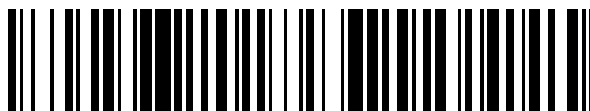


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 696**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2012** **E 12731448 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015** **EP 2729464**

54 Título: **1,3-Tiazepinas condensadas con ciclopropilo, como inhibidores de BACE 1 y / ó BACE 2**

30 Prioridad:

**06.07.2011 EP 11172784**

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

**03.07.2015**

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:

**WOLTERING, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 539 696 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

1,3-Tiazepinas condensadas con ciclopropilo, como inhibidores de BACE 1 y / ó BACE 2

5 Antecedentes y trasfondo de la invención

La enfermedad de Alzheimer (AD – [del inglés Alzheimer's disease] -), es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central, y es la causa principal de una demencia progresiva en la población de edad avanzada o anciana. Sus síntomas clínicos, son el deterioro de la memoria, de la cognición o conocimiento, de la orientación temporal y local, del juicio y razonamiento, y así mismo, también, de perturbaciones emocionales graves. En la actualidad, no existen tratamientos los cuales se encuentren disponibles, que puedan evitar o prevenir la enfermedad o la progresión de ésta, o los cuales puedan invertir sus síntomas clínicos. La AD (enfermedad de Alzheimer), se ha convertido en un problema mayor de la salud, en todas las sociedades con altas expectativas o esperanzas de vida, y así mismo, también, una sobrecarga, para sus sistemas de salud.

La AD (enfermedad de Alzheimer), se caracteriza por 2 patologías mayores, en el sistema nervioso central (CNS – [del inglés central nervous system] -), la aparición de placas amiloides y de ovillos neurofibrilares (véase, a dicho efecto, Hardy et al., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, - La hipótesis del amiloide en la enfermedad de Alzheimer: avance y problemas en la ruta hacia los agentes terapéuticos, - Science, Julio del 2002, 19; 297 (5580): 353 - 6, Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, - Biología Celular del precursor de beta-proteína amiloide y el mecanismo de la enfermedad de Alzheimer, - Annu Rev Cell Biol. 1994; 10 : 373 - 403). Ambas patologías, se observan así mismo, también, de una forma común, en los pacientes con síndrome de Down (trisomía 21), que desarrollan así mismo, también, síntomas semejantes a la AD (enfermedad de Alzheimer), en la vida temprana o juventud. Los ovillos neurofibrilares, son agregados intracelulares de la proteína tau asociada con microtubos (MAPT – [de inglés, intracellular aggregates of the microtubule-associated protein tau] -). Las placas amiloides, acontecen en el espacio extracelular; sus componentes principales, son los péptidos A $\beta$ . Éstos últimos, son un grupo de fragmentos proteolíticos, derivados de la proteína precursora del  $\beta$ -amiloide (APP – [del inglés,  $\beta$ -amyloid precursor protein] -), mediante una serie de etapas de segmentación proteolítica. Se han identificado algunas formas de proteínas precursoras del  $\beta$ -amiloide (APP), de entre las cuales, las más abundante, son las proteínas de 695, de 751 y de 770 aminoácidos de longitud. Éstas se generan, todas ellas en su totalidad, a partir de un gen individual, mediante corte y empalme diferencial. Los péptidos A $\beta$ , se derivan del mismo dominio de la APP, pero éstos difieren en sus términos N y C, siendo, las especies principales, de 40 y 42 aminoácidos de longitud. Existen varias líneas las cuales evidencian, de una forma contundente, el hecho de que, los péptidos A $\beta$  agregados, son las moléculas esenciales en la patogénesis de la AD (Enfermedad de Alzheimer): 1) las placas amiloides formadas por péptidos A $\beta$ , son parte, de una forma invariable, de la patología de la enfermedad de Alzheimer (AD); 2) los péptidos A $\beta$  son tóxicos para las neuronas; 3) en la enfermedad de Alzheimer familiar (FAD – [del inglés, Familial Alzheimer's Disease] -), las mutaciones en los genes de la enfermedad, APP, PSN1, PSN2, conducen a unos niveles incrementados de los péptidos A $\beta$ , y a la amiloidosis temprana del cerebro; 4) los ratones genéticos, los cuales expresan tales tipos de genes FAD (enfermedad de Alzheimer familiar), desarrollan una patología, la tiene muchas semejanzas con la enfermedad en los humanos. Los péptidos A $\beta$ , se producen a partir de la APP, mediante la acción secuencial de 2 enzimas proteolíticas denominadas  $\beta$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa. La  $\beta$ -secretasa segmenta, en primer lugar, en el dominio extracelular de la APP, a aproximadamente 28 aminoácidos, fuera del dominio transmembranario, (TM – [del inglés, trans-membrane domain] -), para producir un fragmento C-terminal de la APP, el cual contiene el dominio transmembranario (TM) y el dominio citoplasmático (CTF $\beta$ ). El CTF $\beta$ , es el sustrato para la  $\gamma$ -secretasa, el cual se segmenta a varias posiciones adyacentes, en el interior del dominio transmembranario (TM), para producir los péptidos A $\beta$  y el fragmento citoplásmico. La  $\gamma$ -secretasa, es un complejo de por lo menos 4 proteínas diferentes, y su subunidad catalítica es, muy probablemente, una proteína de presenilina (PSEN1, PSEN2). La  $\beta$ -secretasa (BACE1, Asp2; La BACE 1, representa la enzima de segmentación de la APP en el sitio  $\beta$ , la cual es una aspartil proteasa, la cual se encuentra anclada en la membrana, mediante un dominio transmembranario (véase, a dicho efecto, Vassar et al., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, - Segmentación de la Beta-secretasa del precursor amiloide del Alzheimer, mediante la proteasa aspártica transmembranaria BACE -, Science. 1999 Oct 22; 286 (5440) : 735). Ésta se expresa en muchos tejidos del organismo humano, pero su nivel, es especialmente alto, en el sistema nervioso central (CNS). La ablación genética del gen NACE1, en ratones, ha mostrado, muy claramente, el hecho de que, su actividad, es esencial para el procesado de la APP, lo cual conduce a la generación de los péptidos A $\beta$ , y en donde, en ausencia de la BACE1, no se producen péptidos A $\beta$  (véase, a dicho efecto, Luo et al., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, - Los ratones deficientes en BACE1, la beta-secretasa del Alzheimer, tienen un fenotipo normal y una generación de beta-amiloide abolida -, Nat Neurosci. 2001 Mar; 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, - Los ratones knockout BACE, se encuentran sanos, a pesar de carecer de la actividad beta-secretasa primaria, en el cerebro: La implicaciones para las terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer -, Hum Mol Genet. 1 de Junio del 2001; 10 (12) : 1317 - 24). Los ratones los cuales se han modificado genéticamente para que expresen el gen APP humano y los cuales forman placas amiloides extensas y la enfermedad de Alzheimer, tales como patologías durante el

envejecimiento, fallan en actuar de este modo, cuando la actividad  $\beta$ -secretasa, se reduce mediante ablación genética de uno de los alelos de la BACE1 (véase, a dicho efecto, McConlogue et al., "Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice", - La reducción parcial de la BACE1, tiene unos efectos considerables en la patología de la placa de Alzheimer y en su patología sináptica, en ratones transgénicos APP -, J Biol Chem. 7 de Sept. Del 2007; 282 (36) : 26326). Se presume así, de este modo, del hecho de que, los inhibidores de la actividad BACE1, pueden ser unos agentes de utilidad para la intervención terapéutica en la enfermedad de Alzheimer (AD).

La diabetes del tipo 2 (T2D – [del inglés, Type 2 diabetes] -), se provoca mediante la resistencia a la insulina y una inadecuada secreción de insulina a partir de las células  $\beta$  pancreáticas, conduciendo, con ello, a un reducido control de la glucosa en sangre y a la hiperglicemia (véase, a dicho efecto, M Prentki & CJ Nolan, "Islet beta-cell failure in type 2 diabetes", - Fallo de los islotes de células beta en la diabetes del tipo 2 -, J. Clin. Investig. 2006, 116 (7), 1802 - 1812). Los pacientes afectados de T2D (diabetes del tipo 2), tienen un riesgo incrementado de sufrir de enfermedad microvascular y macrovascular, así como un rango de complicaciones relacionadas, incluyendo a la neuropatía diabética, a la retinopatía diabéticas y a la enfermedad cardiovascular. En el año 2000, se estimaba que, aprox. 171 millones de personas, tenían esta condición (es decir, la de estar afectados de diabetes tipo 2), con una expectativa de que se doble esta cantidad, en el año 2030 (véase, a dicho efecto, S Wild, G Roglic, A Green, R. Sicree & H King, "Global prevalence of diabetes", - Prevalencia global de la diabetes", - Diabetes Care 2004, 27 (5), 1047 - 1053), convirtiéndose, a esta enfermedad, en un problema mayor para el cuidado de la salud. El incremento en la prevalencia de la diabetes del tipo 2 (T2D), se encuentra asociado con estilo de vida sedentario incrementante, y la ingesta de alimentos de alta energía, por parte de la población mundial (véase, a dicho efecto, P Zimmet, KGMM Alberti & J Shaw, "Global and societal implications of the diabetes epidemic", - Implicaciones globales y sociales de la diabetes epidémica -, Nature 2001, 414, 782 - 787).

El fallo de las células  $\beta$  y su consiguiente notable disminución en cuanto a lo referente a la secreción de insulina y la aparición de la hiperglicemia, marca el inicio de la T2D (diabetes del tipo 2). Los tratamientos actuales más corrientes, no evitan o prevén la pérdida de masa de células  $\beta$ , que caracterizan a una T2D (diabetes del tipo 2) evidente. Sin embargo, no obstante, recientes desarrollos, con los análogos del GLP-1, la gastrina, y otros agentes, muestran el hecho de que, es posible el hecho de lograr la preservación y la proliferación de las células  $\beta$ , conduciendo, con ello, a una tolerancia mejorada a la glucosa, y a una progresión más lenta de una diabetes del tipo 2 (T2D) evidente o manifiesta (véase, a dicho efecto, (LL Baggio & DJ Drucker, "Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes", - Enfoques terapéuticos para preservar la masa de islotes en la diabetes del tipo 2 -, Annu. Rev. Med. 2006, 57, 265 - 281).

La Tmem27, se ha identificado como siendo una proteína, la cual fomenta la proliferación de las células beta (véase, a dicho efecto, P Akpinar, S Kuwajima, J Krützfeldt, M Stoffel, "Tmem27: A cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic  $\beta$  cell proliferation", - Tmem27: Una proteína de membrana plasmática, segmentada y desprendida, la cual estimula la proliferación de células  $\beta$  pancreáticas -, Cell Metab. 2005, 2, 385 - 397) y la secreción de insulina (véase, a dicho efecto, K Fukui, Q Yang, Y Cao, N Takahashi et al., "The HNF-1 target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation", - La colectrina objetivizada como diana, en el HNF1, controla la exocitosis de la insulina, mediante la formación de los complejos de ESNARE -, Cell Metab. 2005, 2, 373 - 384). La Tmem27, es una glucoproteína membranaria de 42 kDa, la cual, se desprende, de una forma constitutiva, de la superficie de las células  $\beta$ , y la cual resulta de la degradación de la Tmem27 celular en su longitud total. La sobreexpresión de la Tmem27, en un ratón transgénico, incrementa la masa de las células  $\beta$ , y mejora la tolerancia a la glucosa, en un modelo de obesidad inducida por la dieta (DIO – [del inglés, diet-induced obesity] -) de la diabetes. De una forma adicional, el siRNA knockout del Tmem27, en un ensayo de proliferación de células  $\beta$  en roedores, (tal como, por ejemplo, mediante la utilización de células INS1e), reduce la tasa de proliferación, indicando, con ello, un rol interpretativo para el Tmem27, en el control de la masa de células  $\beta$ .

En el mismo ensayo de proliferación, los inhibidores de BACE2, incrementaron así mismo, también, la proliferación. Sin embargo, no obstante, la inhibición de BACE2, combinado con el siRNA knockdown del Tmem27, tiene como resultado unas tasas reducidas de proliferación. Así, por lo tanto, se concluye el hecho de que, la BACE2, es la proteasa responsable para la degradación de la Tmem27. De una forma adicional, *in vitro*, la BACE2, segmenta un péptido, basado en la secuencia de la Tmem27. La proteasa íntimamente relacionada BACE1, no segmenta este péptido y la inhibición selectiva de la BACE1, sola, no intensifica la proliferación de las células  $\beta$ .

