo se cromatografió, se añadió 50 g de SiO<sub>2</sub> (Flashmaster) con EtOAc 0% -50% en heptano para proporcionar 2-(4-amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo (6,85 g, 16,6 mmol, rendimiento 88,5 %) como un aceite amarillo claro.

## Intermediario A22A

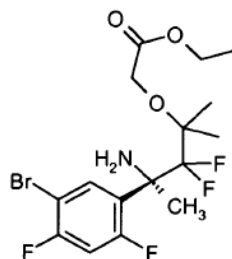
5 2-(4-amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo



10 El compuesto se preparó a partir de 2-(4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo (Intermediario A21A) (10,2 g; 18,2 mmol). El 2-(4-amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo (6,85 g, 16,6 mmol, rendimiento 88,5%) se obtuvo como un aceite amarillo claro. EM (ISP):  $m/z = 412,1 [(M+H)^+]$  y  $414,2 [(M+2+H)^+]$ .

## Intermediario A22B

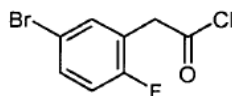
15 2-(4-amino-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo



20 El compuesto se preparó a partir de 2-(4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo (Intermediario A21B) (20,55 g; 37,3 mmol). El 2-(4-amino-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpentan-2-iloxi)acetato de (R)-etilo (16,1 g, 37,4 mmol, rendimiento 100%) se obtuvo como un aceite amarillo claro. EM (ISP):  $m/z = 430,1 [(M+H)^+]$  y  $432,2 [(M+2+H)^+]$ .

## Intermediario B2A

25 Cloruro de (5-bromo-2-fluoro-fenil)-acetilo

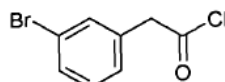


30 A una mezcla de ácido 5-bromo-2-fluorofenilacético comercialmente disponible (compuesto B1A, [N° de CAS 883514-21-4], 6,42 g, 26 mmol) en tolueno (52 ml) y cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ) (4,721 ml, 40 mmol) a 23 °C se añadió una gota de N,N-dimetilformamida (DMF) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas (reacción comprobada mediante HPLC con producto + MeOH). Todos los volátiles se eliminaron mediante evaporación rotativa y el residuo se secó en alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (7,01 g, 105%), que se utilizó sin posterior purificación.

35

## Intermediario B2B

40 Cloruro de (3-Bromo-fenil)-acetilo

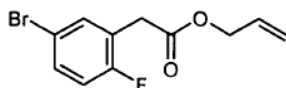




El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B2A a partir de ácido 3-bromofenilacético comercialmente disponible (compuesto B1B, [N° de CAS 1878-67-7], 10,75 g, 50 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un líquido marrón claro (12,1 g, 104%) que se utilizó sin posterior purificación.

## 5 Intermediario B3A

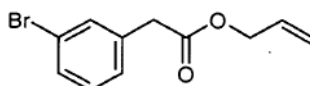
(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-acetato de alilo



10 A una mezcla de alcohol de alilo (22,1 g, 380,5 mmol) y trietilamina (Et<sub>3</sub>N) (5,4 ml, 39 mmol) a 0 °C se añadió durante 1 h cloruro de (5-bromo-2-fluoro-fenil)-acetilo bruto (Intermediario B2A) (7,01 g, ca. 26 mmol). Después la reacción se agitó durante 1 h entre 0 °C y 23 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el  
15 compuesto del título como un aceite amarillo (7,290 g, 103%), que se utilizó sin posterior purificación. EM (ISP): m/z = 280,1 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>] y 282,1 [(M+2+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

## Intermediario B3B

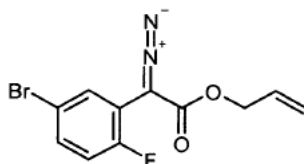
20 (3-Bromo-fenil)-acetato de alilo



25 El compuesto del título se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B3A a partir de cloruro de (3-bromofenil)-acetilo (Intermediario B2B) (12,1 g, ca. 50 mmol). El compuesto se obtuvo tras la cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo como un líquido amarillo claro (7,934 g, 62%). EM (ISP): m/z = 272,1 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>] y 274,1 [(M+2+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

## Intermediario B4A

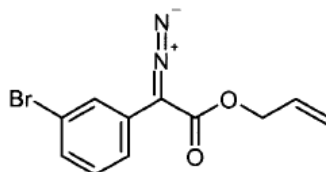
30 (5-Bromo-2-fluoro-fenil)-diazacetato de alilo



35 A una solución de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (4,2 ml, 28 mmol) en THF (24 ml) a 23 °C se añadió una solución de (5-bromo-2-fluoro-fenil)-acetato de alilo (Intermediario B3A) (7,29 g, 27 mmol) y azida de p-acetamidobencenosulfonilo comercialmente disponible ([N° de CAS 2158-14-7], 6,94 g, 28 mmol) en THF (48 ml) durante 1 h. La mezcla se agitó durante 5 h a 23 °C. Después se paró con solución sat. acuosa de cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La  
40 eliminación del disolvente al vacío proporcionó un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (7,344 g, 92 %). EM (ISP): m/z = 316,1 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>] y 318,0 [(M+2+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

## Intermediario B4B

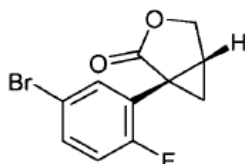
45 (3-Bromo-fenil)-diazacetato de alilo



El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B4A a partir de (3-bromofenil)-acetato de alilo (Intermediario B3B) (7,93 g, 31 mmol). Se obtuvo tras la cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo como un aceite naranja (8,717 g, 100%). EM (ISP): m/z = 298,1 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>] y 300,0 [(M+2+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

Intermediario B5A

(1SR,5RS)-1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-3-oxa-biciclo[3,1,0]hexan-2-ona

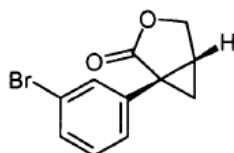


A una solución de dímero de octanoato de rodio (II) (Rh<sub>2</sub>(C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>4</sub>) comercialmente disponible ([Nº de CAS 73482-96-9], 160 mg, 1 mol%) en DCM (60 ml) a 45 °C se añadió una solución de (5-bromo-2-fluoro-fenil)-diazacetato de alilo (Intermediario B4A) (6,0 g, 20 mmol) en DCM (2 x 20 ml) mediante una bomba de jeringa durante 16 h. El reflujo continuó durante 1 h, se enfrió a 23 °C, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (HCl) y solución sat. acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (sol. NaHCO<sub>3</sub>), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un sólido verde, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde claro (4,6 g, 85%) [cf. Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 299, para una versión enantioselectiva de esta reacción].

La HPLC quiral (Reprosil Chiral-NR) con n-heptano/etanol (40 min) mostró dos picos: (+) 13,892 min, (-) 16,717 min. EM (ISP): m/z = 272,2 [(M+H)<sup>+</sup>]. EM (ISP): m/z = 271,1 [(M+H)<sup>+</sup>] y 273,1 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

Intermediario B5B

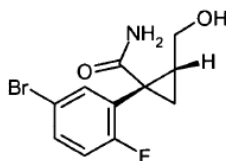
(1SR,5RS)-1-(3-Bromo-fenil)-3-oxa-biciclo[3,1,0]hexan-2-ona



El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B5A a partir de (3-bromofenil)-diazacetato de alilo (Intermediario B4B) (8,71 g, 31 mmol). El compuesto se obtuvo tras la cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo como un aceite verde claro (6,585 g, 84%). EM (ISP): m/z = 270,1 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>] y 272,1 [(M+2+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

Intermediario B6A

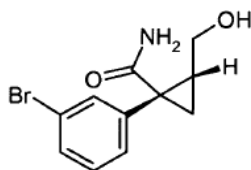
amida del ácido (1SR,2RS)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico



A una suspensión de (1SR,5RS)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-oxa-biciclo[3,1,0]hexan-2-ona (Intermediario B5A) (4,6 g, 17 mmol) en dioxano (20 ml) a 23 °C se añadió amoníaco (7 M in MeOH, 40 ml) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 2 días (incompleto). Se evaporaron todos los volátiles y directamente se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con n-heptano/ acetato de etilo para proporcionar el material de partida recuperado (0,98 g, 21%) y el compuesto del título como un sólido blanco (3,5 g, 72%). EM (ISP): m/z = 287,9 [(M+H)<sup>+</sup>] y 290,0 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

Intermediario B6B

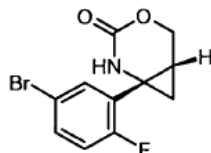
amida del ácido (1SR,2RS)-1-(3-bromo-fenil)-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico



5 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B6A a partir de (1SR,5RS)-1-(3-bromo-fenil)-3-oxa-biciclo[3,1,0]hexan-2-ona (Intermediario B5B) (6,58 g, 26 mmol). El compuesto se obtuvo tras la cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo como un sólido blanco (5,54 g, 79%). EM (ISP): m/z = 270,2 [(M+H)<sup>+</sup>] y 272,1 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

10 Intermediario B7A

(1SR,6RS)-1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-4-oxa-2-aza-biciclo[4,1,0]heptan-3-ona

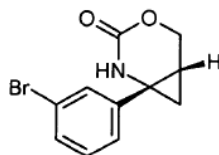


15 Preparación del reactivo de oxidación: se disolvió hidróxido potásico (KOH) (85%, 5,62 g, 100 mmol) en agua (40 ml), se enfrió a -5 °C, se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (7,16 g, 40 mmol) y se agitó a -5 °C hasta que todo el sólido se había disuelto. La solución amarilla clara resultante se dejó envejecer entre -3 y -5 °C durante 2 a 16 h, resultando en una solución amarilla clara del reactivo de oxidación (ca. 1 M).

20 A una solución de amida del ácido (1SR,2RS)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-hidroximetilciclopropanocarboxílico (Intermediario B6A) (3,04 g, 11 mmol) en THF (95 ml) y MeOH (60 ml) a -20 °C se añadió rápidamente la solución preparada anteriormente del reactivo de oxidación (40 ml, ca. 40 mmol), la agitación continuó entre -20 y 0 °C durante 2 h, después se calentó lentamente a 23 °C. La agitación continuó a 23 °C durante 18 h (reacción incompleta). Se trató de nuevo con la misma cantidad de reactivo de oxidación y se agitó de nuevo a 23 °C durante 18 h. Se concentró al vacío (para eliminar el THF y algo de MeOH), se vertió en HCl 1 M + salmuera + sol. sat. de sulfito sódico (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un sólido blanco, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,93 g, 97%). EM (ISP): m/z = 285,9 [(M+H)<sup>+</sup>] y 287,9 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

Intermediario B7B

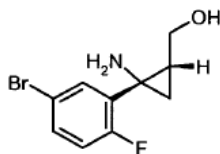
35 (1SR,6RS)-1-(3-Bromo-fenil)-4-oxa-2-aza-biciclo[4,1,0]heptan-3-ona



40 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B7A a partir de amida del ácido (1SR,2RS)-1-(3-bromo-fenil)-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico (Intermediario B6B) (6,41 g, 24 mmol). El compuesto del título se obtuvo tras la cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo como un sólido blanco (3,49 g, 55%). EM (ISP): m/z = 270,2 [(M+H)<sup>+</sup>] y 272,1 [(M+2+H)<sup>+</sup>]. Se aisló adicionalmente el anillo abierto [(SR)-1-(3-bromo-fenil)-2-((RS)-hidroximetil)-ciclopropil]-carbamato de metilo como un aceite incoloro (2,49 g, 35%).

45 Intermediario B8A

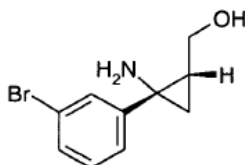
[(1RS,2SR)-2-Amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-metanol



5 Una mezcla de (1SR,6RS)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4-oxa-2-aza-biciclo[4,1,0]heptan-3-ona (Intermediario B7A) (1,48 g, 5,17 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (LiOH·H<sub>2</sub>O) (2,17 g, 52 mmol) en etanol (EtOH) (2,5 ml) y agua (12,5 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. Se vertió en agua helada, se añadió salmuera, se extrajo dos veces con terc-butil metil éter (TBME), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón claro (1,224 g, 91%), que se utilizó sin posterior purificación. EM (ISP): m/z = 242,2 [(M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>] y 244,2 [(M+2-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>].

10 Intermediario B8B

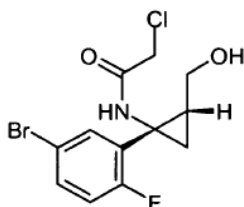
[(1RS,2SR)-2-Amino-2-(3-bromo-fenil)-ciclopropil]-metanol



15 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B8A a partir de una mezcla de (1SR,6RS)-1-(3-bromo-fenil)-4-oxa-2-aza-biciclo[4,1,0]heptan-3-ona (Intermediario B7B) y [(SR)-1-(3-bromo-fenil)-2-((RS)-hidroximetil)-ciclopropil]-carbamato de metilo (producto secundario a partir del Intermediario B7B) (juntos: 5,9 g, 22 mmol). El compuesto se obtuvo como un aceite marrón claro (5,129 g, 96%). EM (ISP): m/z = 242,2 [(M+H)<sup>+</sup>] y 244,1 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

20 Intermediario B9A

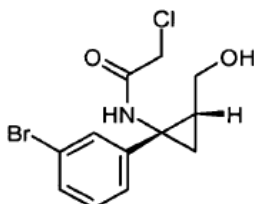
25 N-[(1SR,2RS)-1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-2-hidroximetil-ciclopropil]-2-cloroacetamida



30 A una mezcla vigorosamente agitada de [(1RS,2SR)-2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-metanol (Intermediario B8A) (387 mg, 1,49 mmol) en sol. sat. acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y diclorometano (DCM) (7 ml) a 0 °C se añadió cloruro de cloroacetilo (130 µl, 1,64 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se diluyó con agua, salmuera y acetato de etilo (EtOAc), las fases se separaron, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco apagado (497 mg, 99%), que se utilizó sin posterior purificación. EM (ISP): m/z = 336,1 [(M+H)<sup>+</sup>], 338,2 [(M+2+H)<sup>+</sup>] y 340,1 [(M+4+H)<sup>+</sup>].

35 Intermediario B9B

N-[(1SR,2RS)-1-(3-Bromo-fenil)-2-hidroximetil-ciclopropil]-2-cloro-acetamida

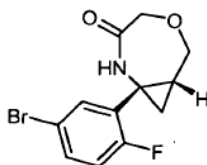


40

El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B9A a partir de [(1RS,2SR)-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-ciclopropil]-metanol (Intermediario B8B) (4,12 g, 17 mmol). El compuesto se obtuvo como un aceite marrón claro (5,30 g, 98%). EM (ISP):  $m/z = 318,0 [(M+H)^+]$ ,  $320,0 [(M+2+H)^+]$  y  $324,0 [(M+4+H)^+]$ .

## 5 Intermediario B10A

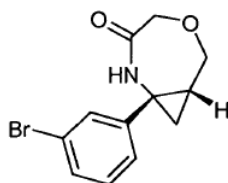
(1SR,7RS)-1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octan-3-ona



10 A una suspensión de N-[(1SR,2RS)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-hidroximetilciclopropil]-2-cloro-acetamida (Intermediario B9A) (495 mg, 1,47 mmol) en terc-butanol (6 ml) a 23 °C se añadió terc-butóxido de potasio (KOBu<sup>t</sup>) (550 mg, 4,9 mmol) en una porción [exotérmica] y la mezcla se agitó a 23 °C durante 19 h. Se vertió en HCl 1 M, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un aceite naranja, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como una goma blanca (405 mg, 92%). EM (ISP):  $m/z = 300,1 [(M+H)^+]$  y  $302,2 [(M+2+H)^+]$ .