El íntimo homólogo BACE2, es una aspartil proteasa unida a membrana, y ésta se encuentra co-localizada con la Tmem27 en células  $\beta$  humanas pancreáticas (véase, a dicho efecto, G Finzi, F Franzi, C Placidi, F Acquati et al., "BACE2 is stored in secretory granules of mouse and rat pancreatic beta cells", - La BACE2, se almacena en gránulos de secreción de las células beta del ratón y de la rata -, Ultrastruct Pathol. 2008, 32 (6), 246 - 251). Se conoce así mismo, también, el hecho de ser capaces de degradar la APP (véase, a dicho efecto, I Hussain, D Powell, D Howlett, G Chapman et al., "ASP1 (BACE2), cleaves the amyloid precursor protein at the  $\beta$ -secretase site", - La ASP1 (BACE2), segmenta a la proteína precursora del amiloide en el sitio de la  $\beta$ -secretasa -, Mol Cell Neurosci. 2000, 16, 609 - 619), la IL-1R2 (véase, a dicho efecto, 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", -

Proteólisis intermembrana regulada del receptor II de la interleucina 1, mediante la alfa-secretasa, la beta-secretasa y la gamma-secretasa -, *Proj. Biol. Chem.* 2007, 282(16), 11982-11995) y la ACE2. La capacidad de degradar la ACE2, indica un posible rol interpretativo de la BACE2 en el control de la hipertensión.

5 La inhibición de la BACE2, es propone, por lo tanto, en el tratamiento para la diabetes del tipo 2 (T2D), con el potencial para reservar y restaurar la masa de células  $\beta$ , y estimular la secreción de insulina, en pacientes pre-diabéticos y en pacientes diabéticos. Es por lo tanto un objeto de la presente invención, el proporcionar inhibidores de BACE2 selectivos. Tales tipos de compuestos, son de utilidad como sustancias terapéuticamente activas, de una forma particular, en el tratamiento y / o en la prevención de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la inhibición de la BACE2.

De una forma adicional, la formación, o la formación y deposición de péptidos  $\beta$ -amiloides, en un tejido neurológico, o alrededor de un tejido neurológico (tal como, por ejemplo, el cerebro), se inhiben mediante los presentes compuestos, a saber, la inhibición de la producción de A $\beta$ , a partir de la APP ó de un fragmento de la APP.

15 Los inhibidores de BACE1 y / ó BACE2, pueden utilizarse, de una forma adicional, para tratar las siguientes enfermedades: la miositis por cuerpos de inclusión (IBM – [del inglés, inclusion body myositis] -) (Vattemi G. et al., *Lancet*. 8 de Diciembre del 2001; 358 (9297) : 1962-4), el Síndrome Down (Barbiero L. et al, *Exp Neurol.*, Agosto del 2003; 182 (2): 335 - 45), la enfermedad de Wilson (Sugimoto I. et al., *J Biol Chem.*, 30 de Noviembre del 2007; 282 (48) : 34896 - 903), la enfermedad de Whipple (Desnues B. et al., *Clin Vaccine Immunol.* Febrero del 2006; 13 (2): 170 - 8), la Ataxia espinocerebelosa del tipo 1 y la Ataxia espinocerebelosa del tipo 7 (Gatchel J.R. et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* del 29 de Enero del 2008; 105 (4): 1291 - 6), la Dermatomiositis (Greenberg S.A. et al., *Ann Neurol.* Mayo del 2005; 57 (5): 664 - 78 y Greenberg S.A. et al., *Neurol.* Mayo del 2005; 57 (5): 664 - 78), el Sarcoma de Kaposi (Lagos D. et al, *Blood*, del 15 de Febrero del 2007; 109 (4): 1550 - 8), el Glioblastoma multiforme (E-MEXP-2576, <http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArrayDesign&aAccession=A-MEXP-258>), la Artritis reumatoidea (Ungethuem U. et al, *GSE2053*), la Esclerosis lateral amiotrófica (Koistinen H. et al., *Muscle Nerve.* Octubre del 2006; 34 (4): 444 - 50 y Li Q.X. et al, *Aging Cell.* Abril del 2006; 5 (2): 153 - 65), la enfermedad de Huntington (Kim Y.J. et al., *Neurobiol Dis.*, Mayo del 2006; 22 (2): 346 - 56. Epub, 19 de Enero del 2006, y Hodges A. et al., *Hum Mol Genet.*, 15 de Marzo del 2006; 15 (6): 965 - 77. Epub del 8 de Febrero del 2006, el Mieloma Múltiple (Kihara Y. et al, *Proc Natl Acad Sci U S A.* del 22 de Diciembre del 2009; 106 (51):2 1807 - 12), el Melanoma Maligno (Talantov D. et al, *Clin Cancer Res.* del 15 de Octubre del 2005; 11 (20): 7234 - 42), el síndrome de Sjogren (Basset C. et al., *Scand J Immunol.*, Marzo del 2000; 51 (3): 307 - 11), el lupus eritematoso (Grewal P.K. et al, *Mol Cell Biol.*, Julio del 2006; 26 (13): 4970 - 81), la Miositis macrófaga, la Artritis juvenil idiopática, la Artritis granulomatosa, el Cáncer de mama (Hedlund M. et al, *Cancer Res.*, 15 de Enero del 2008; 68 (2): 388 - 94, y Kondoh K. et al., *Breast Cancer Res Treat.*, Marzo del 2003; 78(1): 37 - 44), las enfermedades gastrointestinales (Hoffmeister A. et al, *JOP.*, Septiembre del 2009; 10(5): 501 - 6), las enfermedades autoinmunes / inflamatorias (Woodard-Grice A.V. et al., *J Biol Chem.*, 26 de Septiembre del 2008; 283 (39): 26364 - 73. Epub del 23 de Julio del 2008), la Artritis Reumatoidea (Toegel S. et al, *Osteoarthritis Cartilage*, - Osteoartritis y cartílago -, Febrero del 2010; 18 (2): 240 - 8. Epub del 22 de Septiembre del 2009 ), las Reacciones Inflamatorias (Lichtenthaler S.F. et al., *J Biol Chem.*, del 5 de Diciembre del 2003; 278 (49): 48713 - 9. Epub del 24 de Septiembre del 2003), la Trombosis Arterial (Merten M. et al., *Z Kardiol.*, Noviembre del 2004; 93 (11): 855 - 63), las enfermedades cardiovasculares, tales como el infarto de miocardio y la apoplejía (Maugeri N. et al., *Srp Arh Celok Lek.*, Enero del 2010; 138 Supl. 1: 50 - 2), y las enfermedades graves (Kiljanski J. et al, *Thyroid.*, Julio del 2005; 15 (7): 645 - 52).

45 Las patentes internaciones WO 2011 029 803 y WO 2011 029 803, dan a conocer compuestos heterocíclicos, los cuales tienen actividad como inhibidores de BACE.

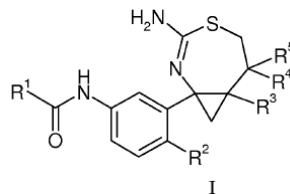
La presente invención, proporciona nuevos compuestos de la fórmula I, su elaboración, medicamentos a base de un compuesto en concordancia con la invención, así como también los compuestos de la fórmula I, para su uso en el control o la prevención de enfermedades, tales como las consistentes en la enfermedad de Alzheimer y la diabetes del tipo 2. De una forma adicional, los compuestos de la fórmula I, para su uso en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes / inflamatorias, el cáncer, tal como el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, tales como las consistentes en el infarto de miocardio, y la apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis por cuerpos de inclusión (IBM– [del inglés, inclusion body myositis] -), las reacciones inflamatorias, el Sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmman, el lupus eritematoso, la miositis macrófaga juvenil, la artritis granulomatosa, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoidea, el síndrome de Sjogren, la Ataxia espinocerebelosa del tipo 1 y la Ataxia espinocerebelosa del tipo 7, la enfermedad de Whipple, y la enfermedad de Wilson. Los nuevos compuestos de la fórmula I, tienen unas propiedades farmacológicas.

La presente invención, proporciona 1,3-tiazepinas condensadas con ciclopropilo, las cuales tienen propiedades inhibitorias de de BACE 1 y / ó de BACE 2, a su fabricación, a sus composiciones farmacéuticas que las contienen, y a su uso como sustancias terapéuticamente activas.

65

Resumen de la invención

La presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula 1



en donde, los sustituyentes y las variables, son tal y como éstos se encuentran descritos posteriormente, más abajo, en este documento, y en las reivindicaciones anexas, o bien, ésta proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

Los presentes compuestos, tienen actividad inhibitoria de Asp2 ( $\beta$ -secretasa, BACE1 ó Mepapsina-2), y éstos pueden utilizarse, por lo tanto, en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades o desórdenes o trastornos, caracterizados por unos niveles elevados de  $\beta$ -amiloide y / o oligómeros de  $\beta$ -amiloide, y / o placas de  $\beta$ -amiloide, y otros depósitos adicionales, de una forma particular, en la enfermedad de Alzheimer. Y / o, los presentes compuestos, tienen actividad inhibitoria de BACE2, y así, por lo tanto, éstos pueden utilizarse en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades y desórdenes o trastornos, tales como los consistentes en la diabetes del tipo 2, y otros trastornos metabólicos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, y de sus sales farmacéuticamente aceptables, la preparación de los compuestos anteriormente mencionados, arriba, los medicamentos los cuales los contienen, y su fabricación, así como los compuestos anteriormente mencionados, arriba, para su uso en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de las enfermedades y desórdenes o trastornos, los cuales se encuentran asociados con la inhibición de la actividad BACE1 y / ó BACE2, tales como las consistentes en la enfermedad de Alzheimer y la diabetes del tipo 2. Adicionalmente, además, la formación, o la formación y deposición de placas de  $\beta$ -amiloide, en el tejido neurológico, o alrededor de éste (tal como, por ejemplo, el cerebro), se inhiben, mediante los presentes compuestos, mediante la inhibición de la producción de A $\beta$ , a partir de de la APP ó de un fragmento de la APP.

Las definiciones las cuales se facilitan abajo, a continuación, en este documento de solicitud de patente, referentes a lo términos generales los cuales se utilizan en la presente descripción, en concordancia con la presente invención, se aplican, de una forma indistinta, en cuanto al hecho de si, los término en cuestión, aparecen solos, o éstos aparecen en combinación, con otros grupos.

A menos de que se indique de otro modo, los términos los cuales se facilitan abajo, a continuación, y que se utilizan en esta aplicación en concordancia con la presente invención, incluyendo a la especificación y las reivindicaciones las cuales se encuentran anexadas, tienen las definiciones que se facilitan a continuación. Debería no obtente tomarse debida nota, en cuanto al hecho de que, en la especificación, así como también en las reivindicaciones anexas, las formas en singular “un”, “una”, y “el”, “la”, incluyen así mismo, también a las formas en plural (es decir, las formas “unos”, “unas”, y “los” o “las”), a menos que, en el contexto, se indique claramente de otro modo.

El término “alquilo C<sub>1-6</sub>”, solo, o en combinación con otro grupo, significa un radical hidrocarburo, el cual puede ser lineal o ramificado, con una ramificación individual o con múltiples ramificaciones, en donde, el grupo alquilo, comprende, de una forma general, de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo, (isobutilo), 2-butil (sec-butilo), t-butilo (tert.-butilo), isopentilo, 2-etil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, y por el estilo. De una forma particular, los grupos “alquilo C<sub>1-6</sub>”, son grupos “alquilo C<sub>1-3</sub>”. Los grupos específicos, son el metilo y el etilo. El grupo más específico, es el metilo.

El término “ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>”, solo, o en combinación con otro grupo, se refiere a alquilo C<sub>1-6</sub>, tal y como éste se ha definido aquí, en este documento, anteriormente, arriba, el cual se encuentra sustituido por uno o por múltiples grupos ciano, de una forma particular, 1 – 5 grupos ciano, encontrándose sustituido, de una forma particular por un grupo ciano. Los ejemplos de éste, son el ciano-metilo, y por el estilo.

El término “halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>”, solo, o en combinación con otros grupos, se refiere a alquilo C<sub>1-6</sub>, tal y como éste se ha definido aquí, en este documento, anteriormente, arriba, y el cual se encuentra sustituido por uno o por múltiples halógenos, encontrándose sustituido, de una forma particular, por 1 – 5 halógenos, de una forma más particular, por 1 – 3 halógenos, y de la forma más particular, por un halógeno ó por tres halógenos. El término “halógeno-alquilo C<sub>1-3</sub>”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a alquilo C<sub>1-5</sub>, tal y como éste se ha definido aquí, en este documento, anteriormente, arriba, y el cual se encuentra sustituido por uno o por múltiples

halógenos, encontrándose sustituido, de una forma particular, por 1 – 5 halógenos, de una forma más particular, por 1 – 3 halógenos, y de la forma más particular, por un halógeno ó por tres halógenos. De una forma particular, “halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>”, es fluoro-alquilo C<sub>1-6</sub>, y de una particular, “halógeno-alquilo C<sub>1-3</sub>” es fluoro-alquilo C<sub>1-3</sub>. Los ejemplos de éste, son el difluorometilo, el clorometilo, el fluorometilo, y por el estilo. Un grupo específico, es el trifluorometilo.

El término “alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>”, solo, o en combinación con otros grupos, se refiere a alquilo C<sub>1-6</sub>, el cual se encuentra sustituido por uno o por múltiples alcoxi C<sub>1-6</sub>, tal y como se ha definido aquí, en este documento, anteriormente, arriba. Los ejemplos de éste, son los MeO-Me, 1MeO-Et, 2MeO-Et, 1MeO-2EtO-propilo, y por el estilo.

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

El término “ halógeno”, solo o en combinación con otros grupos, significa cloro (Cl), yodo (I), flúor (F), y bromo (Br). De una forma particular, el grupo “halógeno”, es Cl y F. Un grupo específico, es el F.

El término “heteroarilo”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo carbocíclico, aromático, el cual tiene un anillo de 4 a 8 miembros, o múltiples anillos condensados, los cuales tienen de 5 a 14 átomos de carbono, de una forma particular, de 6 a 10 átomos de carbono., y que contienen 1, 2 ó 3 heteroátomos, los cuales se encuentran seleccionados, de una forma individual, de entre N, O y S, de una forma particular, de entre N y O, en cuyo grupo, por lo menos un anillo heterocíclico, es aromático. Los ejemplos de grupos “heteroarilo”, incluyen a los grupos benzofurilo, benzoimidazolil, 1H-benzoimidazolilo, benzooxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, 1H-indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo (pirazilo), 1H-pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, y por el estilo. Un grupo “heteroarilo” particular, es el piridinilo. Un grupo específico, es el piridin-2-ilo.

El término “alcoxi-C<sub>1-6</sub>”, solo, o en combinación con otros grupos, significa un radical -O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado, con una ramificación individual o con múltiples ramificaciones, en donde, el grupo alquilo, comprende, de una forma general, de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metoxi (OMe, MeO)), etoxi (OEt), propoxi, isopropoxi (i-propoxi), n-butoxi, i-butoxi (iso-butoxi), 2-butoxi (sec-butoxi), t-butoxi (tert-butoxi), isopentiloxi (i-pentiloxi), y por el estilo. De una forma particular los grupos “alkoxi-C<sub>1-6</sub>”, son grupos con 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo específico, el es metoxi.

El término “halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub>”, solo, o en combinación con otros grupos, se refiere a alcoxi C<sub>1-6</sub>, de la forma en que éste se ha definido anteriormente, arriba, en este documento, el cual se encuentra sustituido por un halógeno o por múltiples halógenos, encontrándose éste sustituido, de una forma particular, por flúor. De una forma particular, los grupos “halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub>”, son grupos fluoro-alcoxi C<sub>1-6</sub>. Son grupos específicos, el difluorometoxi y el trifluorometoxi.

El término “alquinilo C<sub>2-6</sub>”, solo, o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo hidrocarburo, lineal o ramificado, monovalente, saturado, de 2 a 6 átomos de carbono, de una forma particular, de 2 a 4 átomos de carbono, y que comprende uno o dos enlaces triples. Los ejemplos de alquinilo C<sub>2-6</sub>, incluyen al etinilo, al propinilo, al prop-2-inilo y al n-butilo. Los grupos específicos, son el etinilo y el propinilo.

El término “alquenilo C<sub>2-6</sub>”, solo, o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo hidrocarburo, lineal o ramificado, monovalente, saturado, de 2 a 6 átomos de carbono, de una forma particular, de 2 a 4 átomos de carbono, y que comprende uno o dos enlaces dobles. Los ejemplos de alquenilo C<sub>2-6</sub>, incluyen al etenilo, al propenilo, y por el estilo.

El término “sales farmacéuticamente aceptables”, se refiere a sales la cuales son apropiadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o de animales. Los ejemplos de las sales apropiadas, con ácidos orgánicos y con ácidos inorgánicos, son, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, las sales la cuales se derivan de los ácidos consistentes en el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido clorhídrico, el ácido láctico, el ácido maléico, el ácido málico, el ácido metano-sulfónico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido succínico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfúrico, el ácido tartárico, el ácido trifluoroacético, y por el estilo. Los grupos particulares, son el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético y el ácido clorhídrico. Se prefieren, de una forma particular, el ácido Particular are ácido clorhídrico, el ácido trifluoroacético y el ácido fumárico.

Los términos “portador farmacéuticamente aceptable” (o “soporte farmacéuticamente aceptable”) y “sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable”, se refieren a portadores o soporte, y sustancias auxiliares, tales como los consistentes en los diluyentes o excipientes, los cuales son compatibles con los otros ingredientes de la formulación.

El término “composición farmacéutica”, abarca a un producto el cual comprende ingredientes específicos, en unas cantidades o proporciones predeterminadas, así como, también, a cualquier producto, el cual resulte, de una forma directa o de una forma indirecta, de la combinación de los ingredientes específicos, en unas cantidades especificadas. De una forma particular, el término en cuestión, abarca a un producto el cual comprende uno o más ingredientes activos, y un portador o soporte opcional, el cual comprende ingredientes inertes, así como, también, cualquier producto, el cual resulte, de una forma directa o de una forma indirecta, de la acomplejación o la agregación de uno, de dos, o de más de los ingredientes, o de la disociación, de uno o de más ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

El término “inhibidor”, significa un compuesto, el cual compete al enlace o unión de un ligando particular a un receptor particular, o bien, el cual reduce o previene dicho enlace o unión de un ligando particular a un receptor particular, o el cual reduce o previene la inhibición de la función particular de una proteína particular.

El término “concentración inhibitoria máxima media” ( $IC_{50}$ ), significa la concentración de un compuesto particular, la cual se requiere para obtener una inhibición correspondiente a un porcentaje del 50 %, de un proceso biológico in vitro. Los valores de la  $IC_{50}$ , pueden convertirse, de una forma logarítmica, a valores de  $pIC_{50}$  ( $-\log IC_{50}$ ), en donde, los valores más altos, indican una potencia la cual es exponencialmente mayor. El valor de  $IC_{50}$ , no es un valor absoluto, pero, no obstante, éste depende de las condiciones experimentales, tales como, por ejemplo, las consistentes en las concentraciones empleadas. El valor de la  $IC_{50}$ , puede convertirse a una constante de inhibición absoluta ( $K_i$ ), mediante la utilización de la ecuación de Cheng-Prusoff (véase, a dicho efecto, *Biochem. Pharmacol.* (1973) 22:3099). El término “constante de inhibición” ( $K_i$ ), significa la afinidad de unión específica de un inhibidor particular a un receptor. El valor de esta constante, se mide mediante la utilización de ensayos de unión competitiva, y el valor de esta constante, es igual al concentración, en donde, el inhibidor particular, ocuparía un porcentaje del 50 % de los receptores, en el caso en el cual no se encontrara presente ningún ligando competitivo (tal como, por ejemplo, un ligando competitivo consistente en un radioligando). Los valores de la  $K_i$ , pueden convertirse, de una forma logarítmica, a los valores de  $pK_i$  ( $-\log k_i$ ), en donde, unos valores más altos, indican un potencia exponencialmente mayor.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva”, significa una cantidad de un compuesto, la cual, cuando se administra a un sujeto, con objeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente como para efectuar tal tipo de tratamiento, para el estado de enfermedad en cuestión. La “cantidad terapéuticamente efectiva”, no variará, en dependencia del compuesto, del estado de enfermedad la cual se esté tratando, en dependencia de la gravedad de la a tratar, en dependencia de la edad del sujeto y del estado relativo de salud de éste, en dependencia de la ruta o vía y la forma de administración, en dependencia del juicio del médico o del veterinario, en su caso, que esté atendiendo al sujeto, y así mismo, también, de otros factores.

El término “tal y como se define aquí”, y “tal y como se describe aquí”, cuando éste se refiere a una variable, éste incorpora, a título de referencia, la amplia definición de la variable, así como también, las definiciones preferidas, las definiciones más preferidas y las definiciones mayormente preferidas, en caso de la que las hubiere.

Los términos “tratar”, “contactar”, y “reaccionar”, cuando éstos se refieren a una reacción química, significan la adición o la mezcla de dos o de más reactivos, en unas condiciones apropiadas, para producir el producto indicado y / o el producto deseado. Debería apreciarse el hecho de que, la reacción la cual produce el producto indicado y / o el producto deseado, puede no necesariamente resultar, de una forma directa, de la combinación de dos reactivos, los cuales se habían añadido inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermediarios, los cuales se producen en la mezcla, y que, finalmente, conduce a la formación del producto indicado y / o del producto deseado. I

El término “grupo protector”, significa el grupo el cual bloque, de una forma selectiva, un sitio reactivo, en un compuesto multifuncional, de tal forma que, una reacción química, pueda llevarse a cabo, de una forma selectiva, en otro sitio reactivo no protegido, en el sentido convenientemente asociado con éste, en la química sintética. Los grupos protectores, pueden retirarse en el punto apropiado. Los grupos protectores ejemplares, son los grupos protectores de amino, los grupos protectores de carboxi, o los grupos protectores de hidroxil. El término “grupo protector de amino” (o grupo amino-protector) significa grupos los cuales intentan proteger a un grupo amino, y éstos incluyen a los grupos bencilo, benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), 9-Fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert.-butoxicarbonilo (BOC), y trifluoroacetilo. Ejemplos adicionales de estos grupos, pueden encontrarse en T. W. Greene y and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", - Grupos protectores en la síntesis orgánica -, 2ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, capítulo 7; en E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", - Grupos protectores en la química orgánica -, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Capítulo 5, y en T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" -, Grupos protectores en la síntesis orgánica -, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. El término “grupo amino protegido”, se refiere a un grupo amino, sustituido por un grupo protector de amino (grupo amino-protector). Los grupos protectores de amino particulares, son los grupos consistentes en un grupo tert.-butoxicarbonilo, un grupo (bis(dimetoxifenil)-fenilmetilo, y un grupo dimetoxitritilo.

El término “grupo saliente”, significa el grupo con el significado asociado con éste, de una forma conveniente, en la química orgánica sintética, a saber, un átomo o un grupo desplazable, bajo unas condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes, incluyen, a los halógenos, incluyendo éstos, de una forma particular, al bromo, al alcano- ó arilensulfonilo, tales como el metanosulfonilo, el etanosulfonilo, el tiometilo, bencenosulfonilo, el tosililo, y el tienilo, al dihalofosfinoilo, alencililo opcionalmente sustituido, al isopropilo, y al acilo.

El término “aromático”, significa la idea convencional de la aromaticidad, según se define ésta en la literatura especializada, de una forma particular, en la IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, - Compendio de la terminología química, 2ª Edición -, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

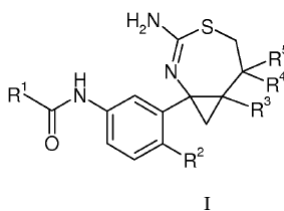
El término “excipiente farmacéuticamente aceptable”, significa cualquier tipo de ingrediente, el cual no tenga ninguna actividad terapéutica, y el cual no sea tóxico, tal como el consistente en los desintegrantes, los ligantes, las cargas, los disolventes, los tampones, los agentes tonificantes, los estabilizantes, los antioxidantes, los tensioactivos o surfactantes, o los lubricantes, los cuales se utilizan para formular los productos farmacéuticos.

Siempre que se encuentre presente un carbono quirálico, en una estructura química, se pretende el hecho de que, todos los estereoisómeros asociados con el carbono quirálico, se encuentren abarcados por la estructura.

La presente invención, proporciona así mismo, además, composiciones farmacéuticas, procedimientos de uso, y procedimientos para preparar los compuestos anteriormente mencionados, arriba.

Todas las formas de presentación facilitadas por separado, pueden combinarse.