## 20 Intermediario B10B

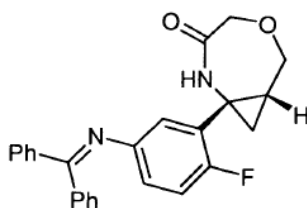
(1SR,7RS)-1-(3-Bromo-fenil)-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octan-3-ona



25 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B10A a partir de N-[(1SR,2RS)-1-(3-bromo-fenil)-2-hidroximetil-ciclopropil]-2-cloro-acetamida (Intermediario B9B) (5,3 g, 16,6 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco apagado (4,31 g, 92%). EM (ISP):  $m/z = 282,1 [(M+H)^+]$  y  $284,1 [(M+2+H)^+]$ .

## 30 Intermediario B11A

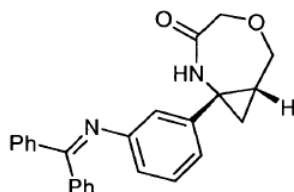
(1SR,7RS)-1-[5-(Benzhidrilideno-amino)-2-fluoro-fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[5,1,0]octan-3-ona



35 Bajo argón en un tubo sellado se añadió a una solución de (1SR,7RS)-1-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[5,1,0]octan-3-ona (Intermediario B10A) (405 mg, 1,349 mmol) en tolueno (9 ml), terc-butóxido sódico (NaOBu<sup>t</sup>) (389 mg, 4,05 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (t-Bu X-phos) (57 mg, 10 mol%) y complejo tris(dibencilidenoacetona) dipaladio cloroformo (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>) (42 mg, 3 mol%) seguido de benzofenona imina (453 μL, 2,7 mmol). El tubo se selló bajo argón y la mezcla se agitó a 105 °C durante 18 h hasta 2,5 días. La mezcla se enfrió a 23 °C, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (460 mg, 85%). EM (ISP):  $m/z = 401,3 [(M+H)^+]$ .

## 45 Intermediario B11B

(1SR,7RS)-1-[3-(Benzhidrilideno-amino)-fenil]-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octan-3-ona

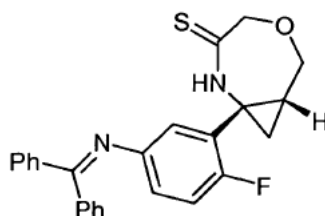


- 5 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B11A a partir de (1SR,7RS)-1-(3-bromo-fenil)-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octan-3-ona (Intermediario B10B) (4,30 g, 15,2 mmol). El compuesto se obtuvo como a una espuma marrón clara (4,87 g, 84%). EM (ISP):  $m/z = 383,3 [(M+H)^+]$ .

Intermediario B12A

10

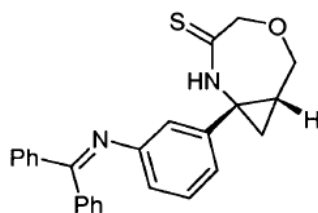
(1SR,7RS)-1-[5-(Benzhidrilideno-amino)-2-fluoro-fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[5,1,0]octan-3-ona



- 15 A una solución de (1SR,7RS)-1-[5-(benzhidrilideno-amino)-2-fluoro-fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[5,1,0]octan-3-ona (Intermediario B11A) (460 mg, 1,15 mmol) en dioxano (3 ml) a 23 °C se añadió 2,4-bis-(4-metoxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfetano 2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson) (292 mg, 0,72 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La solución verde se vertió sobre solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$ , se extrajo con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título como un aceite verde (600 mg, ca. 80% puro, 100%), que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. EM (ISP):  $m/z = 417,3 [(M+H)^+]$ .
- 20

Intermediario B12B

- 25 (1SR,7RS)-1-[3-(Benzhidrilideno-amino)-fenil]-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octano-3-tiona

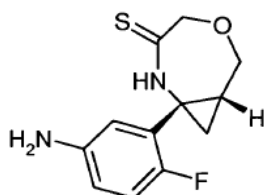


- 30 El compuesto del título se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B12A a partir de (1SR,7RS)-1-[3-(benzhidrilideno-amino)-fenil]-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octan-3-ona (Intermediario B11B) (2,30 g, 5,2 mmol). El compuesto se obtuvo como un aceite verde (3,3 g, ca. pureza 70%), que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. EM (ISP):  $m/z = 399,2 [(M+H)^+]$ .

Intermediario B13A

35

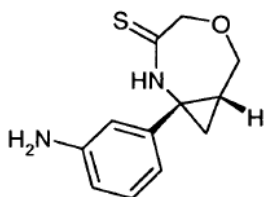
(1SR,7RS)-1-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octano-3-tiona



(1SR,7RS)-1-[5-(benzhidrilideno-amino)-2-fluoro-fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[5,1,0]octano-3-tiona bruta (Intermediario B12A) (600 mg, 1,15 mmol) se disolvió en dioxano (15 ml) y HCl 1 M (1,44 ml, 1,44 mmol) se añadió a 23 °C. Tras 30 min. de agitación, la mezcla de reacción se vertió sobre solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite verde oscuro (740 mg), que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (175 mg, 60%). EM (ISP): m/z = 253,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Intermediario B13B

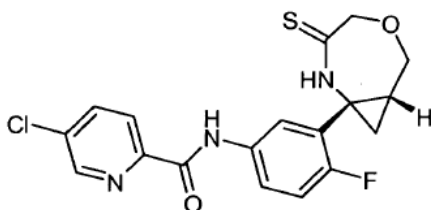
(1SR,7RS)-1-(3-Amino-fenil)-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octano-3-tiona



El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B13A a partir de (1SR,7RS)-1-[3-(benzhidrilideno-amino)-fenil]-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octano-3-tiona (Intermediario B12B) (3,30 g, pureza 70%, 6 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (0,955 g, 70%). EM (ISP): m/z = 235,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Intermediario B14A

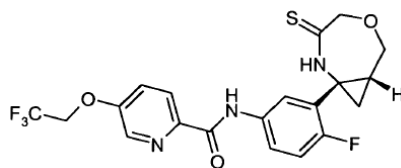
[4-fluoro-3-((1SR,7RS)-3-tioxo-5-oxa-2-azabicyclo[5,1,0]oct-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico



A una solución de ácido 5-cloro-2-piridinacarboxílico (60 mg, 0,38 mmol) y diisopropiltilamina (0,17 ml, 0,99 mmol) en diclorometano (20 ml) a 23 °C se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (174 mg, 0,46 mmol), la mezcla se agitó durante 15 min, después se añadió (1SR,7RS)-1-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octano-3-tiona (Intermediario B13A) (91 mg, 0,36 mmol) y la solución resultante amarilla clara se agitó durante 1 h a 23 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> enfriada con hielo y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un sólido marrón (280 mg, 168%), que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (147 mg, 88%). EM (ISP): m/z = 392,1 [(M+H)<sup>+</sup>] y 394 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

Intermediario B14B

[4-fluoro-3-((1SR,7RS)-3-tioxo-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico



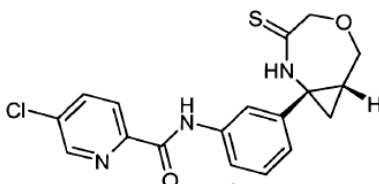
Preparado de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (1SR,7RS)-1-(5-amino-2-fluorofenil)-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octano-3-tiona (Intermediario B13A) (87 mg, 0,34 mmol) y ácido 5-(2,2,2-

trifluoroetoxi)-piridina-2-carboxílico [CAS-no 881409-53-6; descrito en el ejemplo 49] (80 mg, 0,36 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (143 mg, 87%). EM (ISP):  $m/z = 456,1 [(M+H)^+]$ .

Intermediario B14C

5

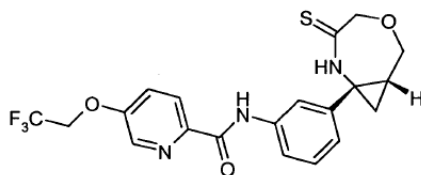
[3-((1SR,7RS)-3-tioxo-5-oxa-2-azabicyclo[5,1,0]oct-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico



10 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (1SR,7RS)-1-(3-amino-fenil)-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octano-3-tiona (Intermediario B13B) (230 mg, 0,98 mmol) y ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico comercialmente disponible [CAS-no 86873-60-1] (172 mg, 1,09 mmol). El compuesto del título se obtuvo como a una espuma amarilla clara (310 mg, 76%). EM (ISP):  $m/z = 374,1 [(M+H)^+]$  y  $376,0 [(M+2+H)^+]$ .

15 Intermediario B14D

[3-((1SR,7RS)-3-tioxo-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico

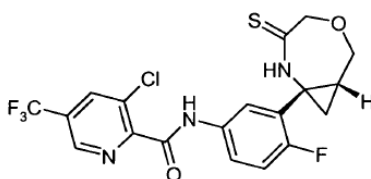


20

25 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (1SR,7RS)-1-(3-amino-fenil)-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octano-3-tiona (Intermediario B13B) (166 mg, 0,712 mmol) y ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico [N° de CAS 881409-53-6; descrito en el ejemplo 49] (150 mg, 0,68 mmol). El compuesto del título se obtuvo como una goma amarilla clara (266 mg, 90%). EM (ISP):  $m/z = 438,1 [(M+H)^+]$ .

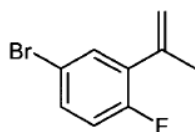
Intermediario B14E

30 [3-((6RS,7SR)-3-tioxo-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-1-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico



35 Preparado de una forma análoga a la descrita para el Intermediario B14A a partir de (1SR,7RS)-1-(3-amino-fenil)-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]octano-3-tiona (Intermediario B13B) (345 mg, 1,47 mmol) y ácido 3-cloro-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxílico comercialmente disponible [N° de CAS 80194-68-9] (372 mg, 1,65 mmol). El compuesto del título se obtuvo como a una espuma amarilla clara (520 mg, 80%). EM (ISP):  $m/z = 442,1 [(M+H)^+]$  y  $444,0 [(M+2+H)^+]$ .

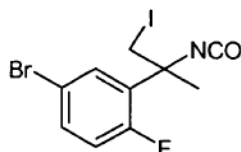
40 Intermediario olefina C2A





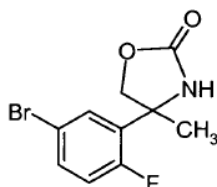
Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (58,92 g, 162 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) se trató a temperatura ambiente con terc-butolato de potasio (18,51 g, 162 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Mientras se enfriaba con hielo, se añadió una solución de 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-etanona [N° de CAS 198477-83-3] (29,23 g, 135 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Tras esto, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. Para la reacción de trabajo, la mezcla se trató con acetato de etilo (650 ml) se extrajo con agua (450 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (220 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. Tras la cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluyente, el 4-bromo-1-fluoro-2-isopropenilbenceno (Intermediario C2A) se obtuvo como un aceite amarillo (28,49 g, 98% de teórico). Rf : 0,7 (gel de sílice; eluyente: heptano).

Intermediario isocianato C3A



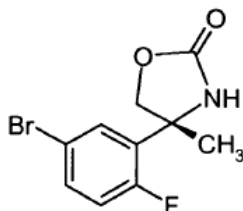
Una suspensión de 4-bromo-1-fluoro-2-isopropenil-benceno (28,49 g, 132 mmol) y cianato de plata recién preparado (24,15 g, 159 mmol) en acetonitrilo (175 ml) se trató por goteo bajo una atmósfera de nitrógeno en la oscuridad durante 45 minutos a 0-5 °C con una solución de yodo (37,0 g, 146 mmol) en acetato de etilo (350 ml). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 16 horas. El precipitado se filtró sobre Dicalite, que se lavó con acetato de etilo (300 ml). Consecutivamente el filtrado se lavó con una solución acuosa de sulfito de sodio (1%, 200 ml) y salmuera (100ml), después se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a presión reducida. El (RS)-4-bromo-1-fluoro-2-(2-yodo-1-isocianato-1-metil-etil)-benceno (Intermediario C3A) se obtuvo como un aceite marrón (20,13 g) que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación y caracterización.

Intermediario oxazolidinona C4A



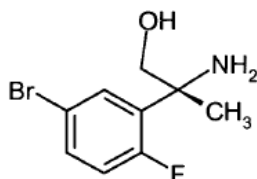
Una solución del (RS)-4-bromo-1-fluoro-2-(2-yodo-1-isocianato-1-metil-etil)-benceno bruto (20,0 g, 52 mmol) en N,N-dimetilformamida (180 ml) y terc-butanol (7,7 ml, 104 mmol) se trató con tetrafluoroborato de plata (11,15 g, 57 mmol). La suspensión amarilla se calentó a 80 °C durante 16 horas. Para la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Tras la cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano y acetato de etilo = 100/0 hasta 40/60 como eluyente, la (RS)-4-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4-metiloxazolidin-2-ona (Intermediario C4A) se obtuvo como un sólido blanco (28,49 g, 53,5% teórico).

Intermediario ópticamente activo oxazolidinona C5A



Una solución de la (RS)-4-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4-metil-oxazolidin-2-ona (20,2 g) en etanol/diclorometano/ heptano (4/2/2) se dividió en alícuotas de 1 g que se separaron sobre HPLC quiral (Chiralpak AD) utilizando una mezcla 90:10 de etanol y heptano como eluyente. El primer enantiómero en elución (tiempo de retención: 7,98 min.), la (R)-(-)-4-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4-metil-oxazolidin-2-ona (Intermediario C5A), se obtuvo como un sólido cristalino marronoso (9,154 g, 45,3% teóricos), y el segunda enantiómero en elución (tiempo de retención: 12,19 min), la (S)-(+)-N-[1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-2-cloro-acetamida, también se obtuvo como un sólido cristalino marrón claro (9,25 g, 45,8% teóricos), con e.e. > 99,5% cada uno.

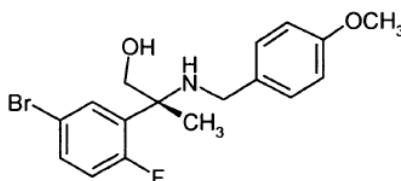
## Intermediario aminoalcohol C6A



5 Una solución de la (R)-4-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4-metil-oxazolidin-2-ona (8,94 g, 33 mmol) en etanol (60 ml) y agua (60 ml) se trató con hidróxido de litio monohidratado (6,85 g, 163 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. Para la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo blanco resultante se disolvió en acetato de etilo (90 ml) y ácido clorhídrico (2 N, 90 ml). La capa acuosa se trató con hidróxido de sodio (2 N, 100 ml) y se añadió cloruro sódico acuoso hasta lograr la saturación. 10 Posteriormente, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml), se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación a presión reducida el (R)-2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propan-1-ol (Intermediario C6A) se obtuvo como un sólido blanco cristalino (7,9 g, 97% teórico). R<sub>f</sub> : 0,6 (gel de sílice; eluyente: diclorometano/ metanol = 9:1); e.e. > 99% (Chiralpak AD, eluyente: heptano/etanol = 85:15; TA : 11,5).

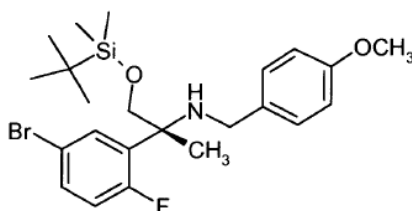
De una forma análoga el (S)-2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propan-1-ol se obtuvo como un sólido blanco apagado; e.e. > 99% (Chiralpak AD, eluyente: heptano/etanol = 85:15; TA : 7,2).