Una forma de presentación de la presente invención, es un compuesto de la fórmula I,



en donde,

R<sup>1</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

i) heteroarilo, y

ii) heteroarilo sustituido por 1 – 2 sustituyentes, individualmente seleccionados de entre ciano, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>1-6</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>2</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

i) hidrógeno, y

ii) halógeno,

R<sup>3</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

i) hidrógeno, y

ii) alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>4</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

i) hidrógeno,

ii) halógeno, y

iii) alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>5</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

i) hidrógeno,

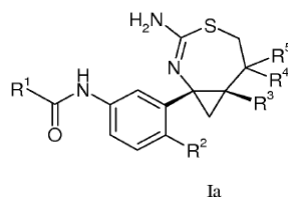
ii) halógeno, y

iii) alquilo C<sub>1-6</sub>,

o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula Ia, de la forma la cual se ha descrito aquí





10 en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, son tal y como éstas se definen en la reivindicación 1.

15 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>1</sup>, es heteroarilo sustituido por 1 - 2 sustituyentes individualmente seleccionados de entre ciano y halógeno.

20 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en este documento, anteriormente, arriba, en donde, R<sup>1</sup>, es heteroarilo sustituido por 1 - 2 sustituyentes individualmente seleccionados de entre ciano y cloro.

25 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula Ia, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>1</sup>, es piridinilo sustituido por 1 - 2 sustituyentes individualmente seleccionados de entre ciano y halógeno.

30 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>1</sup>, es piridinilo sustituido por 1 - 2 sustituyentes individualmente seleccionados de entre ciano y cloro.

35 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>1</sup>, es heteroarilo sustituido por ciano.

40 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>1</sup>, es 5-ciano-piridin-2-ilo.

45 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>1</sup>, es heteroarilo sustituido por halógeno.

50 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>1</sup>, es heteroarilo sustituido por cloro.

55 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>1</sup>, es 5-cloro-piridin-2-ilo.

60 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>2</sup>, es halógeno ó hidrógeno.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>2</sup>, es hidrógeno.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>2</sup>, es halógeno.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>2</sup>, es F.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>2</sup>, es Cl.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>3</sup>, es hidrógeno.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>4</sup>, es hidrógeno.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en donde, R<sup>5</sup>, es hidrógeno.

5 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, seleccionado de entre el grupo consistente en

[3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-aza-biciclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico,

10 [3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-aza-biciclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico, [3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-aza-biciclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-Amida del ácido 5-ciano-piridin-2-carboxílico,

15 N-(3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cloropicolinamida, N-(3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cianopicolinamida, N-(3-((1S,7S)-3-amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)-4-clorofenil)-5-cloropicolinamida, N-(3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cloropicolinamida, y N-(3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cianopicolinamida,

o una sal de éstos, farmacéuticamente aceptable.

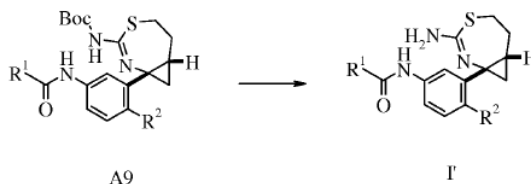
20 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, seleccionado de entre el grupo consistente en

N-(3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cloropicolinamida, y N-(3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cloropicolinamida,

25 o una sal de éstos, farmacéuticamente aceptable.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un procedimiento para sintetizar un compuesto de la fórmula I', el cual comprende la desprotección de un compuesto de la fórmula A9.

30



40 en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>y Boc, tienen los significados los cuales se describen aquí, en este documento.

45 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, siempre que éste se prepare mediante un procedimiento de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso como una substancia terapéuticamente activa.

50 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso como inhibidor de actividad BACE1 y / o actividad BACE2.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso como inhibidor de actividad BACE1.

55 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso como inhibidor de actividad BACE2.

60 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso como inhibidor de actividad BACE1 y actividad BACE2.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso como una substancia terapéuticamente activa, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades y desórdenes o trastornos, compuesto éste, el cual se caracteriza por

unos elevados niveles de amiloide  $\beta$  y / o de oligómeros de amiloide  $\beta$ , y / o de placas amiloide  $\beta$ , y adicionalmente, además de depósitos adicionales, o de la enfermedad de Alzheimer.

5 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso como una sustancia terapéuticamente activa, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

10 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso como una sustancia terapéuticamente activa, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes o de la diabetes del tipo 2.

15 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso como una sustancia terapéuticamente activa, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso como una sustancia terapéuticamente activa, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes o de la diabetes del tipo 2.

20 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso como una sustancia terapéuticamente activa, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, de la diabetes o de la diabetes del tipo 2.

25 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso como una sustancia terapéuticamente activa, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes / inflamatorias, el cáncer, tal como el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, tales como las consistentes en el infarto de miocardio, y la apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis por cuerpos de inclusión (IBM– [del inglés, inclusion body myositis] -), las reacciones inflamatorias, el Sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmman, el lupus eritomatoso, la miofascitis macrofágica juvenil, la artritis granulomatosa, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoidea, el síndrome de Sjogren, la Ataxia espinocerebelosa del tipo 1 y la Ataxia espinocerebelosa del tipo 7, la enfermedad de Whipple, y la enfermedad de Wilson.

35 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable y / o una sustancia auxiliar, farmacéuticamente aceptable.

40 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para su uso en la inhibición de la actividad BACE1 y / o de la actividad BACE2.

45 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para su uso en la inhibición de la actividad BACE1.

50 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para su uso en la inhibición de la actividad BACE2.

55 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para su uso en la inhibición de la actividad BACE1 y de la actividad BACE2.

60 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades y desórdenes o trastornos, compuesto éste, el cual se caracteriza por unos elevados niveles de amiloide  $\beta$  y / o de oligómeros de amiloide  $\beta$ , y / o de placas amiloide  $\beta$ , y adicionalmente, además de depósitos adicionales o de la enfermedad de Alzheimer.

65 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes o de la diabetes del tipo 2.

5 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes.

10 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes o de la diabetes del tipo 2.

15 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes / inflamatorias, el cáncer, tal como el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, tales como las consistentes en el infarto de miocardio, y la apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis por cuerpos de inclusión (IBM– [del inglés, inclusion body myositis] -), las reacciones inflamatorias, el Sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmman, el lupus eritomatoso, la miofascitis macrofágica juvenil, la artritis granulomatosa, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoidea, el síndrome de Sjogren, la Ataxia espinocerebelosa del tipo 1 y la Ataxia espinocerebelosa del tipo 7, la enfermedad de Whipple, y la enfermedad de Wilson.

25 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, de la diabetes, o de la diabetes del tipo 2.

30 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

35 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes o de la diabetes del tipo 2.

40 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes del tipo 2.

45 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes / inflamatorias, el cáncer, tal como el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, tales como las consistentes en el infarto de miocardio, y la apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis por cuerpos de inclusión (IBM– [del inglés, inclusion body myositis] -), las reacciones inflamatorias, el Sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmman, el lupus eritomatoso, la miofascitis macrofágica juvenil, la artritis granulomatosa, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoidea, el síndrome de Sjogren, la Ataxia espinocerebelosa del tipo 1 y la Ataxia espinocerebelosa del tipo 7, la enfermedad de Whipple, y la enfermedad de Wilson.

55 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso en la inhibición de la actividad BACE1 y / o la actividad BACE2.

60 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso en la inhibición de la actividad BACE1.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso en la inhibición de la actividad BACE2.

65

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso en la inhibición de la actividad BACE1 y la actividad BACE2.

5 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades y desórdenes o trastornos, compuesto éste, el cual se caracteriza por unos elevados niveles de amiloide  $\beta$  y / o de oligómeros de amiloide  $\beta$ , y / o de placas amiloide  $\beta$ , y adicionalmente, además de depósitos adicionales o de la enfermedad de Alzheimer.

10 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

15 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes o de la diabetes del tipo 2.

20 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes.

Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes o de la diabetes del tipo 2.

25 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, de la diabetes o de la diabetes del tipo 2.

30 Una determinada forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, para su uso en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes / inflamatorias, el cáncer, tal como el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, tales como las consistentes en el infarto de miocardio, y la apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis por cuerpos de inclusión (IBM– [del inglés, inclusion body myositis] -), las reacciones inflamatorias, el Sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmman, el lupus eritomatoso, la miofascitis macrofágica juvenil, la artritis granulomatosa, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoidea, el síndrome de Sjogren, la Ataxia espinocerebelosa del tipo 1 y la Ataxia espinocerebelosa del tipo 7, la enfermedad de Whipple, y la enfermedad de Wilson.

40 Se da también a conocer un procedimiento para su uso en la inhibición de la actividad BACE1 y / o BACE2, de una forma particular, para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico, de enfermedades y de desórdenes o trastornos, caracterizados por unos elevados niveles de de amiloide  $\beta$  y / o de oligómeros de amiloide  $\beta$ , y / o de placas amiloide  $\beta$ , y de otros depósitos adicionales, de la enfermedad de Alzheimer, de la diabetes o de la diabetes del tipo 2, procedimiento éste, el cual comprende la administración de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se ha descrito aquí, en este documento, a un ser humano o a un animal.

50 Se da también a conocer un procedimiento, para el uso, en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, de la diabetes, o de la diabetes del tipo 2, procedimiento éste, el cual comprende la administración de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se describe aquí, a un ser humano o un animal.

Se da también a conocer un procedimiento, para el uso, en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, procedimiento éste, el cual comprende la administración de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se describe aquí, a un ser humano o un animal.

55 Se da también a conocer un procedimiento, para el uso, en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la diabetes, procedimiento éste, el cual comprende la administración de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se describe aquí, a un ser humano o un animal.

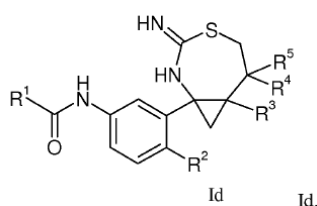
60 Se da también a conocer un procedimiento, para el uso, en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, de la diabetes del tipo 2, procedimiento éste, el cual comprende la administración de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se describe aquí, a un ser humano o un animal.

65 Se da también a conocer un procedimiento, para el uso, en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes / inflamatorias, el cáncer, tal como el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, tales como las consistentes en el infarto de

miocardio, y la apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis por cuerpos de inclusión (IBM- [del inglés, inclusion body myositis] -), las reacciones inflamatorias, el Sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmman, el lupus eritomatoso, la miofascitis macrofágica juvenil, la artritis granulomatosa, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoidea, el síndrome de Sjogren, la Ataxia espinocerebelosa del tipo 1 y la Ataxia espinocerebelosa del tipo 7, la enfermedad de Whipple, y la enfermedad de Wilson, procedimiento éste, el cual comprende la administración de un compuesto de la fórmula I, de la forma la cual se describe aquí, a un ser humano o un animal.

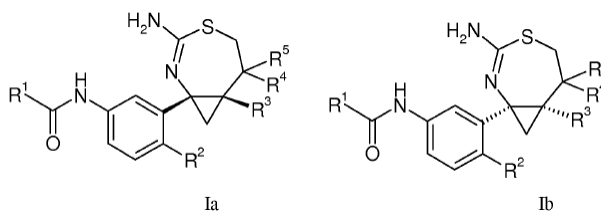
De una forma adicional, la presente invención, incluye a la totalidad de los isómeros ópticos, a saber, a los diastereoisómeros, a las mezclas diastereoméricas, a las mezclas racémicas, a la totalidad de sus correspondientes enantiómeros y / o tautómeros, así como también a sus solvatos de los compuestos de la fórmula I.

La persona experta en el arte especializado de la técnica, reconocerá el hecho de que, los compuestos de la fórmula I, pueden existir en formas tautoméricas, tal como, por ejemplo, en la siguiente forma tautomérica:



La totalidad de las formas tautoméricas, se abarcan en la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I, pueden contener uno o más centros asimétricos, y éstos pueden encontrarse a disposición en forma de racematos, en forma de mezclas racémicas, en forma de enantiómeros individuales, en forma de mezclas diastereoméricas, y en forma de diastereómeros individuales. Pueden encontrarse centros asimétricos adicionales, en dependencia de la naturaleza de los varios sustituyentes en la molécula. Cada uno de los centros asimétricos, producirá, de una forma independiente, dos isómeros ópticos, y se pretende el hecho de que, la totalidad de los posibles isómeros ópticos, y diastereómeros, en mezclas, y como compuestos puros o parcialmente purificados, se encuentren incluidos en el ámbito de la presente invención. Se pretende el hecho de que, La presente invención, abarque a la totalidad de tales tipos de formas isoméricas de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros, o de sus separaciones cromatográficas, pueden llevarse a cabo de una forma la cual es conocida en el arte especializado de la técnica, mediante una modificación apropiada de la metodología dada a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente. Su estereoquímica absoluta, puede determinarse mediante la cristalografía de rayos x de productos cristalinos o de intermediarios cristalinos, los cuales se derivatizan, en caso necesario, con un reactivo, el cual contiene un centro asimétrico, de una configuración absoluta conocida. En el caso en el que así se desee, la mezclas racémicas de los compuestos, pueden separarse, de tal forma que, se aíslan los enantiómeros individuales. La separación, puede llevarse a cabo mediante procedimientos los cuales son bien conocidos en el arte especializado de la técnica, tales como los consistentes en el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos, a un compuesto enantioméricamente puro, para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales, mediante la utilización de procedimientos estándar, tales como los consistentes en las cristalización funcional o la cromatografía. Un ejemplo particular de isómeros de un compuesto de la fórmula I, es un compuesto de la fórmula Ia, en donde, los residuos, tienen el significado según se describe en una cualquiera de la formas de presentación.