## 20 Intermediario aminoalcohol N-prottegido C7A



25 Una solución de (R)-2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propan-1-ol (5,0 g, 20,2 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (2,8 g, 20,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 ml) se trató con triacetoxiborhidruro sódico (8,81 g, 40,3 mmol) a temperatura ambiente. La comprobación de la TLC (eluyente: heptano:acetato de etilo = 1:1) mostró la reacción completa tras 30 minutos. Para la reacción, se le añadió a la mezcla de reacción acetato de etilo (250 ml) y solución saturada de hidrógeno carbonato sódico (100 ml). La capa acuosa se separó, después se extrajo con acetato de etilo (250 ml). 30 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (100 ml), posteriormente se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. Tras la cromatografía sobre columna de siliciclo-Si-amina utilizando un gradiente de heptano y acetato de etilo = 100/0 a 50/50 como eluyente, (R)-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-(4-metoxi-bencilamino)-propan-1-ol (Intermediario C7A) se obtuvo como un aceite incoloro (7,29 g, 98% teóricos). EM (ISP): m/z = 368,1, 370,1 [M+H]<sup>+</sup>.

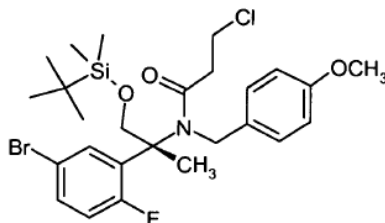
## 35 Intermediario aminoalcohol N,O-diprottegido C8A



40 Una solución de (R)-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-(4-metoxi-bencilamino)-propan-1-ol (6,95 g, 18,9 mmol) en diclorometano (170 ml) se trató a temperatura ambiente con trietilamina (5,78 ml, 41,5 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,15 g, 9,43 mmol), y terc-butildimetilclorosilano (1,15 g, 37,7 mmol). Tras 16 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se extrajo consecutivamente con una solución saturada de hidrógeno carbonato sódico (100 ml), agua (100 ml), y salmuera (100 ml). Las capas acuosas se reextrajeron con diclorometano (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. Tras la cromatografía 45 sobre columna de siliciclo-Si-amina utilizando heptano como eluyente, [(R)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-(tert-butil-

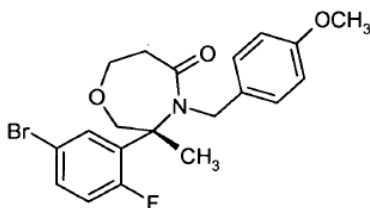
dimetil-silaniloxi)-1-metil-etil]-(4-metoxi-bencil)-amina (Intermediario C8A) se obtuvo como un aceite incoloro (8,0 g, 88% teórico). EM (ISP):  $m/z = 482,2, 484,3 [M+H]^+$ .

Intermediario aminoalcohol N-acilado C9A



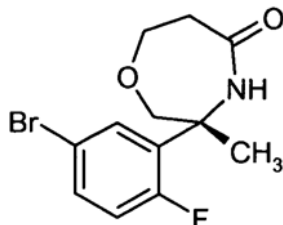
Una suspensión de [(R)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etil]-(4-metoxi-bencil)-amina (7,98 g, 16,5 mmol) en una mezcla de cloroformo (52 ml) y solución saturada de hidrógeno carbonato sódico (78 ml) se trató por goteo a 0 °C con cloruro de 3-cloropropanoilo (2,57 g, 19,8 mmol). La mezcla de reacción se proporcionó para calentar a temperatura ambiente y la agitación vigorosa continuó durante 16 horas. Para la reacción, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml), posteriormente, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. Tras la cromatografía sobre columna de siliciclo-Si-amina utilizando un gradiente de heptano y acetato de etilo = 100/0 a 60/10 como eluyente, a parte de recuperar el 57% del material de partida, N-[(R)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etil]-3-cloro-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida (Intermediario C9A) se obtuvo como un aceite viscoso incoloro (2,08 g, 22% teórico). EM (ISP):  $m/z = 536,2, 538,3 [M-Cl+H]^+$ .

Intermediario N-prottegido lactama C10A



N-[(R)-1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etil]-3-cloro-N-(4-metoxibencil)-propionamida (2,08 g, 3,63 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (45 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 N en tetrahidrofurano, 7,25 ml) se añadió y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Tras 16 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml) y la mezcla se calentó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (25 ml), se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. Tras la cromatografía sobre columna de siliciclo-Si-amina utilizando un gradiente de heptano y acetato de etilo = 100/0 a 20/10 como eluyente, (R)-3-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(4-metoxi-bencil)-3-metil-[1,4]oxazepan-5-ona (Intermediario C10A) se obtuvo como una espuma blanca (1,34 g, 88% teórico). EM (ISP):  $m/z = 422,1, 424,2 [M+H]^+$ .

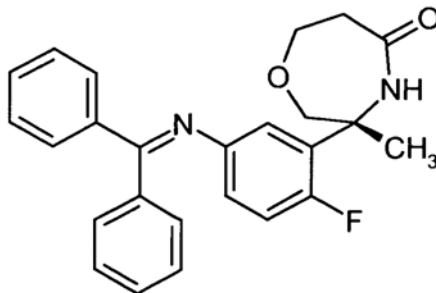
Intermediario lactama C11A



Una solución de (R)-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(4-metoxi-bencil)-3-metil-[1,4]oxazepan-5-ona (2,278 g, 5,39 mmol) y anisol (10,7 g, 98,7 mmol) en ácido trifluoroacético (28 ml) se trató gota a gota a lo largo de 6 minutos a temperatura ambiente con ácido trifluorometanosulfónico (9,47, 61,9 mmol). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 73 °C durante 24 horas. Tras la TLC no se obtuvo material de partida en una mezcla compleja de productos. Para la elaboración, la mezcla fría se vertió cuidadosamente en agitación en una mezcla de una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y hielo. La extracción con acetato de etilo (500 ml) y la

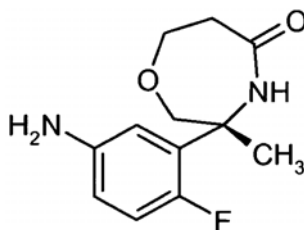
reextracción de la capa acuosa separada con acetato de etilo (250 ml) se siguió con un lavado de las capas orgánicas combinadas con una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, luego se evaporó a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano y acetato de etilo = de 100/0 a 20/10 como eluyente proporcionó a un producto que contiene una fracción de 628 mg que se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación ni caracterización. Para la caracterización del compuesto del título, de nuevo se purificó otra fracción de 104 mg mediante cromatografía en una columna Siliciclo-Si-amina utilizando un gradiente de heptano y acetato de etilo = de 100/0 a 20/10 como eluyente para dar lugar a (R)-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-metil-[1,4]oxazepan-5-ona pura (Intermediario C11A) como una espuma beige (56 mg). EM (ISP):  $m/z = 302,2, 304,1[M+H]^+$ .

Intermediario benzofenonimina C12A



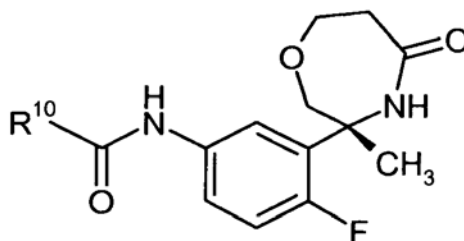
Bajo una atmósfera de argón una mezcla de la (R)-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-metil-[1,4]oxazepan-5-ona bruta (626 mg, 1,2 mmol), terc-butóxido sódico (356 mg, 3,59 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (52,4 mg, 0,12 mmol), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) aducto de cloroformo (38,3 mg, 0,036 mmol), y benzofenonimina (447 mg, 2,4 mmol) en tolueno (15 ml) se calentó a 105 °C durante 16 horas en un vial sellado. Para la elaboración, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna de Siliciclo-Si-amina utilizando un gradiente de heptano y acetato de etilo = de 100/0 a 10/20 como eluyente. La (R)-3-[5-(benzhidrilidenoamino)-2-fluoro-fenil]-3-metil-[1,4]oxazepan-5-ona (Intermediario C12A) se obtuvo como una espuma amarilla clara (348 mg, 69% del teórico). EM (ISP):  $m/z = 403,3 [M+H]^+$ .

Intermediario derivado de anilina C13A



Una solución de (R)-3-[5-(benzhidrilideno-amino)-2-fluoro-fenil]-3-metil-[1,4]oxazepan-5-ona (338 mg, 0,84 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con ácido clorhídrico (1 N, 1,01 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Para la elaboración, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo resultante se resuspendió en ácido clorhídrico (1 N, 3 ml) y se extrajo con éter de dietilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron de nuevo con ácido clorhídrico (1 N, 3 ml), luego las capas acuosas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar lugar al clorhidrato de (R)-3-(5-amino-2-fluoro-fenil)-3-metil-[1,4]oxazepan-5-ona (Intermediario C13A) como una espuma marrón clara (225 mg, 97% del teórico) que se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación. EM (ISP):  $m/z = 239,3 [M+H]^+$ .

Síntesis de derivados intermediarios amida C14a ( $R^7 = COR^{10}$ )



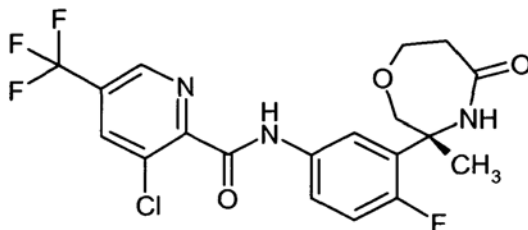
Procedimiento general

Una solución del ácido carboxílico (0,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se enfrió hasta 0°C. Consecutivamente, se añadieron 1-hidroxibenzotriazol hidrato (52 mg, 0,38 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (143 mg, 0,38 mmol), clorhidrato de (R)-3-(5-amino-2-fluoro-fenil)-3-metil-[1,4]oxazepan-5-ona (Intermediario C13A) (74 mg, 0,27 mmol) y N-etildiisopropilamina (124 mg, 0,94 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, luego se dejó a temperatura ambiente durante 16 horas. Para la elaboración, la mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía en una columna de Siliciclo-Si-amina utilizando un gradiente de heptano y acetato de etilo como eluyente.

5

10

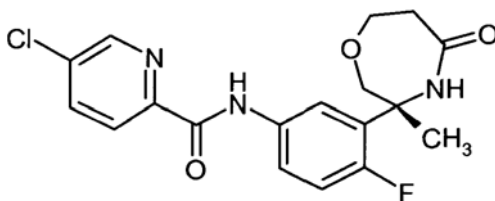
Intermediario C14A



15 Comenzando a partir de ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico y clorhidrato de (R)-3-(5-amino-2-fluoro-fenil)-3-metil-[1,4]oxazepan-5-ona, se obtuvo la [4-fluoro-3-((R)-3-metil-5-oxo-[1,4]oxazepan-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometilpiridina-2-carboxílico como una espuma amarillo claro. EM (ISP):  $m/z = 446,1 [M+H]^+$ .

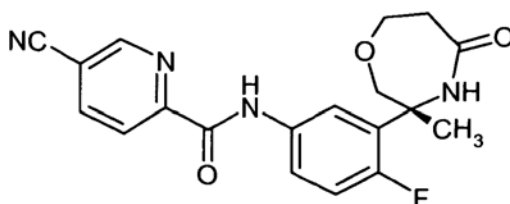
20

Intermediario C14B



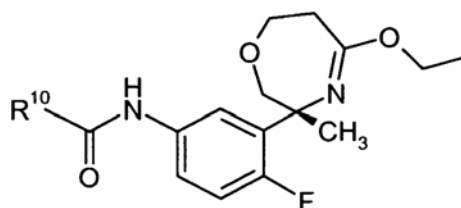
25 Comenzando a partir de ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico y clorhidrato de (R)-3-(5-amino-2-fluoro-fenil)-3-metil-[1,4]oxazepan-5-ona, se obtuvo la [4-fluoro-3-((R)-3-metil-5-oxo-[1,4]oxazepan-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 378,3 [M+H]^+$ .

Intermediario C14C



30 Comenzando a partir de ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico y clorhidrato de (R)-3-(5-amino-2-fluoro-fenil)-3-metil-[1,4]oxazepan-5-ona, se obtuvo la [4-fluoro-3-((R)-3-metil-5-oxo-[1,4]oxazepan-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 369,1 [M+H]^+$ .

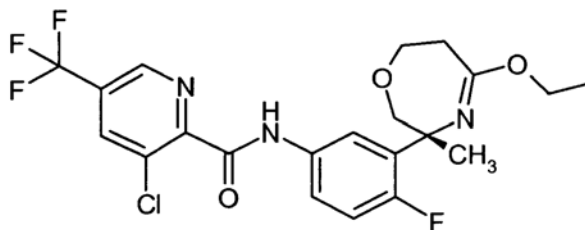
35 Síntesis de los derivados intermediarios O-alkilados C15a



Procedimiento general

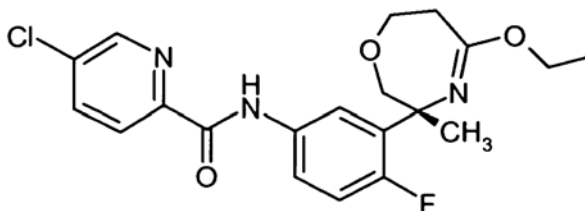
En un frasco seco, una dispersión del Intermediario C14 (0,206 mmol) en diclorometano (8 ml) se trató con tetrafluoroborato de trietiloxonio (44 mg, 0,23 mmol) bajo argón a temperatura ambiente durante 16 horas. Para la elaboración, la mezcla de reacción se extrajo con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. Tras la evaporación, se obtuvo una mezcla del material de partida (Intermediario C14a), y la [3-((R)-5-etoxi-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido carboxílico (Intermediario C15a). El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación y caracterización.

## 10 Intermediario C15A



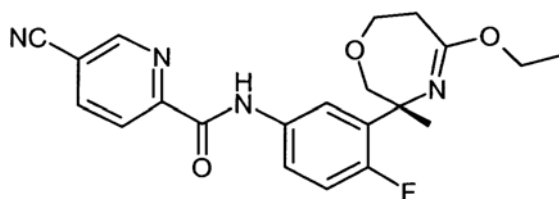
15 Comenzando a partir de la [4-fluoro-3-((R)-3-metil-5-oxo-[1,4]oxazepan-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico, se obtuvo [3-((R)-5-etoxi-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico.

## Intermediario C15B



20 Comenzando a partir de la [4-fluoro-3-((R)-3-metil-5-oxo-[1,4]oxazepan-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico, se obtuvo [3-((R)-5-etoxi-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico.

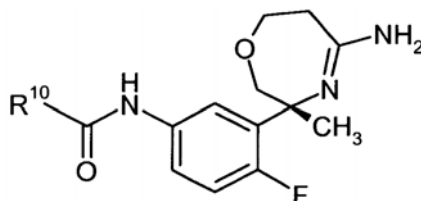
## 25 Intermediario C15C



30 Comenzando a partir de la [4-fluoro-3-((R)-3-metil-5-oxo-[1,4]oxazepan-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico, se obtuvo la [3-((R)-5-etoxi-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico.