En las formas de presentación, en donde, se proporcionan enantiómeros óptimamente puros, enantiómero óptimamente puro, significa el hecho de que, el compuesto, contiene un porcentaje > 90 % del isómero deseado, en peso, siendo dicho contenido, de una forma particular, el correspondiente a un porcentaje > 95 % del isómero deseado, en peso, o de una forma más particular, el correspondiente a un porcentaje > 99 % del isómero deseado, en peso, basándose, el citado porcentaje en peso, en el peso total del (de los) isómero(s), del compuesto. Los

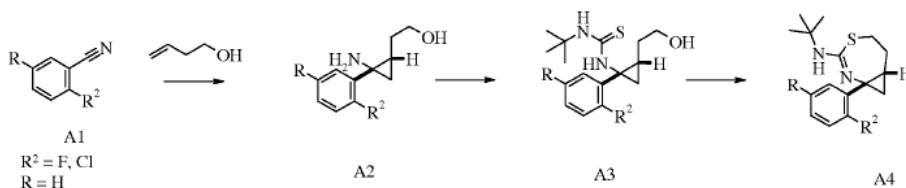
compuestos quirálicamente puros o quirálicamente enriquecidos, pueden prepararse la síntesis quirállica selectiva o mediante la separación de enantiómeros. La separación de enantiómeros, puede llevarse a cabo en el producto final, o de una forma alternativa, en un intermediario apropiado.

5 Los compuestos de la fórmula I, pueden prepararse en concordancia con los esquemas los cuales se facilitan a continuación. El material de partida, se encuentra comercialmente disponible en el mercado, o bien, éstos pueden prepararse en concordancia con procedimientos los cuales son bien conocidos en el arte especializado de la técnica. Cualesquiera residuos y variables previamente definidos, continuarán teniendo los significados previamente definidos, a menos de que se indique de otro modo.

10

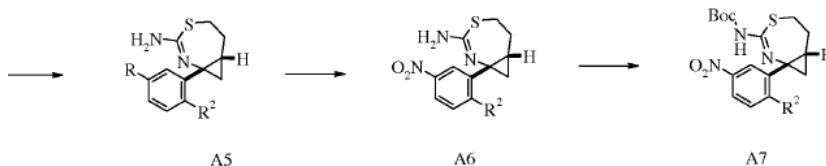
### Esquema A

15



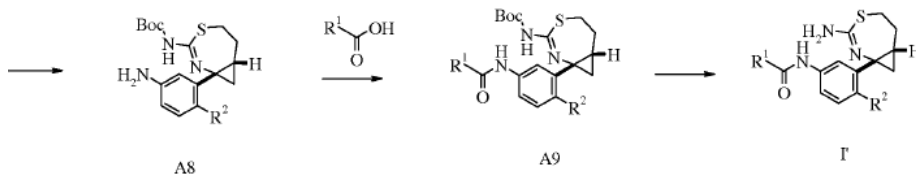
20

25



30

35



40 Los benzonitrilos de la fórmula general A1, pueden hacerse reaccionar con el 3-buten-1-ol, en presencia de un reactivo de titanio, tal como, por ejemplo, el tetraisopropoxititanio ó el metiltrisopropoxititanio, y un exceso de reactivo de Grignard, tal como, por ejemplo, el cloruro de ciclohexilmagnesio ó el cloruro de ciclopentilmagnesio, en un disolvente etérico, tal como, por ejemplo, el éter dietílico ó el tetrahidrofurano, en una reacción denominada reacción de Kulinkovich-Szymoniak, tal y como ésta se describe, por ejemplo, en *Synlett* **2008**, (16), 2455, para producir los ciclopropilaminoalcoholes de la fórmula general A2.

45

50

Las ciclopropilaminas de la fórmula general A2, pueden hacerse reaccionar con un isotiocianato, de una forma preferible, con un tert.-butilisotiocianato, en un disolvente, tal como el consistente en el acetonitrilo, el tetrahidrofurano ó el diclorometano, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre la temperatura ambiente y los 80 °C, para proporcionar las tioureas de la fórmula general A3.

55

La ciclación de las tioureas de la fórmula general Ae, a las 1,3-tiazepinas de la fórmula general A4, puede llevarse a cabo mediante el tratamiento con una fosfina, tal como, por ejemplo, la trifenilfosfina ó la tributilfosfina, y un compuesto de tetrahalometano, tal como el consistente en el tetrabromometano ó el tetraclorometano, en un disolvente, tal como el consistente en el diclorometano o el acetonitrilo, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados los 0 °C y la temperatura ambiente.

60

La segmentación del grupo tert.-butilo, en las 1,3-tiazepinas de la fórmula general A4, a las 2-amino-1,3-tiazepina de la fórmula general A5, podría llevarse a cabo mediante la reacción con un ácido sulfónico fuerte, de una forma particular, con el ácido metanosulfónico, en ácido carbónico fuerte, tal como el ácido trifluoroacético, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 0 °C y los 60 °C, de una forma particular, a la temperatura ambiente.

La introducción del grupo nitro, en A5, para producir el compuesto nitro de la fórmula general A6, se llevó a cabo, de la mejor forma, en concordancia con el procedimiento estándar el cual involucra al ácido sulfúrico y al ácido nítrico, a bajas temperaturas, de una forma particular, a una temperatura de 0 °C.

5 La protección del grupo amino de las 2-amino-1,3-tiazepinas de la fórmula general A6, mediante la introducción del grupo Boc, se llevó a cabo, de la mejor forma, mediante la utilización de condiciones estándar, a saber, con un bicarbonato de tert.-butilo, en presencia de una base consistente en una amina, tal como, por ejemplo, la trietilamina ó la diisopropiletilamina, en un disolvente inerte, tal como el consistente en el diclorometano ó el tetrahidrofurano, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 0 °C y la temperatura ambiente.

10 El grupo nitro, en la fórmula A7, puede reducirse a la anilina de la fórmula A8, mediante la utilización de condiciones de hidrogenación estándar, a saber, mediante paladio sobre carbono, en presencia de hidrógeno y de un disolvente, tal como, por ejemplo, una alcohol, de una forma particular, el metanol ó el etanol.

15 El acoplamiento de la anilinas de la fórmula A8, y del ácido, se llevó a cabo, de la mejor forma, mediante la utilización de agentes de acoplamiento apropiados, tales como las carbodiimidas ó las sales de uronio, tales como, por ejemplo, el *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), la *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etil-carbodiimida (EDCI), el tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (TBTU) y el hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU), bajo unas condiciones básicas, a saber, en presencia de una base, de una forma particular, una alquilamina, tal como la diisopropiletilamina (DIEA) ó la trietilamina (TEA), ó una amina terciaria, tal como la *N*-metilmorfolina ó la 4-(dimetilamino)-piridina. La reacción, se lleva a cabo en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, la *N,N*-dimetilformamida (DMF), la dimetilacetamida (DMAc), ó el diclorometano (DCM), a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 0 °C y la temperatura ambiente, para proporcionar las amidas de la fórmula A9.

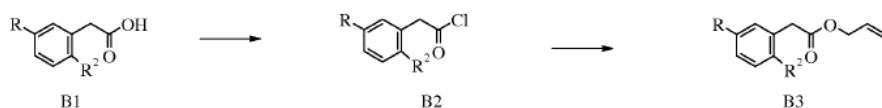
20 La desprotección del carbamato de tert.-butilo de la fórmula A9, al compuesto final I', puede llevarse a cabo mediante un ácido carbónico fuerte, tal como, por ejemplo, el ácido trifluoroacético, en un disolvente halogenado, tal como, por ejemplo, el diclorometano, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 0 °C y la temperatura ambiente.

25 Los intermediarios de la fórmula general A2, pueden prepararse de la forma la cual se ilustra en siguiente esquema B

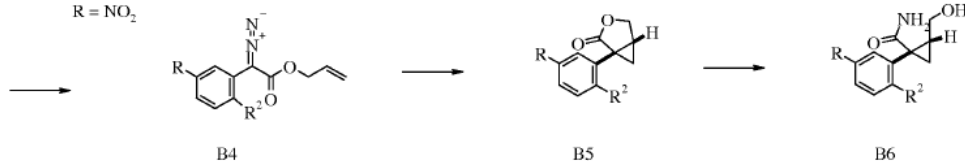
35

Esquema B

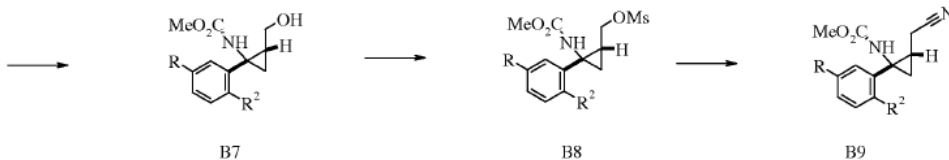
40



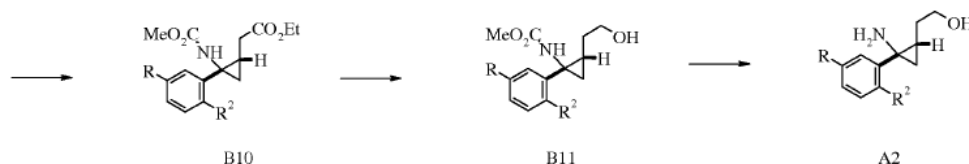
45



50



55



60



El cloruro de ácido de la fórmula B2, puede prepararse a partir del correspondiente ácido carboxílico de la fórmula B1, mediante la reacción con n cloruro de ácido apropiado, tal como, por ejemplo, el cloruro de tionilo ó el cloruro de oxalilo, de una forma particular, el cloruro de tionilo, con una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida, en un disolvente inerte, tal como el consistente en el diclorometano, el 1,2-dicloroetano, el benceno ó el tolueno, de una forma particular, el tolueno, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 0 °C y los 110 °C, de una forma particular, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 60 °C y los 90 °C.

La alcoholisis del cloruro de ácido, correspondiente a la fórmula B2, para su conversión en éster de alilo de la fórmula B3, puede llevarse a cabo mediante la reacción con un exceso de alcohol alílico, en presencia de una base de amina terciaria, tal como la consistente en la trietilamina ó la diisopropilamina, opcionalmente sustituida en un disolvente clorado, tal como el consistente en el diclorometano ó el 1,3-dicloroetano, consistente, de una forma particular, en el diclorometano, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los -20 °C y los 23 °C, de una forma particular, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 0 °C y 23 °C.

Mediante la utilización de la reacción de transferencia diazónica de Regitz, el éster de alilo correspondiente a la fórmula B3, puede convertirse en el éster  $\alpha$ -diazónico de alilo de la fórmula B4, mediante un tratamiento con una sulfonilazida, tal como la consistente en la 4-toluenosulfonilazida, la metanosulfonilazida, la 4-dodecilbencenosulfonilazida, ó la 4-acetamidobencenosulfonilazida, de una forma particular, la 4-acetamidobencenosulfonilazida, en presencia de una base de amina, tal como la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) ó 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), de una forma particular, el DBU, en un disolvente etérico, al como el éter dietílico, el 1,2-dimetoxietano, ó el THF, de una forma particular, el THF, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 0 °C y los 23 °C, de una forma particular, a una temperatura de 23 °C.