## Síntesis de los compuestos de fórmula Id'

35

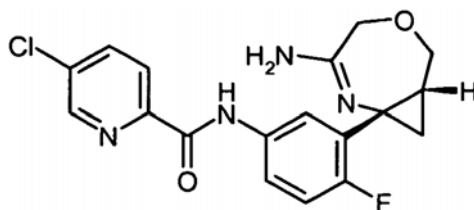


## Procedimiento general

Un tubo a presión seco se cargó bajo una atmósfera de argón con una dispersión del Intermediario C15a bruto (0,206 mmol) y cloruro de amonio (69 mg, 1,28 mmol) en metanol (2,6 ml). El tubo a presión sellado se calentó a 100 °C durante 16 horas. Tras enfriarse, la mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad y se purificó directamente mediante dos cromatografías consecutivas en una columna de Siliciclo-Si-amina utilizando un gradiente de diclorometano y metanol como eluyente.

## Ejemplo 1

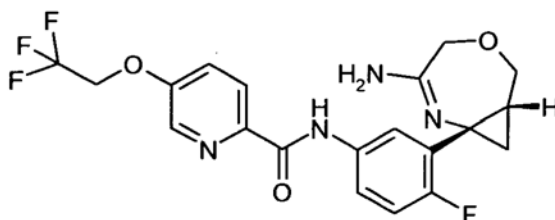
[3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico



A una mezcla de la [4-fluoro-3-((1SR,7RS)-3-tioxo-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico (Intermediario B14A) (142 mg, 0,36 mmol) y amonio 7 N en metanol (3,1 ml) en metanol (15 ml) a 23 °C se añadió terc-butilhidroperóxido (70% en agua, 0,50 ml, 3,62 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, las capas acuosas se reextrajeron con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo claro (180 mg, 132%), que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice con diclorometano a diclorometano/ metanol/ hidróxido de amonio 65:10:1 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 7,4%). EM (ISP): m/z = 375,3 [(M+H)<sup>+</sup>] y 377,3 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

## Ejemplo 2

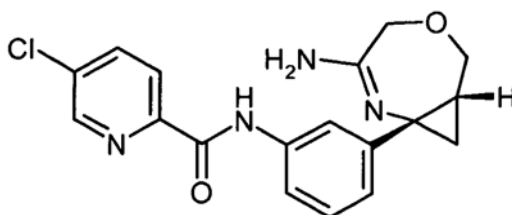
[3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico



El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de la [4-fluoro-3-((1SR,7RS)-3-tioxo-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridina-2-carboxílico (Intermediario B14B) (139 mg, 0,31 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (12 mg, 9%). EM (ISP): m/z = 439,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ejemplo 3

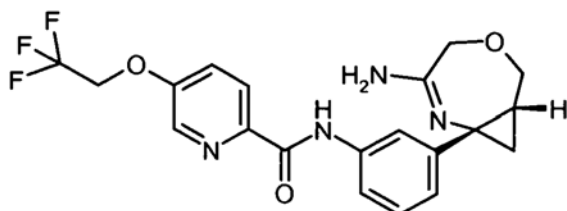
[3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico



El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de [3-((1SR,7RS)-3-tioxo-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico (Intermediario B14C) (297 mg, 0,79 mmol). El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca (52 mg, 18%). EM (ISP): m/z = 357,1 [(M+H)<sup>+</sup>] y 359,0 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

## Ejemplo 4

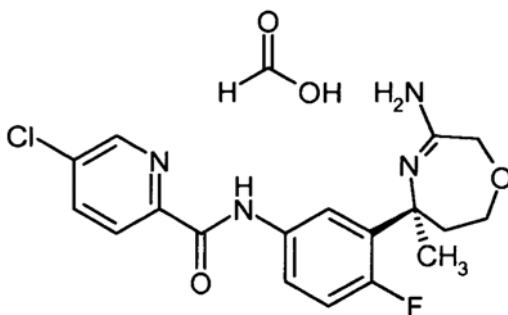
5 [3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de [3-((1SR,7RS)-3-tioxo-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridina-2-carboxílico (Intermediario B14D) (257 mg, 0,59 mmol). El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanquecina (17 mg, 7%). EM (ISP):  $m/z = 421,1 [(M+H)^+]$ .

## Ejemplo 5

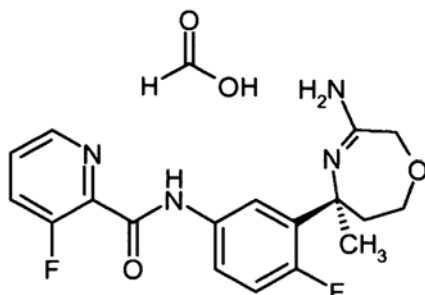
15 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida formato del ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico



20 El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10C) y ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 377,1 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 6

25 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida formato del ácido 3-fluoropiridina-2-carboxílico

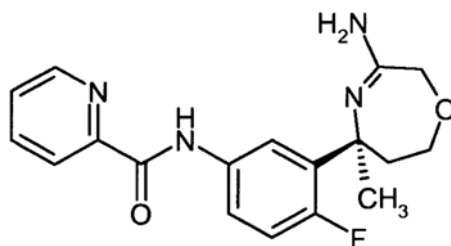


30 El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10C) y ácido 3-fluoropiridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 361,1 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 7

35 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico

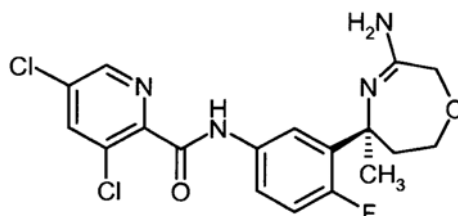




5 El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10C) y ácido picolínico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 343,4 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 8

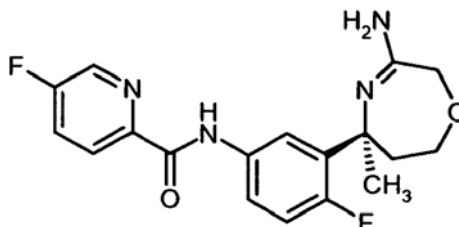
10 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico



15 El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10C) y ácido 3,5-dicloro-2-piridinacarboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 412,3 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 9

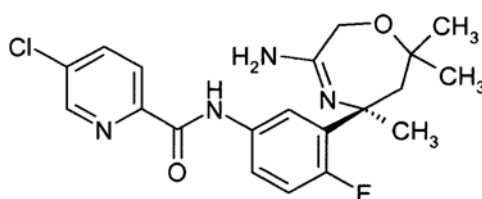
20 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida



25 El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10C) y ácido 5-fluoropiridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 361,3 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 10

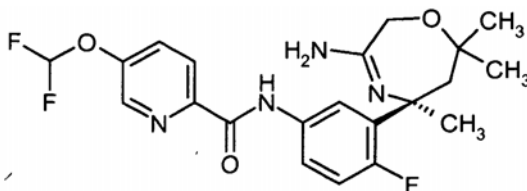
30 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4] oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico



35 El compuesto se preparó de forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de la [4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxa-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico (Intermediario A18A) (175 mg, 0,42 mmol). El compuesto se obtuvo como a una espuma blanca (66 mg, 39%). EM (ISP):  $m/z = 405,3 [(M+H)^+]$  y  $407,3 [(M+2H)^+]$ .

## Ejemplo 11

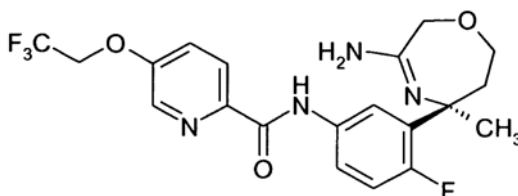
5 5-Difluorometoxi-piridina-2-carboxílico del ácido [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida



10 Los compuestos se prepararon de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de [4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxa-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxipiridina-2-carboxílico (Intermediario A18B) (97 mg, 0,21 mmol). El compuesto se obtuvo como a una espuma blanca (43 mg, 46%). EM (ISP): m/z = 437,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ejemplo 12

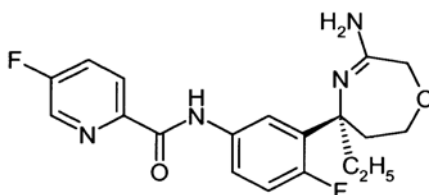
15 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico



20 El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10C) y ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico [N° CAS 881409-53-6; descrito en el Ejemplo 49] proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP): m/z = 441,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 13

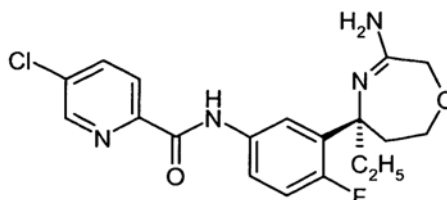
25 [3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoropiridina-2-carboxílico



30 El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10D) y ácido 5-fluoropiridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP): m/z = 375,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 14

35 [3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico

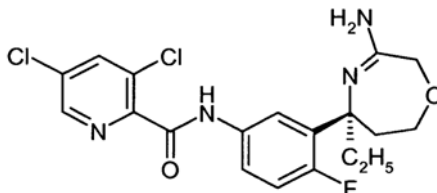


40

El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10D) y ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 391,1 [M+H]^+$ .

5 Ejemplo 15

[3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico



10

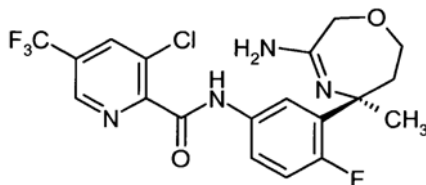
El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10D) y ácido 3,5-dicloro-2-piridinacarboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 426,9 [M+H]^+$ .

15

Ejemplo 16

[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

20



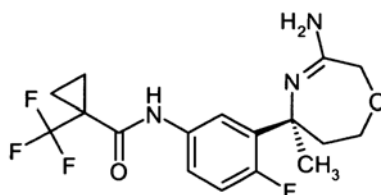
25

El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10C) y ácido 3-cloro-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 445,1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 17

[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico

30



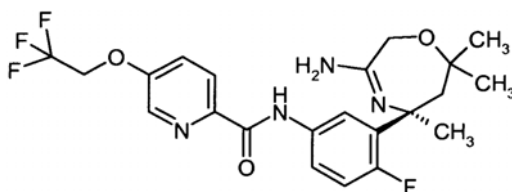
35

El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10C) y ácido 1-trifluorometilciclopropano-1-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 374,2 [M+H]^+$ .

Ejemplo 18

[3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico

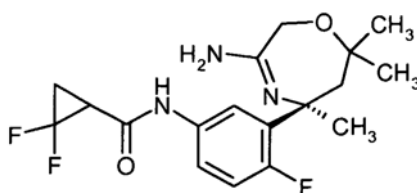
40



5 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de [4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridina-2-carboxílico (Intermediario A18C) (151 mg, 0,31 mmol). Éste se obtuvo como a una espuma blanca (63 mg, 43%). EM (ISP):  $m/z = 469,2 [(M+H)^+]$ .

Ejemplo 19

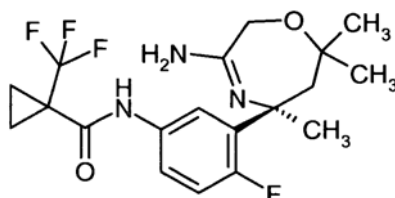
10 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico



15 El compuesto del título se preparó de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de [4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (Intermediario A18D) (158 mg, 0,41 mmol). Se obtuvo como una espuma blanca (83 mg, 55%). EM (ISP):  $m/z = 370,1 [(M+H)^+]$ .

Ejemplo 20

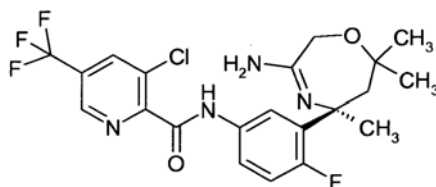
20 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico



25 El compuesto del título se preparó de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de [4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico (Intermediario A18E) (165 mg, 0,39 mmol). Se obtuvo como una espuma blanca (88 mg, 55%). EM (ISP):  $m/z = 402,3 [(M+H)^+]$ .

30 Ejemplo 21

[3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometilpiridina-2-carboxílico

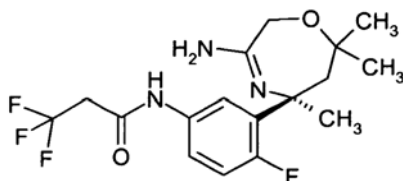


35 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de [4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometilpiridina-2-carboxílico (Intermediario A18F) (129 mg, 0,26 mmol). El compuesto se obtuvo como un sólido blanco (75 mg, 60%). EM (ISP):  $m/z = 473,2 [(M+H)^+]$  y  $475,0 [(M+2+H)^+]$ .

40

Ejemplo 22

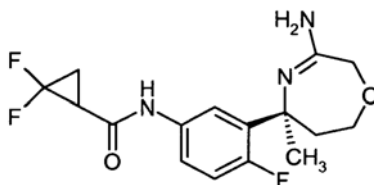
N-[3-((S)-3-Amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-3,3,3-trifluoro-propionamida



5 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de 3,3,3-trifluoro-N-[4-fluoro-3-((S)-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-fenil]-propionamida (Intermediario A18G) (70 mg, 0,18 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (33 mg, 49%). EM (ISP):  $m/z = 376,2 [(M+H)^+]$ .

#### 10 Ejemplo 23

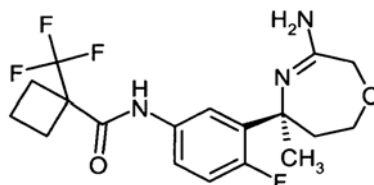
[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico



15 El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10C) y ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 342,2 [M+H]^+$ .

#### 20 Ejemplo 24

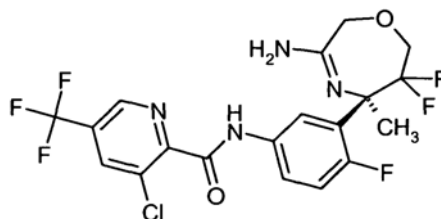
[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometilciclobutanocarboxílico



25 El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10C) y ácido 1-trifluorometilciclobutano-1-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 388,2 [M+H]^+$ .

#### 30 Ejemplo 25

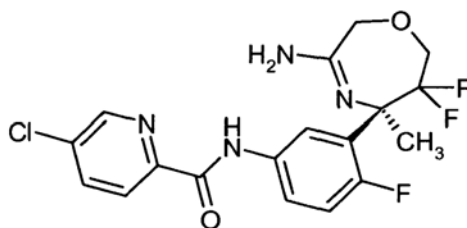
[3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometilpiridina-2-carboxílico



40 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 3-cloro-5-trifluorometilpiridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 481,1 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 26

(R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida



5

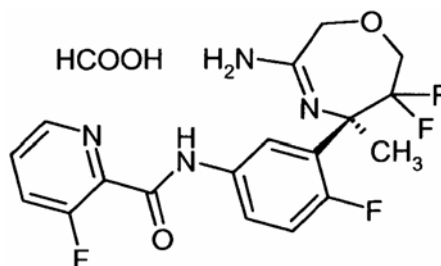
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 413,3 [M+H]^+$ .