El éster  $\alpha$ -diazónico de alilo correspondiente a la fórmula B4, puede ciclarse, para su conversión en una lactona de la fórmula B5, bajo la extrusión de dinitrógeno, mediante un tratamiento con una cantidad catalítica de un complejo de metal de transición, tales como los consistentes en los complejos de cobre (I) ó de cobre (II), tales como, por ejemplo, el ((4S,4'S)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-metilen-4,4'-dibencil-bisoxazol)trifluorometanosulfonato de cobre (I), el acetilacetato) de cobre (II) ó el bis(N-tert.-butilsalicilaldiminato) de cobre (II), los complejos de cobalto (II), tales como, por ejemplo el (1,3-bis((6aR,7aS)-7,7-dimetil-6,6a,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopropano(h)quinolin-2-imino)-4,5,6,7-tetrafenilisoindol-1-il)acetato de cobalto (II), los complejos de rutenio (I) ó de rutenio (II), tales como, por ejemplo la Ru((1R,2R)-N,N'-bis(2-bromosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiamina)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, los complejos de rodio(II), tales como, por ejemplo el dímero de acetato de rodio (II), el dímero de octanoato de rodio (II), el tetrakis((R)-N-(4-dodecil)fenilsulfonil)prolinato) de rodio (II), ) tetrakis(4'-fluorobencil-2-azetidionona-4(S)-carboxilato) de rodio(II), el tetrakis(metilazetidionona-4(S)-carboxilato) de rodio (II), de una forma particular, los complejos de rodio (II), de una forma más particular, los dímeros de carboxilato de rodio (II), en un disolvente inerte, tal como el diclorometano, el 1,2-dicloroetano, el benceno ó el tolueno, de una forma particular, el diclorometano, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 0 °C y los 110 °C, de una forma particular, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 23 °C y los 40 °C.

Los ejemplos para una secuencia similar, según se describe aquí, en este documento, desde el ácido correspondiente a la fórmula B1 hasta la lactona correspondiente a la fórmula B5, y el potencial para la utilización de un ligando quiral, en los complejos de rodio (II), para la generación de un compuesto enantioméricamente enriquecido o de un compuesto puro, se ha descrito en varias ocasiones, por parte de 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.

La apertura del anillo de la lactona correspondiente a la fórmula B5, para su conversión en la amida correspondiente a la fórmula B6, puede llevarse a cabo mediante una reacción con amoníaco, en un disolvente alcohólico, tal como el consistente en el metanol ó en el etanol, de una forma particular, el metanol, en un recipiente cerrado, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 23 °C y los 100 °C, de una forma particular, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 50 °C y los 60 °C.

La reordenación de Hoffmann de la amida correspondiente a la fórmula B6, para su conversión en carbamato cíclico correspondiente a la fórmula B7, puede llevarse a cabo mediante un tratamiento con una solución de hipoclorito o de hipodromito, de una forma particular, con una solución de hipodromito, en una mezcla de disolventes, consistente en agua, en un alcohol, tal como el metanol ó el etanol, de una forma particular, el metanol, y un éter, tal como el consistente el éter dietílico, el 1,2-dimetoxietano, el 1,4-dioxano, o el THF (tetrahidrofurano), consistiendo éste, de una forma particular, en el THF, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los -20 °C y los 23 °C, de una forma particular, a una temperatura de 23 °C. Durante el desarrollo de esta reacción, el intermediario de isocianato, o bien reacciona con el disolvente alcohólico, o bien consistente en el metanol, convirtiéndose en el carbamato de anillo abierto correspondiente a la fórmula B7, o bien éste cicla con el hidroxigrupo, convirtiéndose en el correspondiente carbamato cíclico (el cual no se encuentra

mostrado en el esquema facilitado). El carbamato cíclico, puede saponificarse para su conversión en el aminoalcohol, mediante la reacción con una solución acuosa de hidróxido, tal como, por ejemplo, el hidróxido de litio, el hidróxido sódico, ó el hidróxido potásico, de una forma particular, el hidróxido de litio, en presencia de un alcohol, tal como el metanol, el etanol, el n-propanol, ó el isopropanol, de una forma particular, el etanol, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 23 °C y los 120 °C, de una forma particular, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 80 °C y los 100 °C. Después de ello y a continuación, puede procederse a hacer reaccionar el aminoalcohol con un cloroformiato de alilo apropiado, tal como, por ejemplo, el cloroformiato de metilo, en presencia de una amina, tal como, por ejemplo, la trietilamina ó la diisopropiletilamina, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, el diclorometano, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 0 °C y los 23 °C, para producir el carbamato correspondiente a la fórmula B7.

El alcohol correspondiente a la fórmula B7, puede convertirse en el sufonato B8, mediante una condición estándar, procediendo a utilizar un cloruro de sulfonilo orgánico, tal como el consistente en el cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base consistente en una amina, tal como la trietilamina ó la diisopropilamina, en un disolvente clorado, tal como el consistente en el diclorometano, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 0 °C y los 23 °C, de una forma particular, a una temperatura de 0 °C.

El sulfonato correspondiente a la fórmula B8, podría transformarse en el nitrilo correspondiente a la fórmula B9, mediante la reacción con una sal de cianuro alcalino, tal como el consistente en el cianuro posbásico ó el cianuro sódico, en disolvente aprótico polar, tal como, por ejemplo, la N,N-dimetilformamida, la N,N-dimetilacetamida, ó el dimetilsulfóxido, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 23 °C y los 80 °C.

El nitrilo correspondiente a la fórmula B9, podría alcoholizarse al éster de la fórmula general B10, mediante un tratamiento con el cloruro de tionilo, en etanol, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 23 °C y los 80 °C, de una forma particular, a una temperatura de 80 °C.

El éster correspondiente a la fórmula general B10, puede reducirse para su conversión en un alcohol de la fórmula B11, mediante la reducción del éster etílico, con un hidruro alcalino, siendo éste, de una forma particular, el borhidrato de litio, ó el borhidrato de sodio, en un disolvente, tal como el consistente en un éter, tal como, por ejemplo, el éter dietílico ó, de una forma más particular, el THF.

El carbamato correspondiente a la fórmula B11, puede saponificarse, para su conversión en el aminoalcohol de la fórmula A2, mediante la reacción con una solución acuosa de hidróxido, tal como, por ejemplo, el hidróxido de litio, el hidróxido sódico, ó el hidróxido potásico, de una forma particular, el hidróxido de litio, en presencia de un alcohol, tal como el metanol, el etanol, el n-propanol, ó el isopropanol, de una forma particular, el etanol, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 23 °C y los 120 °C, de una forma particular, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 80 °C y los 100 °C.

Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables, con ácidos, pueden obtenerse mediante procedimientos estándar, los cuales son conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, tal como, por ejemplo, procediendo a disolver el compuesto de la fórmula I, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el consistente en dioxano ó en THF, y añadiendo una cantidad apropiada del correspondiente ácido. Los productos, pueden aislarse, de una forma usual, mediante procedimiento de filtrado o mediante cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable, con una base, puede llevarse a cabo mediante un tratamiento de un compuesto de este tipo, con una base de este tipo. Un posible procedimiento para formar tal tipo de sal es, por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, tal como, por ejemplo, el  $M(OH)_n$ , en donde, M = un catión de metal o un catión de amonio, y n = el número de aniones de hidróxido, a una solución del compuesto, en un disolvente apropiado (tal como, por ejemplo, un disolvente consistente en el etanol, en una mezcla de etanol – agua, en una mezcla de tetrahidrofurano – agua) y eliminar el disolvente, mediante evaporación o mediante liofilización. Las sales particulares, son el clorhidrato (hidrocloruro), el formiato y el trifluoroacetato.

En la medida en la que su preparación no se encuentre descrita en los ejemplos, los compuestos de la fórmula 1, así como la totalidad de los productos intermediarios, pueden prepararse en concordancia con procedimientos los cuales sean análogos, o en concordancia con los procedimientos los cuales se exponen y explican aquí, en este documento. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, y éstos son conocidos en el arte especializado de la técnica, o bien éstos pueden prepararse mediante procedimientos los cuales son conocidos en el arte especializado de la técnica, o bien éstos pueden prepararse de una forma análoga a éstos.

Se apreciará el hecho de que, los compuestos de la fórmula general I de la presente invención, pueden derivatizarse a grupos funcionales con objeto de proporcionar compuestos derivatizados los cuales sean capaces de retroceder al compuesto progenitor de origen, *in vivo*.

#### 5 Tests de ensayo farmacológicos

Los compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, poseen unas valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, se encuentran asociados con la inhibición de la actividad BACE1 y / o BACE 2.

10

#### Ensayo celular de la reducción del A $\beta$

a) Se utilizaron células humanas HEK293, las cuales se encuentran transfectadas, de una forma estable, con un vector el cual expresa un cDNA del gen de APP humana, del tipo salvaje (APP695), para evaluar el potencial de los compuestos, en un test de ensayo celular. Se procedió a sembrar las células, en placas de microtitulación de 96 pozos, en un medio de cultivo celular (Iscove, más un 10% (volumen / volumen) de suero bovino fetal, glutamina, penicilina /estreptomycina), a un porcentaje del confluencia correspondiente a un valor de aproximadamente un 80 % y, y se procedió a añadir los compuestos a una concentración de 10 x, en un volumen de medio, sin FCS, correspondiente a un valor de 1/10, el cual contenía un porcentaje del 8% de DMSO (la concentración final del DMSO, se mantuvo a un valor del 0,8 % volumen / volumen). Después de un transcurso de tiempo de incubación de 18 - 20 horas, a una temperatura de 37 °C y a un 5 % de CO<sub>2</sub>, en una incubadora humidificada, se procedió a recolectar el sobrenadante del cultivo, para la determinación de las concentraciones de A $\beta$ 40. Se procedió a recubrir placas de ELISA, de 96 pozos (tal como, por ejemplo, del tipo Nunc MaxiSorb), con anticuerpo monoclonal, el cual reconociera, de una forma específica, el extremo C-terminal del A $\beta$ 40 (véase, a dicho efecto, Brockhaus et al., NeuroReport 9, 1481-1486; 1998). Después de haber procedido a bloquear los sitios de unión no específicos con, por ejemplo, 1% BSA y al lavado, los sobrenadantes del cultivo, se añadieron en diluciones apropiadas, conjuntamente con un anticuerpo de detección del A $\beta$ , acoplado a la peroxidasa del rábano picante (tal como, por ejemplo, el anticuerpo 4G8, de la firma Senetek, Mariland Heights, MO) y se incubaron, durante un transcurso de tiempo comprendido entre las 5 y las 7 horas. Subsiguientemente, los pozos del placa de microtitulación, se lavaron de una forma extensa, con suero salino tris-tamponado, el cual contenía un porcentaje del 0,05 % de Tween 20, y el test de ensayo, se desarrolló mediante tetrametilbenzidina / H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, en tampón de ácido cítrico. Después de haber procedido a parar la reacción, extinguiéndola con un volumen de 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se procedió a medir la reacción, en un lector ELISA, a 450 nm de longitud de onda. Las concentraciones de A $\beta$ , en el sobrenadante del cultivo se calcularon a partir de una curva estándar, obtenida mediante unas cantidades conocidas del péptido A $\beta$ , puro.

b) De una forma alternativa, puede utilizarse el ensayo consistente en el Abeta 40 AlphaLISA Assay. Las células HEK293 APP, se sembraron en placas de microtitulación en medio de cultivo de células (Iscove, más un porcentaje de un 10% (volumen / volumen) de suero bovino fetal, penicilina / estreptomycina), a un porcentaje del confluencia correspondiente a un valor de aproximadamente un 80 % y, y se procedió a añadir los compuestos a una concentración de 3 x, en un volumen de medio de cultivo (la concentración final del DMSO, se mantuvo a un valor del 1 % volumen / volumen). Después de un transcurso de tiempo de incubación de 18 - 20 horas, a una temperatura de 37 °C y a un 5 % de CO<sub>2</sub>, en una incubadora humidificada, se procedió a recolectar el sobrenadante del cultivo, para la determinación de las concentraciones de A $\beta$ 40, mediante la utilización de un equipo de ensayo, a modo de "kit", de alta especificidad, del beta amiloide 1-40, humano, de la firma Perkin-Elmer, del tipo "Perkin-Elmer Human Amyloid beta 1-40 ( high specificity ) Kit ( Cat# AL275C )".

En un placa para análisis de luminiscencia de la firma Perkin-Elmer, del tipo " Perkin-Elmer White Optiplate-384 ( Cat# 6007290 )", se procedió a cultivar 2  $\mu$ l de sobrenadantes de cultivo, con 2  $\mu$ l de 10X perlasceptoras anti-hA $\beta$  AlphaLISA (10X AlphaLISA Anti-hA $\beta$ Acceptor beads) + Mezcla de Anticuerpo Biotinilado Anti-A $\beta$  1-40 (Biotinilated Antibody Anti-A $\beta$  1-40 Mix) (50  $\mu$ g / ml / 5 nM ). Después de la incubación durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, se procedió a añadir 16  $\mu$ l de una preparación 1,25 X de perlas donantes de estreptavidina (SA – [del inglés Streptavidin] -) (25 mg / ml ) y se procedió a la incubación, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, en la oscuridad. Se procedió, a continuación, a registrar la emisión de luz, a una longitud de onda de 615 nm, mediante la utilización de un lector del tipo "EnVision-Alpha Reader".

Se procedió a calcular los niveles de A $\beta$  40 en los sobrenadantes del cultivo, como el porcentaje de la señal máxima (células tratadas con 1 % DMSO, sin inhibidor). Los valores de IC<sub>50</sub>, se calcularon mediante la utilización de un sistema de software informático, del tipo "Excel XLfit software".

#### 60 Ensayo de inhibición de la BACE, mediante la segmentación celular de la TMEM27:

Este ensayo, utiliza el principio de la inhibición de la segmentación de la TMEM27 humana, mediante la BACE celular endógena, en la línea celular Ins1e, de la rata, y el desprendimiento, desde la superficie celular, al interior del medio de cultivo, seguido de la detección, en un ensayo ELISA (ensayo por inmunoabsorción, ligado a enzimas -

[ELISA, del inglés, Enzyme – Linked InmmunoSorbent Assay] -). La inhibición de la BACE2, evita la segmentación y el desprendimiento, de una forma dependiente de la dosis.

La línea celular estable "INS-TMEM27", representa una línea celular derivada de la INS1e, con expresión inducible (mediante la utilización del sistema TetOn) de la hTMEM27 de longitud total, de una forma dependiente de la doxiciclina. Las células, se cultivan, durante la totalidad del experimento, desde el principio hasta el final, en RPMI1640 + Glutamax (de la firma Invitrogen) Penicilina / Estreptomina, 10 % de suero bovino fetal, 100 mM piruvato, 5 mM beta-mercaptoetanol, 100 microgramos / ml de G418 y 100 microgramos / ml de higromicina, se dejan en cultivo no adherente, a una temperatura de 37 °C, en una incubadora de cultivos celulares en CO<sub>2</sub>, del tipo estándar.

Se procede a sembrar las células de INS-TMEM27, en placas de 96 pozos. Después de un transcurso de tiempo de 2 días, en el cultivo, se procede a añadir el inhibidor de la BACE2, en unos rangos de concentraciones, de la forma requerida por el ensayo, y después de un transcurso de tiempo adicional de dos horas, se procede a añadir doxiciclina, a una concentración final de 500 ng / ml. Se procede a incubar las células, durante un transcurso de tiempo adicional de 46 horas, y se recolecta el sobrenadante, para la detección de la TMEM27 desprendida.

Para la detección de la TMEM27, en el medio de cultivo, se procede a utilizar un ensayo ELISA (mediante la utilización de un par de anticuerpos anti-TMEM27 humana, del ratón, cultivados contra el dominio extracelular de la TMEM27). Se procede a calcular un valor de EC<sub>50</sub> para la inhibición de la BACE2, mediante la utilización de una lectura de ELISA, para cada concentración de inhibición, con un sistema de software informático de ajuste de curva, tal como el consistente en el sistema de software informático, del tipo "Excel XLfit software", para el programa de la hoja de cálculo de Excel.

Tabla 1 : valores de IC<sub>50</sub> de los ejemplos seleccionados

Ejemplo	IC <sub>50</sub> de la BACE1 [μM]	IC <sub>50</sub> de la BACE2 [μM]
1	0,012 <sup>a</sup>	0,011
2	0,026 <sup>a</sup>	0,002
3	0,060 <sup>b</sup>	0,005
4	-	0,690
5	0,050 <sup>b</sup>	0,002
6	0,052 <sup>b</sup>	0,001
7	0,005 <sup>a</sup>	0,002
8	0,031 <sup>a</sup>	0,001

#### Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como sustancias terapéuticamente activas, tal como, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, tal como, por ejemplo, en forma de tabletas, en forma de tabletas recubiertas, en forma de grageas, y en forma de cápsulas de gelatina dura y de gelatina blanda, en forma de soluciones, en forma de emulsiones o en forma de suspensiones. Sin embargo, no obstante, la administración puede efectuarse rectalmente, tal como, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, tal como, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

Los compuestos de la fórmula I, y las sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, pueden procesarse mediante portadores o soportes, inorgánicos u orgánicos, los cuales sean farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse la lactosa, el almidón de maíz, o los derivados de éste, el talco, los ácidos esteáricos o las sales de éstos, y por el estilo, por ejemplo, como tales tipos de portadores o soportes para las tabletas, para las tabletas recubiertas, para las grageas, y para las cápsulas de gelatina dura. Los portadores o soportes apropiados, para las cápsulas de gelatina blanda, son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y los polioles líquidos, y por el estilo. En dependencia de la naturaleza de la sustancia activa, no se requieren, no obstante, ninguna clase de portadores o soportes, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los portadores o soportes apropiados, para la producción de soluciones y jarabes, son, por ejemplo, el agua, los polioles, el glicerol (glicerina), los aceites vegetales y por el estilo. Los portadores o soportes para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o los aceites solidificados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o los polioles líquidos, y por el estilo.

Las preparaciones farmacéuticas, pueden sin embargo, también contener, no obstante, además, sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como las consistentes en los conservantes, los solubilizantes, los estabilizantes, los agentes humectantes, los emulsionantes, los edulcorantes, los colorantes, los saborizantes o

aromatizantes, las sales para variar la presión osmótica, los tampones, los agentes enmascarantes, y los antioxidantes. Éstos pueden también contener, así mismo, otras sustancias terapéuticamente valiosas.

5 Los medicamentos los cuales contienen un compuesto de la fórmula I, o una sal de éstos, farmacéuticamente aceptables, un portador o soporte terapéuticamente inerte, se proporcionan así mismo, también, mediante la presente invención, tal y como así mismo también un procedimiento para su producción, el cual comprende el llevar uno o más compuestos de la fórmula I y / o sales de éstos farmacéuticamente aceptables y, en caso deseado, una o más sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica, conjuntamente con uno o más portadores o soportes terapéuticamente inertes.

10 La dosificación, puede variar, dentro de unos amplios márgenes y ésta deberá no obstante ajustarse, por supuesto, a los requerimientos individuales, en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosificación, para los adultos, puede variar, dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0,01 mg por día, hasta los aproximadamente 1000 mg por día, de un compuesto de la fórmula general I, ó de la correspondiente cantidad de una sal de éste, farmacéuticamente aceptable. La dosificación diaria, puede administrarse como una dosis individual, o en dosis divididas y, de una forma adicional, el límite superior, puede también excederse, cuando se encuentre que ello es indicado.

20 Los ejemplos los cuales se facilitan a continuación, ilustran la presente invención, sin limitarla, pero éstos sirven meramente como representativos de ésta. Las preparaciones farmacéuticas, contienen, de una forma conveniente, aproximadamente 1 – 500 mg de un compuesto de la fórmula I, conteniendo, de una forma particular, 1 – 100 mg de un compuesto de la fórmula I. Los ejemplos de las composiciones en concordancia con la presente invención, son los siguientes:

25 Ejemplo A

Las tabletas de la siguiente composición, se fabrican de la forma usual:

30 Tabla 2: Posible composición de las tabletas

Ingrediente	mg / tableta			
	5	25	100	500
Compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato magnésico	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

- 35 1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4, y proceder a granular, con agua purificada.  
 2. Secar los gránulos, a una temperatura de 50 °C.  
 3. Hacer pasar los gránulos a través de un equipo de molido apropiado.  
 4. Añadir el ingrediente 5, y mezclar, durante un transcurso de tiempo de tres minutos; comprimir en una prensa apropiada.

40 Ejemplo B - 1

Se procede a fabricar cápsulas de la siguiente composición:

45 Tabla 3: Posible composición de los ingredientes de las cápsulas

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

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3, en un mezclador apropiado, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos.
2. Añadir los ingredientes 4 y 5, y proceder a mezclar, durante un transcurso de tiempo de 3 minutos.
3. Proceder al llenado, en una cápsula apropiada.

Se procede a mezclar el compuesto de la fórmula I, la lactosa y el almidón de maíz, en primer lugar, en un mezclador, y a continuación, en una máquina de trituración y molido. A continuación, la mezcla, se devuelve al mezclador; se procede a añadir talco a ésta, y se mezcla de una forma minuciosa. Después, la mezcla, se llena, por medios mecánicos, en cápsulas apropiadas, tales como, por ejemplo, las cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B – 2

Se procede a fabricar cápsulas de gelatina blanda de la siguiente composición

Tabla 4: Posible composición de los ingredientes de las cápsulas de gelatina blanda

Ingrediente	mg / cápsula
Compuesto de la fórmula I	5
Cera amarilla	8

Continuación Tabla 2

Ingrediente	mg / cápsula
Aceite de semilla de soja hidrogenado	8
Aceites de plantas, parcialmente hidrogenados	34
Aceite de semilla de soja	110
Total	165

Tabla 5: Posible composición de los ingredientes de las cápsulas de gelatina blanda

Ingrediente	mg / cápsula
Gelatina	75
Glicerina al 85 %	32
Carrión 83	8 (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4
Oxido de hierro amarillo	1,1
Total	116,5

Procedimiento de fabricación

Se procede a disolver el compuesto de la fórmula I, en una fundición caliente de otros ingredientes, y la mezcla, se llena al interior de cápsulas de gelatina blanda, de un tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda, llenadas, se tratan en concordancia con procedimientos usuales.

Ejemplo C

Se procede a fabricar supositorios de la siguiente composición:

Tabla 6: Posible composición de los supositorios

Ingrediente	mg / supositorio
Compuesto de la fórmula I	15
Masa del supositorio	1285
Total	1300

Procedimiento de fabricación

Se procede a fundir la masa de los supositorios, en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcla de una forma minuciosa, y se enfría a una temperatura de 45 °C. Subsiguientemente, el compuesto de la fórmula I, en forma de una fina materia en polvo, se añade a la masa anterior, y se agita, hasta que ésta se disperse completamente. La mezcla, se vierte en moldes de supositorios, de un tamaño apropiado, y se deja enfriar; se procede, a continuación, a retirar los supositorios de los moldes, y éstos se envasan, de una forma individual, en papel encerado o en folio metálico.

Ejemplo D

Se procede a fabricar soluciones de inyección, de la siguiente composición:

Tabla 7: Posible composición de la solución de inyección

Ingrediente	mg / solución de inyección
Compuesto de la fórmula I	3
Polietilenglicol 400	q.s ad pH 5,0
Ácido acético	1300
Agua para soluciones de inyección	ad 1,0 ml

Procedimiento de fabricación

Se procede a disolver el compuesto de la fórmula I, en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). El pH, se ajusta a un valor de 5,0, mediante la adición de ácido acético. El volumen, se ajusta a 1,0 ml, mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución, se filtra, se llena en viales, mediante la utilización de un patronaje de medida apropiado, y se esteriliza.

Ejemplo E

Se procede a fabricar bolsitas de la siguiente composición:

Tabla 8: Posible composición de las bolsitas

Ingrediente	mg / bolsita
Compuesto de la fórmula I	50
Lactosa en forma de una materia fina en polvo	1015
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
Carboximetilcelulosa sódica	14
Polivinilpirrolidona K30	10
Estearato magnésico	10
Aditivos saborizantes (aromatizantes)	1
Total	2500

Procedimiento de fabricación

Se procede a mezclar el compuesto de la fórmula I, con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, y se granula, con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. El granulado, se mezcla con estearato magnésico y los aditivos saborizantes o aromatizantes, y se llena en saquitos.

Parte experimental

Los ejemplos los cuales se facilitan a continuación, se proporcionan para la ilustración de la invención. Éstos no deben considerarse como siendo limitativos del ámbito de la invención, sino, meramente, como siendo representativos de ésta.

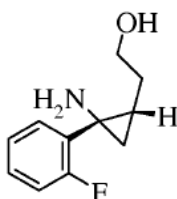
General

**NMR:** los espectros de  $^1\text{H}$  NMR, se registraron en un espectrómetro de tipo Bruker AC-300, a una temperatura de 25 °C, con TMS (tetrametilsilano), ó  $^1\text{H}$  residual, de los disolventes deuterados dados, como patrones estándar internos.

**MS:** los espectros de masas (MS), se midieron, o bien ya sea mediante procedimiento de proyección iónica pulverizada, positiva o negativa (ISP ó ISN), en un dispositivo del tipo Perkin-Elmer SCIEX API 300, ó bien ya sea mediante un procedimiento de impacto de electrones (EI, 70 eV) en un espectrómetro del tipo Finnigan MAT SSQ 7000.