10

## Ejemplo 27

(R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropicolinamida, sal con ácido fórmico

15



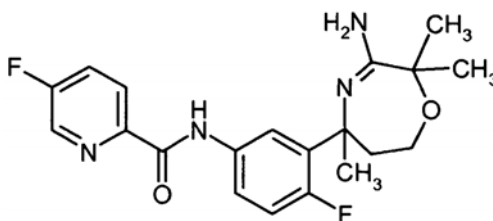
20

El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 3-fluoro-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 397,2 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 28

25

[3-(3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico

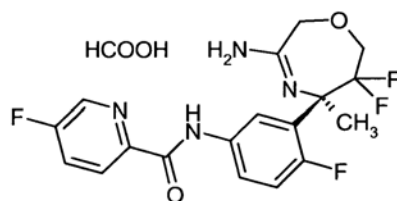


30

El acoplamiento de 5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10E) y ácido 5-fluoropiridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 389,3 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 29

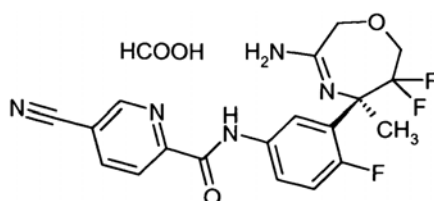
35 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida



5 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora. EM (ISP):  $m/z = 397,2 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 30

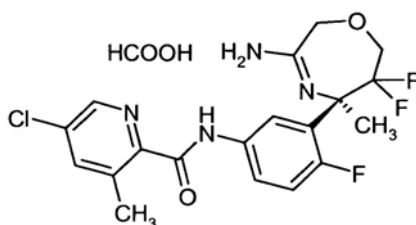
10 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida



15 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora. EM (ISP):  $m/z = 404,3 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 31

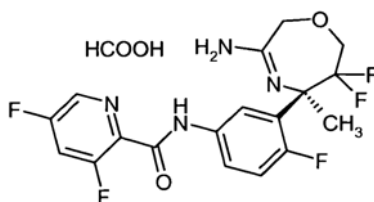
20 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloro-3-metilpicolinamida



25 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora. EM (ISP):  $m/z = 427,1[M+H]^+$ .

## Ejemplo 32

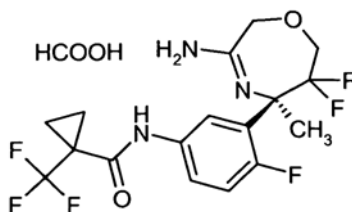
30 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-difluoropicolinamida



35 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 3,5-difluoro-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora. EM (ISP):  $m/z = 415,2 [M+H]^+$ .

40 Ejemplo 33

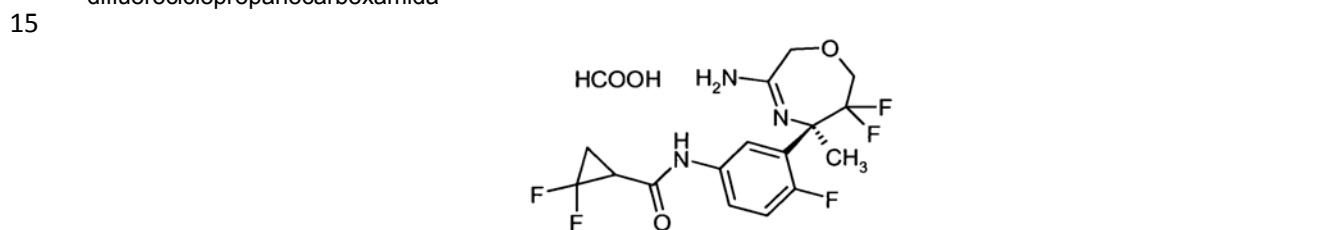
Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida



5 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora. EM (ISP):  $m/z = 410,2 [M+H]^+$ .

10 Ejemplo 34

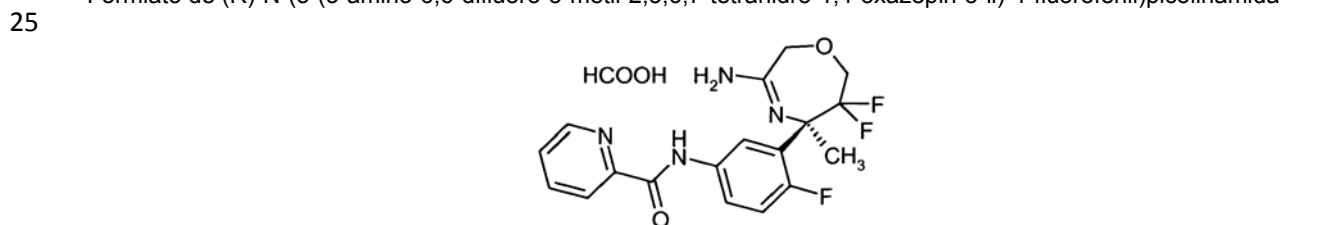
Formiato de N-(3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2,2-difluorociclopropanocarboxamida



20 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido rac-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora. EM (ISP):  $m/z = 378,3 [M+H]^+$ .

Ejemplo 35

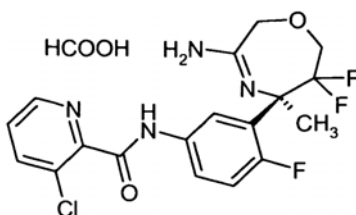
Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida



30 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 379,3 [M+H]^+$ .

Ejemplo 36

35 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloropicolinamida

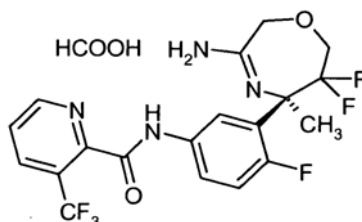




El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 413,3 [M+H]^+$ .

5 Ejemplo 37

Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil) picolinamida



10

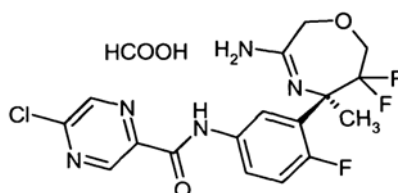
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 3-trifluorometil-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 447,1 [M+H]^+$ .

15

Ejemplo 38

Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropirazina-2-carboxamida

20



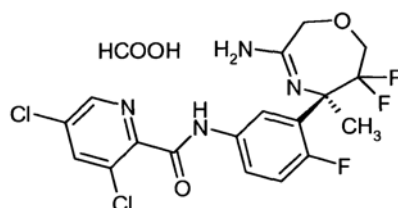
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 414,2 [M+H]^+$ .

25

Ejemplo 39

Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-dicloropicolinamida

30



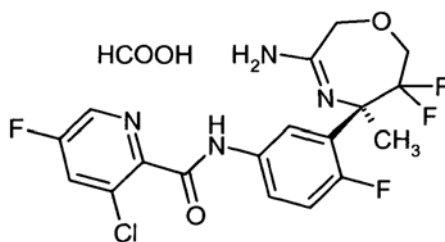
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 447,1 [M+H]^+$ .

35

Ejemplo 40

Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-fluoropicolinamida

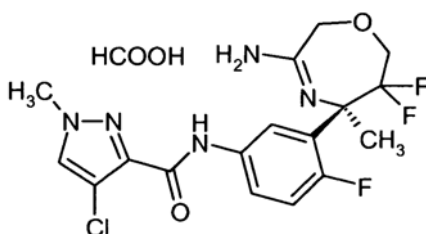
40



5 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 3-cloro-5-fluoro-piridina-2-carboxílico (preparado de acuerdo con M. Schlosser et al., Eur. J. Org. Chem. 24, 4174 (2002)) proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 431,2 [M+H]^+$ .

#### Ejemplo 41

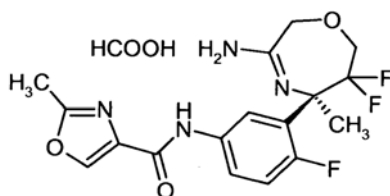
10 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida



15 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 416,2 [M+H]^+$ .

#### Ejemplo 42

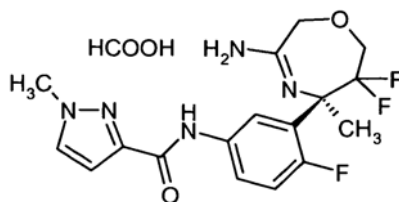
20 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida



25 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 383,2 [M+H]^+$ .

#### Ejemplo 43

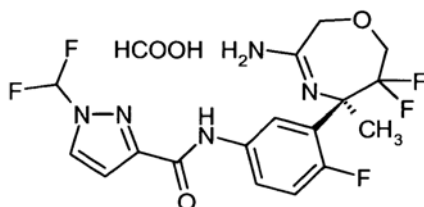
30 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida



35 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 382,3 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 44

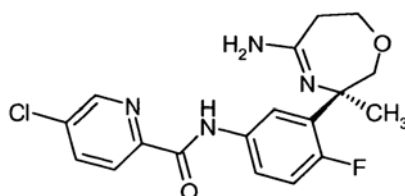
5 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida



10 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 418,2 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 45

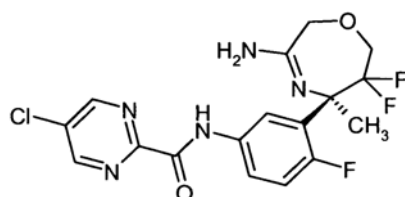
15 5-Cloro-piridina-2-carboxílico del ácido [3-((R)-5-amino-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-4-fluorofenil]-amida



20 El tratamiento de [3-((R)-5-etoxi-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico (Intermediario C15B) con cloruro de amonio proporcionó el compuesto del título como una espuma blanquecina. EM (ISP):  $m/z = 377,3 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 46

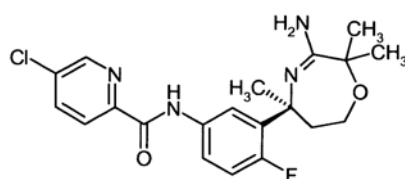
25 [3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico



30 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. EM (ISP):  $m/z = 414,2 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 47

35 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico

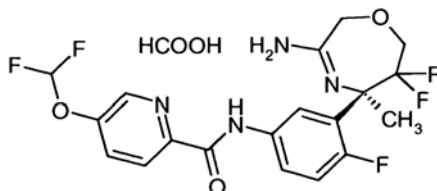


40

El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10E) y ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 405,0 [M+H]^+$ .

## 5 Ejemplo 48

Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi) picolinamida



10

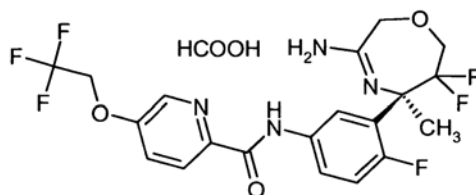
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico (preparado de acuerdo con Y. Suzuki et al., solicitud de patente internacional N° WO2009091016) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. EM (ISP):  $m/z = 545,2 [M+H]^+$ .

15

## Ejemplo 49

Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) picolinamida

20



25

A una solución de 5-hidroxi-piridina-2-carboxilato de metilo (200 mg) en DMF (2,0 ml) se añadió a 22 °C NaH (55% en aceite, 64 mg) y la agitación se continuó hasta que cesó la producción de gas. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se trató con sulfonato de trifluoroetilo trifluorometano (728 mg) y la agitación se continuó a 22 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando n-heptano/ acetato de etilo (3:1) para proporcionar 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo (216 mg) como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 236,3 [M+H]^+$ .

30

Una solución de 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo (216 mg) en MeOH (1 ml) se trató con una solución de LiOH (78 mg) en agua (0,1 ml) y la agitación se continuó a 22 °C durante 2 h. La solución se evaporó y el residuo se trituró con HCl acuoso 1 N. La suspensión se filtró, el residuo se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico (125 mg) como un sólido blanco. EM (ISN):  $m/z = 220,1 [M-H]^-$ .

35

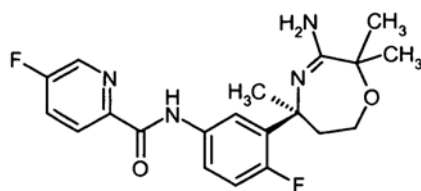
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 477,1 [M+H]^+$ .

40

## Ejemplo 50

[3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico

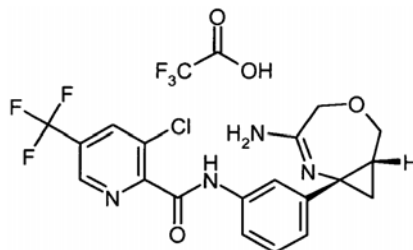
45



El acoplamiento de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10E) y ácido 5-fluoropiridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ISP):  $m/z = 389,4 [M+H]^+$ .

#### 5 Ejemplo 51

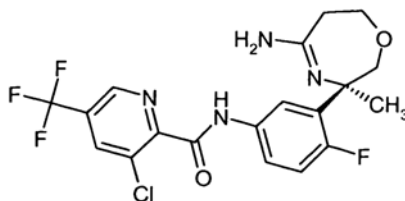
[3-((R)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico; sal con ácido trifluoroacético



Los compuestos se prepararon de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de [3-((6R,7SR)-3-tioxo-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-1-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (Intermediario B14E) (520 mg, 1,18 mmol). El compuesto se obtuvo como una espuma marrón clara (81 mg, 13%, como una sal de ácido trifluoroacético). EM (ISP):  $m/z = 425,1 [(M+H)^+]$  y  $427,2 [(M+2+H)^+]$ .

#### Ejemplo 52

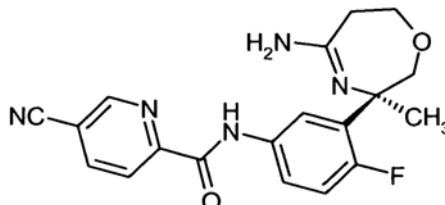
[3-((R)-5-amino-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico



El tratamiento de [3-((R)-5-etoxi-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (Intermediario C15A) con cloruro de amonio proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo. EM (ISP):  $m/z = 445,3 [M+H]^+$ .

#### Ejemplo 53

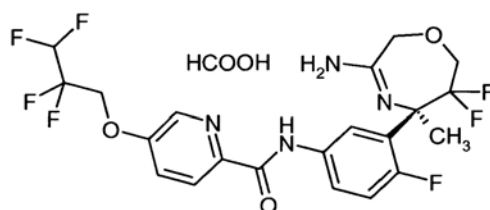
[3-((R)-5-amino-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico



El tratamiento de [3-((R)-5-etoxi-3-metil-2,3,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico (Intermediario C15C) con cloruro de amonio proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ISP):  $m/z = 368,1 [M+H]^+$ .

#### Ejemplo 54

Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida



Preparación de ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-piridina-2-carboxílico:

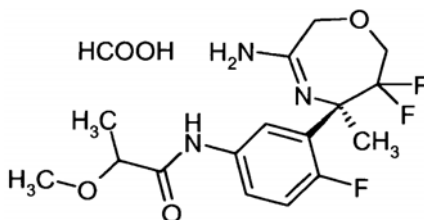
5 A una solución de ácido 5-hidroxi-piridina-2-carboxílico (2,0 g) en acetona (40 ml) se añadió carbonato potásico (5,4 g) y trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo (4,3 g) y la mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 4 h. La suspensión se diluyó con éter de dietilo, se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 5-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo (2,65 g).

10 A una solución de 5-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo (2,6 g) en THF (20 ml) y agua (15 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (1 M, 19,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de HCl acuoso (1 N, 19,4 ml), el disolvente orgánico se evaporó, la suspensión obtenida, que aún contiene agua, se filtró y el residuo se secó proporcionó ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-piridina-2-carboxílico (2,3 g) como un sólido blanquecino.

15 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanco. EM (ISP):  $m/z = 509,3 [M+H]^+$ .

20 Ejemplo 55

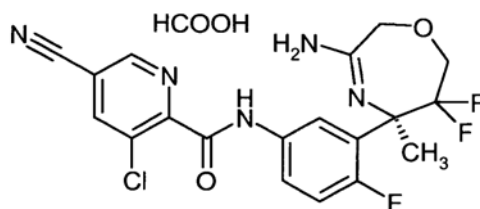
25 Formiato de metoxipropánamida N-(3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-



30 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido rac-2-metoxi-propiónico proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanco. EM (ISP):  $m/z = 360,1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 56

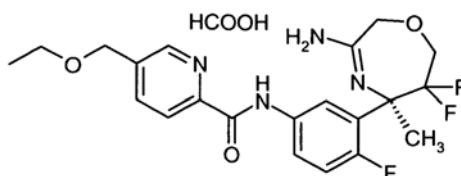
35 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida



40 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico (preparado de acuerdo con Hori, A. et al., publicación de solicitud de patente internacional N° WO 2009151098) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. EM (ISP):  $m/z = 438,1 [M+H]^+$ .

45 Ejemplo 57

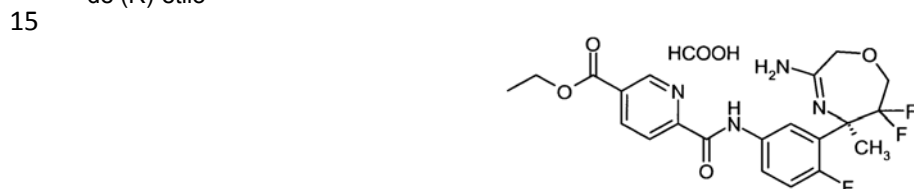
Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(etoximetil) picolinamida



5 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-etoximetil-piridina-2-carboxílico (que se puede preparar en analogía al éter de isopropilo descrito por Robert M. et al., publicación de solicitud de patente internacional N° WO 2005007658) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 437,2 [M+H]^+$ .

10 Ejemplo 58

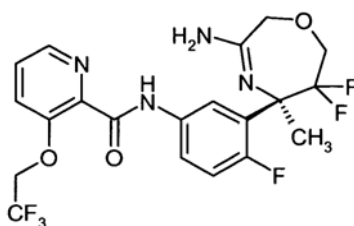
Formiato de 6-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenilcarbamoil) nicotinato de (R)-etilo



15 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y piridina-2,5-dicarboxilato de 5-etilo (preparado de acuerdo con Gaetjens, J. et al., Chemistry - A European Journal., 9, 4924 (2003)) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 451,1 [M+H]^+$ .

20 Ejemplo 59

25 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi) picolinamida



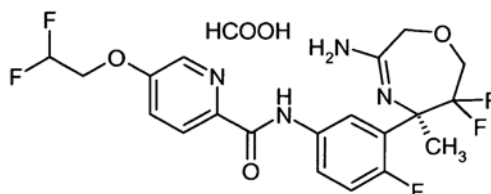
30 A una solución de 3-hidroxi-piridina-2-carboxilato de metilo (200 mg) en DMF (2,0 ml) se añadió a 22 °C NaH (55% en aceite, 64 mg) y la agitación continuó hasta que cesó la producción de gas. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se trató con trifluorometanosulfonato de trifluoroetilo (728 mg) y la agitación se continuó a 22 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando n-heptano/ acetato de etilo (3: 1) para proporcionar 3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo como un aceite verde pálido. EM (ISP):  $m/z = 236,2 [M+H]^+$ .

35 Una solución de 3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo (216 mg) en MeOH (1 ml) se trató con una solución de LiOH (78 mg) en agua (0,1 ml) y la agitación se continuó a 22 °C durante 2 h. La solución se evaporó y el residuo se trituró con HCl acuoso 1 N. La suspensión se filtró, el residuo se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 220,0 [M-H]^-$ .

40 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 477,1 [M+H]^+$ .

45 Ejemplo 60

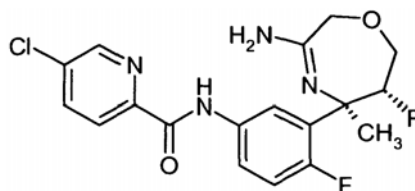
Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetoxi) picolinamida



5 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ISP):  $m/z = 459,2 [M+H]^+$ .

10 Ejemplo 61

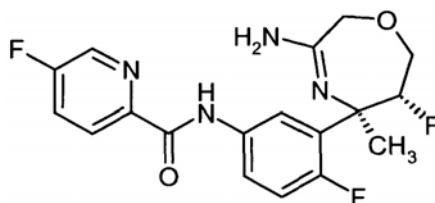
N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida



15 El acoplamiento de (5R,6R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10B) y ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. EM (ISP):  $m/z = 395,1 [M+H]^+$ .

20 Ejemplo 62

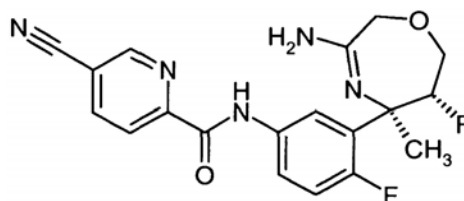
N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida



25 El acoplamiento de (5R,6R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10B) y ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. EM (ISP):  $m/z = 379,3 [M+H]^+$ .

30 Ejemplo 63

N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida

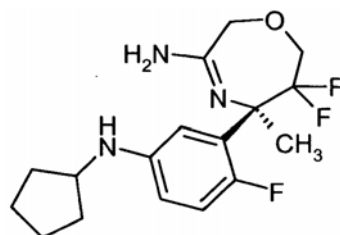


35 El acoplamiento de (5R,6R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10B) y ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP):  $m/z = 386,4 [M+H]^+$ .

40 Ejemplo 64



(R)-5-(5-(ciclopentilamino)-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina

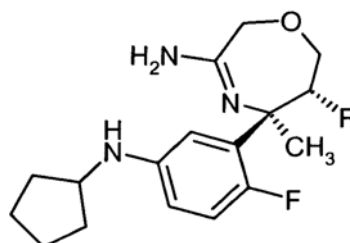


5 La aminación reductiva de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ciclopentanona proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 342,2 [M+H]^+$ .

Ejemplo 65

10

(5R,6R)-5-(5-(ciclopentilamino)-2-fluorofenil)-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina

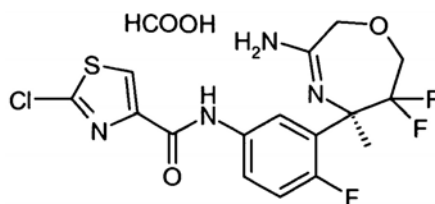


15 La aminación reductiva de (5R,6R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10B) y ciclopentanona proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. EM (ISP):  $m/z = 324,3 [M+H]^+$ .

Ejemplo 66

20

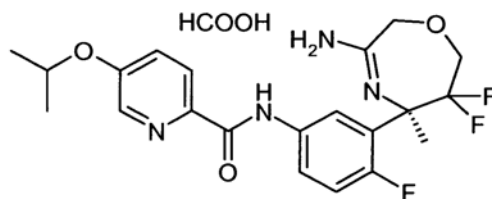
Formiato de (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-clorotiazol-4-carboxamida



25 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 2-cloro-tiazol-4-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un material amorfo blanquecino. EM (ISP):  $m/z = 419,1 [M+H]^+$ .

30 Ejemplo 67

(R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-isopropoxipicolinamida formato

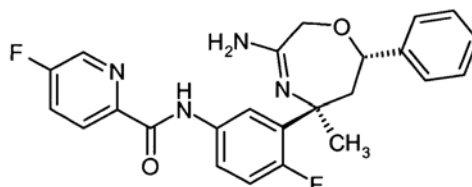


35 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-isopropoxi-piridina-2-carboxílico (preparado de acuerdo con Nagase, T. et al.,

publicación de solicitud de patente N° US 20100249147) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ISP):  $m/z = 437,2 [M+H]^+$ .

Ejemplo 68

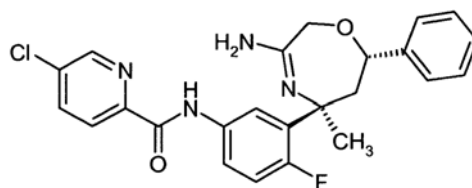
5 [3-((5S,7S)-3-amino-5-metil-7-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoropiridina-2-carboxílico



10 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para la preparación de las amidas la a partir de (5S,7S)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-7-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10G) y ácido 5-fluoropiridina-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 437,3 [(M+H)^+]$ .

15 Ejemplo 69

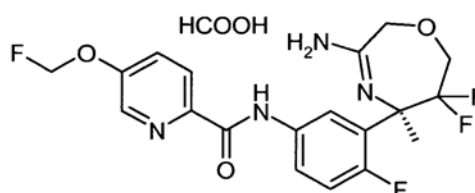
20 5-Fluoro-piridina-2-carboxílico del ácido [3-((5S,7S)-3-amino-5-metil-7-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida



25 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para la preparación de las amidas la a partir de (5S,7S)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-7-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10G) y ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 453,1 [(M+H)^+]$ .

Ejemplo 70

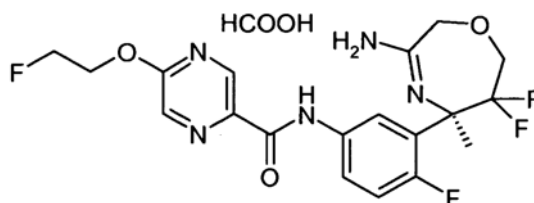
30 Formiato de (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometoxi) picolinamida



35 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-fluorometoxi-piridina-2-carboxílico (preparado de acuerdo con Suzuki, Y. et al., publicación de solicitud de patente internacional N° WO2009091016) proporcionó el compuesto del título como un material amorfo blanquecino. EM (ISP):  $m/z = 427,2 [M+H]^+$ .

40 Ejemplo 71

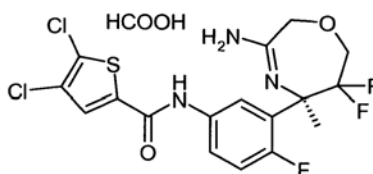
Formiato de (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2-fluoroetoxi) pirazina-2-carboxamida



- 5 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-(2-fluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico (preparado de acuerdo con Suzuki, Y. et al., publicación de solicitud de patente internacional N° WO 2009091016) proporcionó el compuesto del título como un material amorfo blanquecino. EM (ISP):  $m/z = 442,3 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 72

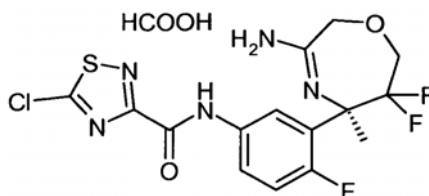
- 10 Formiato de (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4,5-diclorotiofen-2-carboxamida



- 15 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 4,5-dicloro-tiofeno-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un material amorfo blanquecino. EM (ISP):  $m/z = 452,0 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 73

- 20 Formiato de (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-carboxamida



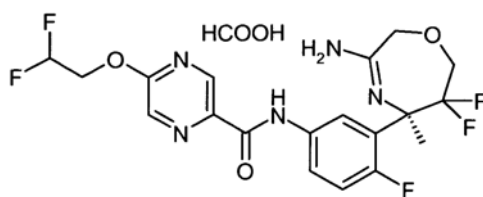
- 25 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un material amorfo blanquecino. EM (ISP):  $m/z = 420,1 [M+H]^+$ .

- 30 El ácido 5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-carboxílico se obtuvo como sigue:

- Una solución de 5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-carboxilato de etilo (para la preparación del éster de metilo análogo véase Teraji, T. et al., publicación de solicitud de patente N° EP 7470) (200 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio en agua (1M; 1,25 ml). Tras su agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico (1M; 1,25 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se evaporó a presión reducida y el residuo se secó a temperatura ambiente a 20 mbar. El ácido 5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-carboxílico se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 164 [M]^+$ .

## Ejemplo 74

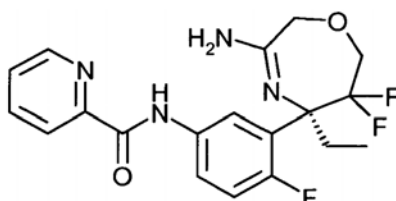
- Formiato de (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetoxi) pirazina-2-carboxamida



- 5 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-(2,2-difluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico (preparado de acuerdo con Suzuki, Y. et al., publicación de solicitud de patente internacional N° WO 2009091016) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM (ISP):  $m/z = 460,1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 75

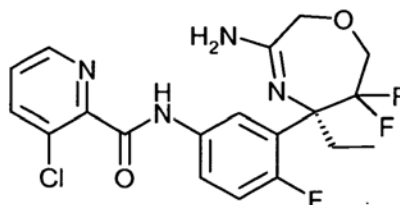
- 10 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida



- 15 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 393,1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 76

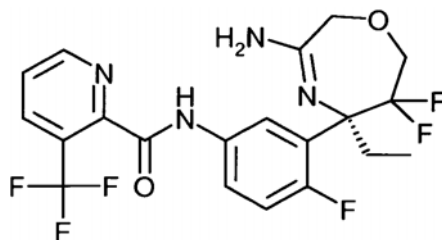
- 20 (R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloropicolinamida



- 25 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 427,2 [M+H]^+$ .

Ejemplo 77

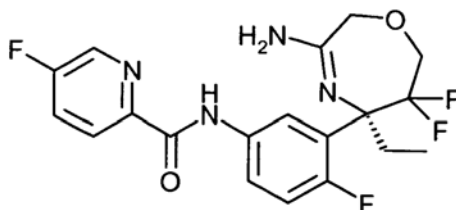
- 30 (R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil) picolinamida



- 35 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 3-trifluorometil-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 461,2 [M+H]^+$ .

Ejemplo 78

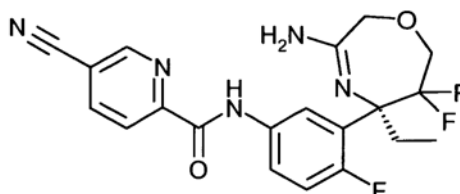
(R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida



5 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 411,2 [M+H]^+$ .

10 Ejemplo 79

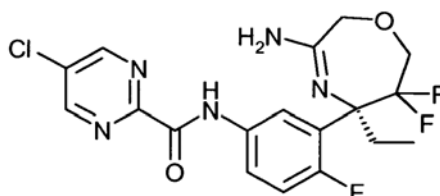
(R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida



15 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 418,2 [M+H]^+$ .

20 Ejemplo 80

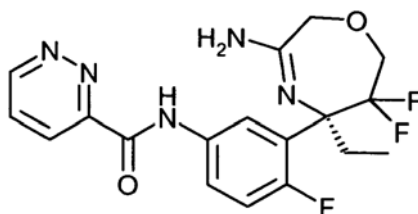
(R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropirimidina-2-carboxamida



25 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 428,2 [M+H]^+$ .

30 Ejemplo 81

(R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)piridazina-3-carboxamida

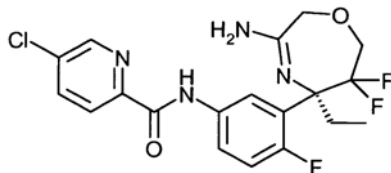


35 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido piridazina-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 394,1 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 82

(R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida

5



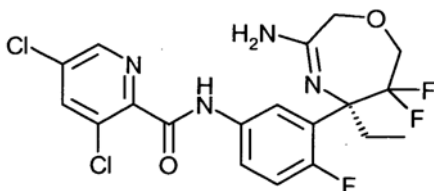
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 427,2 [M+H]^+$ .

10

## Ejemplo 83

(R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-dicloropicolinamida

15



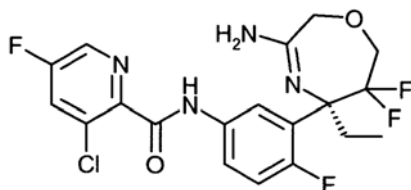
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 461,2$  y  $463,1 [M+H]^+$ .

20

## Ejemplo 84

(R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-fluoropicolinamida

25



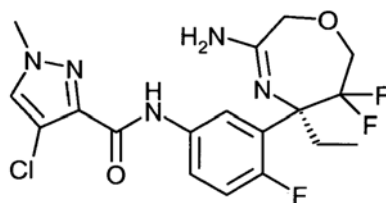
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 3-cloro-5-fluoro-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 445,2 [M+H]^+$ .

30

## Ejemplo 85

(R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

35

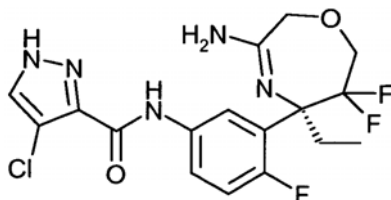


El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 430,3 [M+H]^+$ .

40

## Ejemplo 86

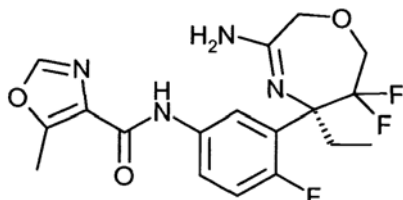
- 5 (R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1H-pirazol-3-carboxamida



- 10 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 4-cloro-1H-pirazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 416,3 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 87

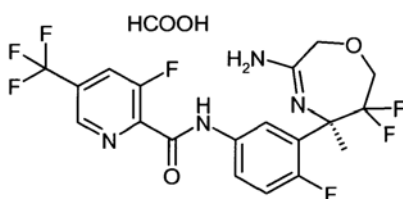
- 15 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-carboxamida



- 20 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 397,2 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 88

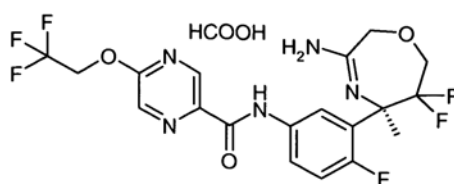
- 25 Formiato de (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) picolinamida



- 30 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 3-fluoro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ISP):  $m/z = 465,3 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 89

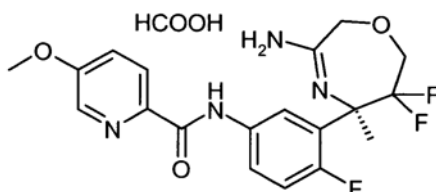
- 35 Formiato de (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi) pirazina-2-carboxamida



40

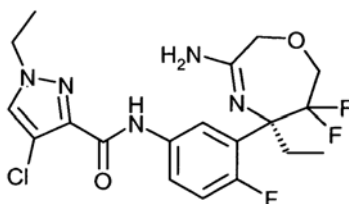
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico (preparado de acuerdo con Suzuki, Y. et al., publicación de solicitud de patente internacional N° WO 2009091016) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ISP):  $m/z = 478,1 [M+H]^+$ .

5 Ejemplo 90  
Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-  
10 metoxipicolinamida



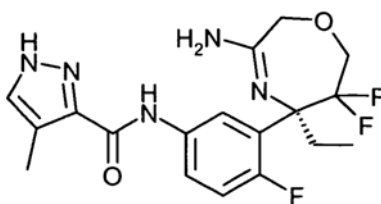
15 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón claro. EM (ISP):  $m/z = 409,2 [M+H]^+$ .

Ejemplo 91  
20 (R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxamida



25 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 444,2 [M+H]^+$ .

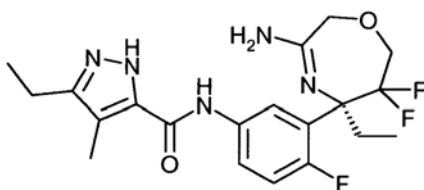
Ejemplo 92  
30 (R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida



35 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 396,2 [M+H]^+$ .

Ejemplo 93  
40 (R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

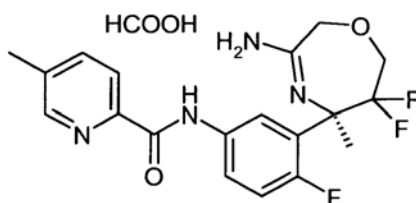




5 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 5-etil-4-metil-2H-pirazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 424,2 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 94

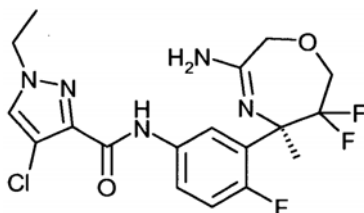
10 Formiato de (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metilpicolinamida



15 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-metil-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 393,2 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 95

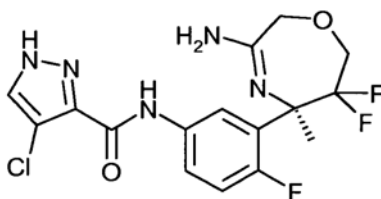
20 (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxamida



25 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido. EM:  $m/z = 430,3 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 96

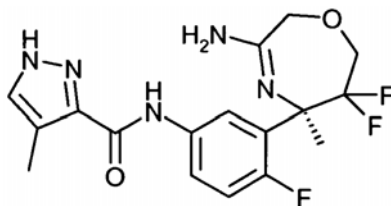
30 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1H-pirazol-3-carboxamida



35 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 4-cloro-1H-pirazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido. EM:  $m/z = 402,3 [M+H]^+$ .

40 Ejemplo 97

(R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida



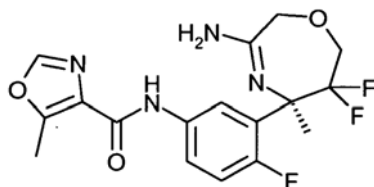
5

El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido. EM:  $m/z = 382,2 [M+H]^+$ .

10

Ejemplo 98

(R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-carboxamida



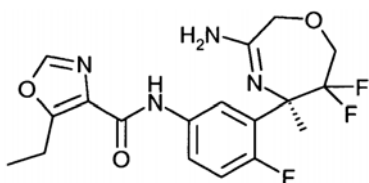
15

El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido. EM:  $m/z = 383,1 [M+H]^+$ .

20

Ejemplo 99

(R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-etiloxazol-4-carboxamida



25

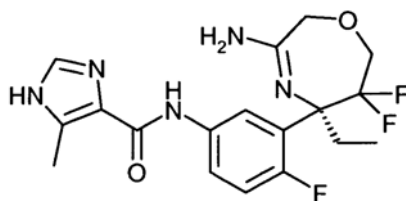
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-etil-oxazol-4-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido. EM:  $m/z = 397,2 [M+H]^+$ .

30

Ejemplo 100

(R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

35

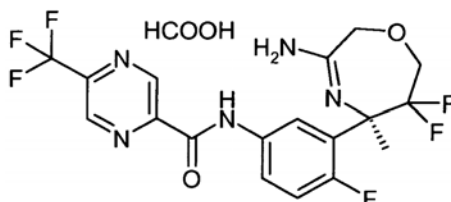


El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 396,2 [M+H]^+$ .

40

## Ejemplo 101

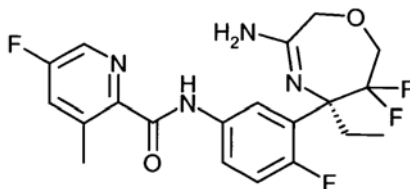
5 Formiato de (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida



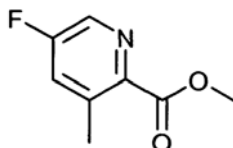
10 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 448,1 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 102

15 (R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoro-3-metilpicolinamida

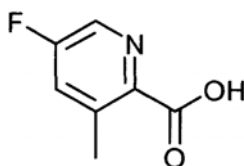


20 a) 5-Fluoro-3-metil-piridina-2-carboxilato de metilo



25 A una solución de 2-bromo-5-fluoro-3-metil-piridina (4,90 g) en AcOEt (100 ml) y MeOH (10 ml) se añadió a continuación  $NEt_3$  (5,4 ml) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) aducto de diclorometano (490 mg) y la mezcla se carboniló a 100 bar de CO y 110°C durante 20 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando n-heptano/ AcOEt (7:1) para proporcionar el compuesto del título (3,44 g) como un sólido rojo pálido. EM:  $m/z = 170,1 [M+H]^+$ .

30 b) ácido 5-fluoro-3-metil-piridina-2-carboxílico

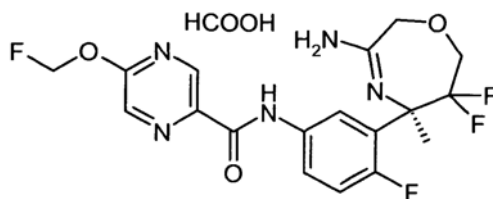


35 A una solución de 5-fluoro-3-metil-piridina-2-carboxilato de metilo (1,28 g) en MeOH (6 ml) se añadió a 22°C una solución de hidróxido de litio monohidrato (636 mg) en agua (3 ml) y la agitación se continuó durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua, el MeOH se evaporó a presión reducida y el pH se ajustó a 1 utilizando HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con AcOEt, la capa orgánica se secó, se evaporó y el residuo se cristalizó a partir de AcOEt/ n-heptano para proporcionar el compuesto del título (1,02 g) como un sólido amarillo pálido. EM:  $m/z = 153,7 [M-H]^-$ .

40 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 5-fluoro-3-metil-piridina-2-carboxílico proporcionó (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoro-3-metilpicolinamida como un sólido blanco. EM:  $m/z = 425,1 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 103

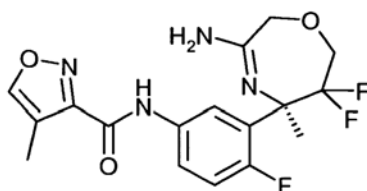
Formiato de (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometoxi)pirazina-2-carboxamida



5 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-fluorometoxi-pirazina-2-carboxílico (preparado de acuerdo con Suzuki, Y. et al., publicación de solicitud de patente internacional N° WO 2009091016) proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón claro. EM (ISP):  $m/z = 428,3 [M+H]^+$ .

Ejemplo 104

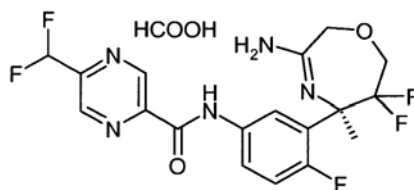
15 (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-metilisoxazol-3-carboxamida



20 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 4-metil-isoxazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 383,3 [M+H]^+$ .

Ejemplo 105

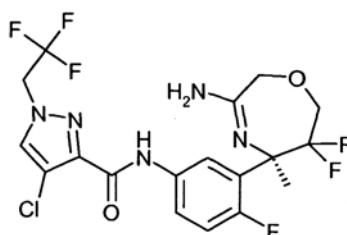
25 Formiato de (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida



30 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico (preparado de acuerdo con Suzuki, Y. et al., publicación de solicitud de patente internacional N° WO 2009091016) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 430,3 [M+H]^+$ .

35 Ejemplo 106

(R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida



40

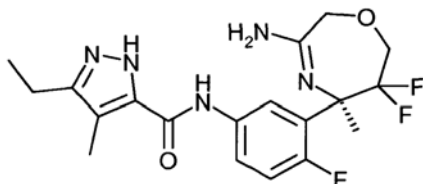
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 4-cloro-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanco. EM:  $m/z = 384,3 [M+H]^+$ .

5

Ejemplo 107

(R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

10



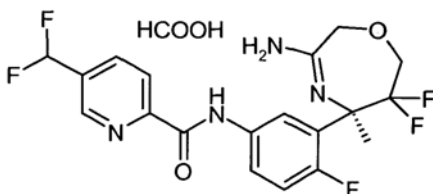
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-etil-4-metil-2H-pirazol-3-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanco. EM:  $m/z = 410,3 [M+H]^+$ .

15

Ejemplo 108

Formiato de (R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)picolinamida

20



El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-difluorometil-piridina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título material amorfo amarillo claro. EM (ISP):  $m/z = 429,3 [M+H]^+$ .

25

El ácido 5-difluorometil-piridina-2-carboxílico se obtuvo como sigue:

30 a) 5-difluorometil-piridina-2-carboxilato de metilo

una mezcla de 2-bromo-5-difluorometil-piridina (1,8 g, 8,9 mmol) [Lemoine, R.C. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2010), 20(16), 4753-56], acetato de paladio (II) (19,9 g, 0,089 mmol), trietilamina (9,4 ml, 66,7 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (361 mg, 0,89 mmol) en una mezcla 2:1 de metanol seco y dimetilsulfóxido (32,5 ml) se calentó a 60°C en un autoclave a 600 psi de presión de monóxido de carbono. Tras calentar durante 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió y el sólido se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar lugar al producto bruto. Se añadió acetato de etilo (60 ml) y la solución se lavó sucesivamente con agua (3 x 15 ml) para eliminar el dimetilsulfóxido. Tras secarse sobre sulfato sódico y concentrarse a presión reducida el material bruto (5,0 g) se purificó mediante una cromatografía en columna utilizando una mezcla 1:4 de acetato de etilo y hexano como eluyente. El 5-difluorometil-piridina-2-carboxilato de metilo se obtuvo como un aceite amarillo claro (1 g, 63% del teórico).

35

40

a) ácido 5-difluorometil-piridina-2-carboxílico

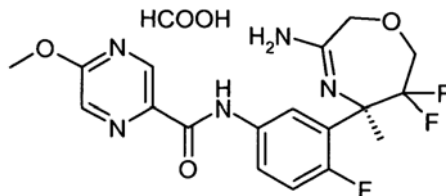
Una solución de 5-difluorometil-piridina-2-carboxilato de metilo (700 mg, 3,7 mmol) en etanol (8,0 ml) se trató con una solución de hidróxido sódico (5 M, 1,5 ml) a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Para la elaboración, se eliminó el etanol a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en agua (5 ml) y la solución se lavó con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa acuosa se acidificó con una solución de ácido cítrico (al 10%, pH=4), seguido de extracción con una mezcla 7:3 de diclorometano y metanol (5 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se evaporaron a presión reducida. El ácido 5-difluorometil-piridina-2-carboxílico se obtuvo como un sólido blanco (400 mg, 62% del teórico).

50

## Ejemplo 109

Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida

5



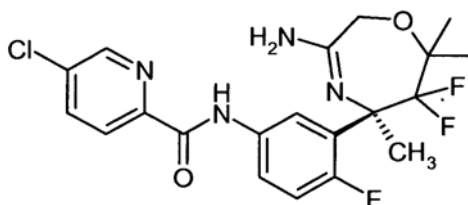
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 5-metoxi-pirazina-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ISP):  $m/z = 410,2 [M+H]^+$ .

10

## Ejemplo 110

(R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida

15



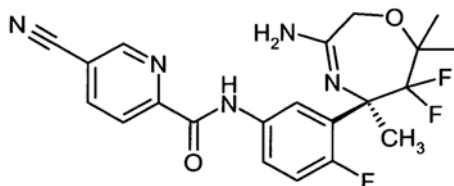
El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de (R)-5-cloro-N-(3-(6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida (Intermediario A18H) (330 mg, 0,468 mmol). El compuesto del título se obtuvo como a una espuma blanca (85 mg, 41%). EM (ISP):  $m/z = 441,2 [(M+H)^+]$  y  $443,1 [(M+2+H)^+]$ .

20

## Ejemplo 111

(R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida

25



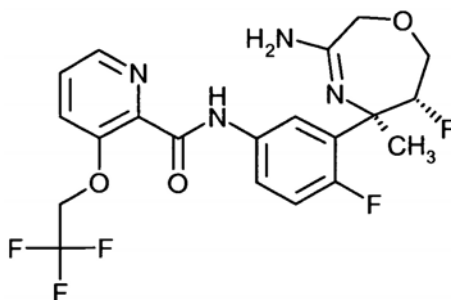
El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de (R)-5-ciano-N-(3-(6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida (Intermediario A18I) (330 mg, 0,468 mmol). El compuesto del título se obtuvo como a una espuma blanca (80 mg, 40%). EM (ISP):  $m/z = 432,3 [(M+H)^+]$ .

30

## Ejemplo 112

N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida

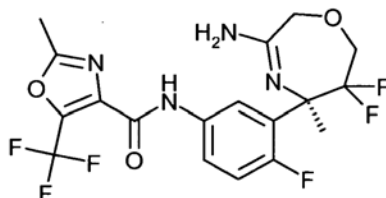
35



El acoplamiento de (5R,6R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10B) y ácido 3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 59) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 459,3 [M+H]^+$ .

## 5 Ejemplo 113

(R)-N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metil-5-(trifluorometil) oxazol-4-carboxamida



10

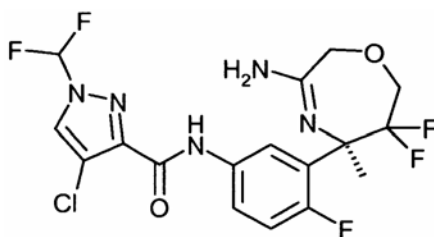
El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 2-etil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM:  $m/z = 451,1 [M+H]^+$ .

15

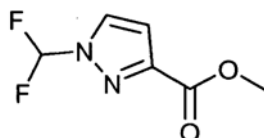
## Ejemplo 114

(R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida

20



a) 1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



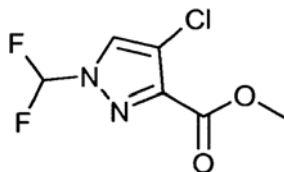
25

una solución de ácido 1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico (CAS925179-02-8) (500 mg, 3,1 mmol) en metanol (18 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con ácido sulfúrico (98%, 0,2 ml, 3,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta 22°C y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre AcOEt y agua, la capa orgánica se lavó con agua hasta que la fase acuosa mostró un pH neutro, se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (535 mg) como un líquido incoloro que se utilizó sin posterior purificación. EM:  $m/z = 177,1 [M+H]^+$ .

30

b) 4-Cloro-1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

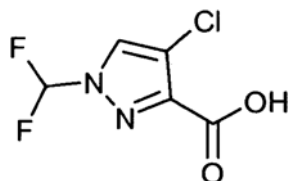
35



Una mezcla de 1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (535 mg, 3 mmol) y N-clorosuccinimida (1,22 g, 9,1 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se repartió entre AcOEt y agua, la capa orgánica se lavó con agua, se secó, se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando ciclohexano/ AcOEt (3:1) para proporcionar el compuesto del título (540 mg) como un sólido blanco. EM:  $m/z = 209,9 [M]^+$ .

40

c) ácido 4-cloro-1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico

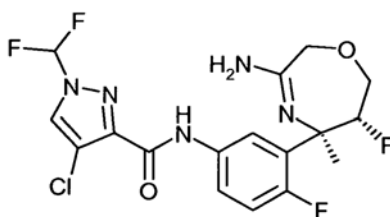


5 Una solución de 4-cloro-1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (540 mg, 2,6 mmol) en THF (18 ml) se trató a 22°C con una solución de hidróxido de litio (135 mg, 5,6 mmol) en una mezcla 1:1 de agua y metanol (12 ml). Tras 1 hora la reacción se completó, y los solventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se repartió entre HCl acuoso 2 M y AcOEt, la capa orgánica se secó, se evaporó, el residuo se trituró con pentano y el sólido se secó para proporcionar el compuesto del título (477 mg) como un sólido blanco. EM:  $m/z = 195,0 [M-H]^-$ .

10 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10A) y ácido 4-cloro-1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico proporcionó a (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida como un sólido blanco. EM:  $m/z = 452,1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 115

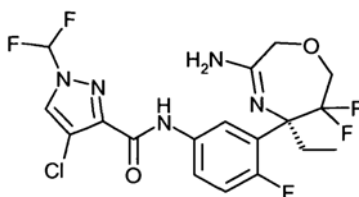
20 N-(3-((5R,6R)-3-Amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida



25 El acoplamiento de (5R,6R)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina (Intermediario A10B) y ácido 4-cloro-1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico (preparado como se describe en Ejemplo 125) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM:  $m/z = 434,3 [M+H]^+$ .

Ejemplo 116

30 (R)-N-(3-(3-Amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida

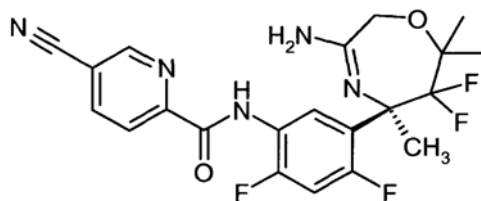


35 El acoplamiento de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ácido 4-cloro-1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 125) proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. EM:  $m/z = 466,2 [M+H]^+$ .

Ejemplo 117

40 (R)-N-(5-(3-amino-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-2,4-difluorofenil)-5-cianopicolinamida

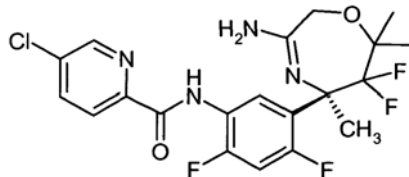




5 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de (R)-5-ciano-N-(5-(6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-2,4-difluorofenil)picolinamida (Intermediario A18K) (80 mg, 0,172 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (12 mg, 16%). EM (ISP):  $m/z = 450,3 [(M+H)^+]$ .

## Ejemplo 118

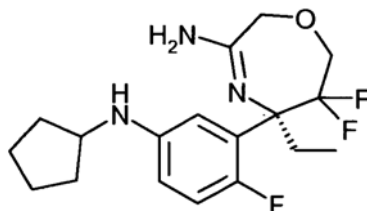
10 (R)-N-(5-(3-amino-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-2,4-difluorofenil)-5-cloropicolinamida



15 El compuesto se preparó de una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir de (R)-5-cloro-N-(5-(6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-3-tioxo-[1,4]oxazepan-5-il)-2,4-difluorofenil)picolinamida (Intermediario A18J) (90 mg, 0,189 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (46 mg, 53%). EM (ISP):  $m/z = 459,4 [(M+H)^+]$  y  $461,2 [(M+2+H)^+]$ .

## Ejemplo 119

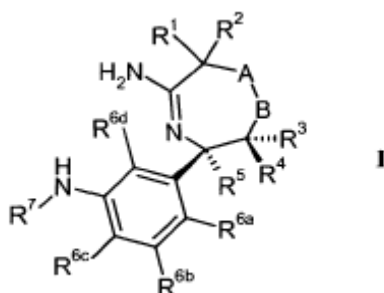
20 (R)-5-(5-(Ciclopentilamino)-2-fluorofenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina



25 La aminación reductiva de (R)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (Intermediario A10F) y ciclopentanona proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora. EM:  $m/z = 356,3 [M+H]^+$ .

## REIVINDICACIONES

1, Compuestos de fórmula



5

en los que

- 10 A es O y B es  $-CR^8R^9$ -; o  
 B es O y A es  $-CR^8R^9$ ;
- 15  $R^1$  se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;
- $R^2$  se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;
- $R^3$  se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;
- 20  $R^4$  se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;
- $R^5$  es alquilo-C<sub>1-7</sub> o cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;  
 o  $R^3$  y  $R^5$  junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo;
- 25  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$  y  $R^{6d}$  independientemente el uno del otro se seleccionan de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno y halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>;
- $R^7$  es  $-(CO)-R^{10}$  o  $R^{11}$ , en el que
- 30  $R^{10}$  se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo, dicho arilo estando sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub>, ciano, hidroxialquilo-C<sub>1-7</sub>, oxo y fenilo, heteroarilo, estando dicho heteroarilo sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub>, ciano, hidroxialquilo-C<sub>1-7</sub>, oxo y fenilo, alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, estando dicho cicloalquilo sustituido o no sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno o halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, y alcoxi-C<sub>1-7</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>;
- 40  $R^{11}$  se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, y cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, estando dicho cicloalquilo sustituido o no sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno y, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>;
- 45  $R^8$  y  $R^9$  están seleccionados independientemente el uno del otro a partir de hidrógeno, alquilo-C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;

50

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es O y B es  $-CR^8R^9$ -.

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B es O y A es  $-CR^8R^9$ -.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están seleccionados independientemente el uno del otro a partir de hidrógeno o alquilo-C<sub>1-7</sub>,
5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados independientemente el uno del otro de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-7</sub>,
6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>5</sup> es metilo o etilo.
7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo.
8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>6a</sup> es hidrógeno o fluor y R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup> y R<sup>6d</sup> son hidrógeno.
9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sup>7</sup> es -(CO)- R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo, dicho arilo estando sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub>, ciano, hidroxialquilo-C<sub>1-7</sub>, oxo y fenilo, heteroarilo, estando dicho heteroarilo sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub>, ciano, hidroxialquilo-C<sub>1-7</sub>, oxo y fenilo, alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, estando dicho cicloalquilo sustituido o no sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno o halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, y alcoxi-C<sub>1-7</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>,
10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R<sup>10</sup> es heteroarilo, estando dicho heteroarilo sustituido o no sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi-C<sub>1-7</sub>, ciano, hidroxialquilo-C<sub>1-7</sub>, oxo y fenilo.
11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R<sup>10</sup> es cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, estando dicho cicloalquilo sustituido o no sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno o halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>,
12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R<sup>10</sup> es halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub> o alcoxi-C<sub>1-7</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>,
13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sup>7</sup> es R<sup>11</sup> y se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, estando dicho cicloalquilo sustituido o no sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno y halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>,
14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13, en el que R<sup>11</sup> es cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, estando dicho cicloalquilo sustituido o no sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-7</sub>, halógeno y halógeno-alquilo-C<sub>1-7</sub>,
15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son hidrógeno.
16. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, seleccionados de entre el grupo que consiste en
- [3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- (R)-5-(5-Ciclopentilamino-2-fluoro-fenil)-6-fluoro-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina,
- (5R,6R)-5-(5-(ciclopentilamino)-2-fluorofenil)-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina,
- (R)-5-(5-(ciclopentilamino)-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-amina,
- Formiato de (R)-etil-6-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenilcarbamoil) nicotinato,
- (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloropicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil) picolinamida,

- (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida,
- 5 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropirimidina-2-carboxamida,
- 10 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)piridazine-3-carboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-dicloropicolinamida,
- 15 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-fluoropicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 20 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1H-pirazol-3-carboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-carboxamida,
- 25 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 30 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
- 35 (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoro-3-metilpicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-5-etil-6,6-difluoro-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 40 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- 45 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropicolinamida,
- 50 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- 55 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloro-3-metilpicolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-difluoropicolinamida,
- 60 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)picolinamida,

- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloropicolinamida,
- 5 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)picolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropirazina-2-carboxamida,
- 10 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3,5-dicloropicolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-fluoropicolinamida,
- 15 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida,
- 20 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 25 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi) picolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) picolinamida,
- 30 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi) picolinamida,
- 35 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(etoximetil)picolinamida,
- 40 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida,
- 45 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetoxi) picolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-clorotiazol-4-carboxamida,
- 50 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-isopropoxipicolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometoxi)picolinamida,
- 55 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2-fluoroetoxi)pirazina-2-carboxamida,
- 60 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4,5-diclorotiofeno-2-carboxamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-carboxamida,
- 65

- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetoxi) pirazina-2-carboxamida,
- 5 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) picolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi) pirazina-2-carboxamida,
- 10 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipicolinamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metilpicolinamida,
- 15 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 20 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1H-pirazol-3-carboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 25 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-carboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-etiloxazol-4-carboxamida,
- 30 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil) pirazina-2-carboxamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometoxi) pirazina-2-carboxamida,
- 35 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-metilisoxazol-3-carboxamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil) pirazina-2-carboxamida,
- 40 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 45 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil) picolinamida,
- 50 Formiato de (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida,
- (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-metil-5-(trifluorometil) oxazol-4-carboxamida,
- 55 (R)-N-(3-(3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 60 (R)-N-(3-(5-amino-3-metil-2,3,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-3-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,
- (R)-N-(3-(5-amino-3-metil-2,3,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-3-il)-4-fluorofenil)-3-cloro-5-(trifluorometil) picolinamida,
- (R)-N-(3-(5-amino-3-metil-2,3,6,7-tetraidro-1,4-oxazepin-3-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- 65

- (R)-N-(5-(3-amino-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-2,4-difluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- 5 (R)-N-(5-(3-amino-6,6-difluoro-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-2,4-difluorofenil)-5-cloropicolinamida,  
[3-(((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil)-amida,
- 10 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclobutanocarboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico,
- 15 Formiato de [3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico,
- 20 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropanocarboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropanocarboxílico,
- 25 [3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,
- 30 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((1S,7R)-3-amino-5-oxa-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico; sal de trifluoro-acetato
- 35 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- 40 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3-fluoro-piridina-2-carboxílico (sal de formiato),
- 45 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
- 50 [3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
- [3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
- 55 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
- [3-((1SR,7RS)-3-amino-5-oxa-2-aza-bicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 60 [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 65 [3-((5S,7S)-3-amino-5-metil-7-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,

- [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 5 [3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico (sal de formiato),
- 10 [3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico,
- 15 [3-((5S,7S)-3-amino-5-metil-7-fenil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- 20 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((S)-3-amino-5-etil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- 25 [3-(3-amino-2,2,5-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
- N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida,
- 30 N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida,
- N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida,
- 35 N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida,
- N-(3-((5R,6R)-3-amino-6-fluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 40 Formiato de N-(3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2,2-difluorociclopropanocarboxamida,
- Formiato de N-(3-((R)-3-amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-2-
- 45 metoxipropanamida,
- N-[3-((S)-3-Amino-5,7,7-trimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-3,3,3-trifluoro-propionamida, y
- [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico.
- 50 17. Composiciones farmacéuticas que comprenden a compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
18. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para utilizar como
- 55 medicamentos.
19. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para utilizar en el tratamiento
- 60 terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer y/o diabetes de tipo 2, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), trombosis arterial, enfermedades autoinmunes/inflamatorias, cáncer como cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, dermatomiositis, síndrome de Down, enfermedades gastrointestinales, glioblastoma multiforme, enfermedad de Graves, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión (MCI), reacciones inflamatorias, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kostmann, lupus eritematoso, miofascitis macrofágica, artritis idiopática juvenil, artritis granulomatosa, melanoma maligno, mieloma múltiple, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar de tipo 1, ataxia espinocerebelar de tipo 7, enfermedad de Whipple o enfermedad de Wilson.
- 65