**Intermediario A2a: 2-((1SR,2SR)-2-Amino-2-(2-fluorofenil)ciclopropil)etanol**

5



10

15

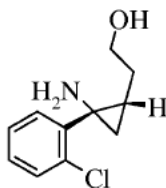
20

25

A una solución de tetraisopropoxititanio (45,3 g, 47,2 ml, 159 mmol, Eq: 2) y éter dietílico (280 ml), se le añadió, mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , cloruro de ciclohexilmagnesio (2 M en éter dietílico; 199 ml, 399 mmol, Eq: 5). Después de haber procedido a agitar, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, a una temperatura de  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se procedió a añadir una solución de 2-fluorobenzonitrilo (19,3 g, 16,9 ml, 159 mmol, Eq: 2) y but-3-en-1-ol (5,75 g, 6,85 ml, 79,7 mmol, Eq: 1,00) en éter dietílico (140 ml), vía un embudo de goteo, de una forma muy rápida (aumento de la temperatura a un valor de  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). A continuación, se procedió a retirar el baño de refrigeración o enfriamiento y, la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durante un transcurso de tiempo de 20 horas. Subsiguientemente, se procedió a verter la mezcla sobre 1M NaOH, enfriado mediante hielo, seguido de la extracción con tert.-butilmetil-éter. Se procedió a lavar las capas orgánicas con agua y salmuera, éstas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se evaporaron, para proporcionar un aceite de tonalidad de color amarilla (33 g) el cual se cromatografió sobre 250 g de  $\text{SiO}_2$ , con acetato de etilo, para proporcionar el 2-((1SR,2SR)-2-amino-2-(2-fluorofenil)ciclopropil)etanol (3,28 g, 16,8 mmol, 21,1% de rendimiento productivo) como un aceite de tonalidad de color amarilla. MS (ISP):  $m/z = 196,2 [(M+H)^+]$ .

#### Intermediario A2b: 2-((1SR,2SR)-2-Amino-2-(2-clorofenil)ciclopropil)etanol

30



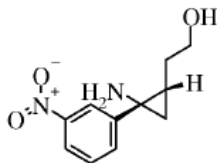
35

40

Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario A2a, a partir del 2-clorobenzonitrilo (22,0 g, 160 mmol) para proporcionar el 2-((1SR,2SR)-2-amino-2-(2-clorofenil)-ciclopropil)etanol (3,16 g, 11,9 mmol, 14,9 % de rendimiento productivo) como un aceite de una tonalidad de color amarillo (aproximadamente un 80% de pureza). MS (ISP):  $m/z = 212,2 [(M+H)^+]$  and  $214,2 [(M+2H)^+]$ .

#### Intermediario A2c: (1SR,2SR)-2-(2-Hidroxietil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropilcarbamato de metilo

45



50

55

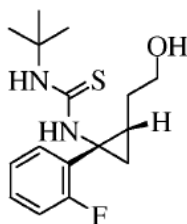
60

A una suspensión de (1SR,2SR)-2-(2-hidroxietil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropilcarbamato de de metilo (intermediario B11a) (1,84 g, 6,56 mmol, Eq: 1,00) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió hidróxido de litio (1,57 g, 65,6 mmol, Eq: 10), t la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durante un transcurso de tiempo de 24 horas. A la mezcla de reacción enfriada, se le añadió 25% HCl (pH = 1). Después de haber procedido a agitar, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a una temperatura de  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se procedió a añadir NaOH concentrado, hasta alcanzar un valor pH =10. La extracción con diclorometano, el secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el filtrado, y la evaporación del disolvente, bajo la acción del vacío, dejó un sólido de una tonalidad de color marrón claro. La cristalización con diclorometano / ciclohexano proporciona el 2-((1SR,2SR)-2-amino-2-(3-nitrofenil)ciclopropil)etanol (1,29 g, 5,8 mmol, 88,4 % de rendimiento productivo) como un sólido de una tonalidad de color marrón claro. MS (ISP):  $m/z = 223,2 [(M+H)^+]$ .

#### Intermediario A3a: 1-tert.-Butil-3-[(1SR,2SR)-1-(2-fluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-etil)-ciclopropil]-tiourea



5



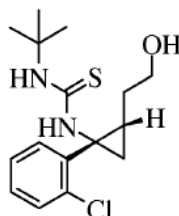
10

15

Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario A3c, a partir del 2-((1SR,2SR)-2-amino-2-(2-fluorofenil)ciclopropil)etanol (intermediario A2a) (2,65 g, 13,6 mmol) para proporcionar la 1-tert.-butil-3-((1SR,2SR)-1-(2-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-etil)ciclopropil)tiourea (2,05 g, 6,6 mmol, 48,7 % de rendimiento productivo) como un sólido de una tonalidad de color marrón claro. MS (ISP):  $m/z = 311,2 [(M+H)^+]$ .

**Intermediario A3b: 1-tert.-Butil-3-[(1SR,2SR)-1-(2-cloro-fenil)-2-(2-hidroxi-etil)-ciclopropil]-tiourea**

20



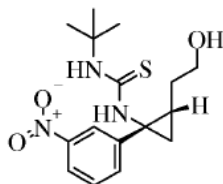
25

30

Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario A3c, a partir del 2-((1SR,2SR)-2-amino-2-(2-clorofenil)ciclopropil)etanol (intermediario A2b) (3,15 g, 11,9 mmol) para proporcionar la 1-tert.-butil-3-((1SR,2SR)-1-(2-clorofenil)-2-(2-hidroxi-etil)ciclopropil)tiourea (1,87 g, 5,72 mmol, 48,1 % de rendimiento productivo) como una goma de tonalidad de color amarillo. MS (ISP):  $m/z = 327,2 [(M+H)^+]$  y  $329,1 [(M+2H)^+]$ .

**Intermediario A3c: 1-tert.-Butil-3-((1SR,2SR)-2-(2-hidroxi-etil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropil)tiourea**

35



40

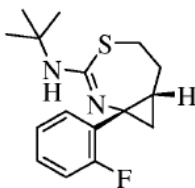
45

50

A una solución de 2-((1SR,2SR)-2-amino-2-(3-nitrofenil)ciclopropil)etanol (intermediario A2c) (1,44 g, 6,48 mmol, Eq: 1,00) acetonitrilo seco (30 ml) se le añadió, a una temperatura de 23 °C, isotiocianato de tert.-butilo (1,12 g, 1,23 ml, 9,72 mmol, Eq: 1,5) y la mezcla, se agitó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 36 horas. A continuación, ésta se evaporó hasta secado, y se sometió a cromatografía. El residuo, se cromatografió sobre 50 g de SiO<sub>2</sub> con un porcentaje del 0 – 50 % de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar la 1-tert.-butil-3-((1SR,2SR)-2-(2-hidroxi-etil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropil)tiourea (1,47 g, 4,36 mmol, 67,2 % de rendimiento productivo) como un sólido de una tonalidad de color marrón claro. MS (ISP):  $m/z = 338,4 [(M+H)^+]$ .

**Intermediario A4a: (1SR,7SR)-N-tert.-butil-1-(2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina**

55

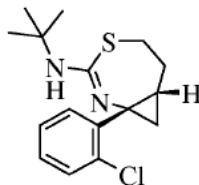


60

Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario A4c, a partir de la 1-tert.-butil-3-((1SR,2SR)-1-(2-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-etil)ciclopropil)tiourea (intermediario A3a) (2 g, 6,44 mmol), para proporcionar la (1SR,7SR)-N-tert.-butil-1-(2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (1,90 g,

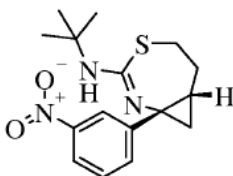
6,5 mmol, 101 % de rendimiento productivo; 90% pureza) como un aceite de tonalidad de color marrón claro. MS (ISP):  $m/z = 293,1 [(M+H)^+]$ .

**Intermediario A4b: (1SR,7SR)-N-tert.-butil-1-(2-clorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina**



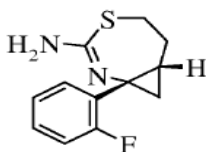
Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario A4c, partir de la 1-tert.-butil-3-((1SR,2SR)-1-(2-clorofenil)-2-(2-hidroxiethyl)ciclopropil)tiourea (intermediario A3b) (1,87 g, 5,72 mmol) para proporcionar la (1SR,7SR)-N-tertbutil-1-(2-clorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (1,75 g, 5,1 mmol, 89,1 % de rendimiento productivo; 90% pureza), como un semisólido de tonalidad de color marrón claro. MS (ISP):  $m/z = 309,2 [(M+H)^+]$  y  $311,1 [(M+2+H)^+]$ .

**Intermediario A4c: (1SR,7SR)-N-tert.-Butil-1-(3-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina**



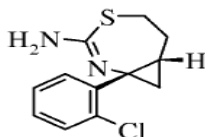
Se procedió a disolver la 1-tert.-Butil-3-((1SR,2SR)-2-(2-hidroxiethyl)-1-(3-nitrofenil)ciclopropil)tiourea (intermediario A3c) (1,47 g, 4,36 mmol, Eq: 1,00) en diclorometano (50 ml) y, a continuación, se añadieron, a una temperatura de 0 °C, trifenilfosfina (2,06 g, 7,84 mmol, Eq: 1,8) y tetrabromuro de carbono (2,6 g, 7,84 mmol, Eq: 1,8). Subsiguientemente, la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, a la mezcla de reacción, se le añadieron 60 ml de una solución saturadas de NaHCO<sub>3</sub>, y se procedió a agitar durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Subsiguientemente, se procedió a añadir más diclorometano, agua y salmuera a la mezcla de reacción, y ésta se extrajo. A continuación, la capa orgánica, se separó y se lavó con salmuera y, después, ésta se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, dejó un aceite de tonalidad de color marrón claro, el cual se cromatografió sobre 50 g SiO<sub>2</sub> con un porcentaje del 0 - 50% de acetato de etilo, en heptano, para proporcionar la (1SR,7SR)-N-tert.-butil-1-(3-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (995 mg, 3,12 mmol, 71,5 % de rendimiento productivo) como un aceite de tonalidad de color amarillo claro. MS (ISP):  $m/z = 320,1 [(M+H)^+]$ .

**Intermediario A5a: (1SR,7SR)-1-(2-Fluoro-fenil)-4-tia-2-aza-bicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilamina**



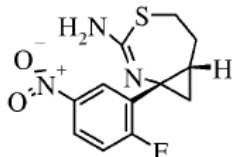
Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario A6c, a partir de la (1SR,7SR)-N-tert.-butil-1-(2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (intermediario A4a) (1,9 g, 6,5 mmol), para proporcionar la (1SR,7SR)-1-(2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (1,22 g, 5,16 mmol, 79,5 % de rendimiento productivo) como un sólido de una tonalidad de color marrón claro. MS (ISP):  $m/z = 237,2 [(M+H)^+]$ .

**Intermediario A5b: (1SR,7SR)-1-(2-Cloro-fenil)-4-tia-2-aza-bicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilamina**



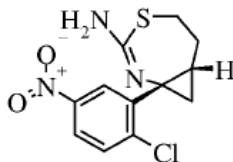
Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario A6c, a partir de la (1SR,7SR)-N-tert.-butil-1-(2-clorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (intermediario A4b) (1,75 g, 5,1 mmol), para proporcionar la (1SR,7SR)-1-(2-clorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (843 mg, 3,34 mmol, 65,4 % de rendimiento productivo) como un aceite de tonalidad de color amarillo claro. MS (ISP):  $m/z = 253,1 [(M+H)^+]$  and  $255,2 [(M+2+H)^+]$ .

**Intermediario A6a: (1SR,7SR)-1-(2-Fluoro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina**



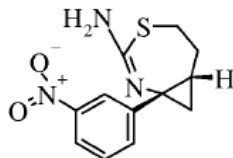
Se procedió a disolver la (1SR,7SR)-1-(2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (intermediario A5a) (1,22 g, 5,16 mmol, Eq: 1,00), en ácido sulfúrico concentrado (20,3 g, 11,0 ml, 207 mmol, Eq: 40), y continuación, se añadió mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 0 °C, ácido nítrico humectante, (488 mg, 321 ml, 7,74 mmol, Eq: 1,5), con la ayuda de una pipeta de Eppendorf. A continuación, se procedió a agitar la solución, de una tonalidad de color marrón claro, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla de reacción, se vertió sobre hielo, y se basificó con NaOH concentrado (pH = 10), seguido de la extracción con diclorometano. A continuación, se procedió a separar la capa orgánica, ésta se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó hasta secado, para proporcionar la (1SR,7SR)-1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (995 mg, 3,54 mmol, 68,5 % de rendimiento productivo). como un tonalidad de color amarillo claro. El producto crudo, se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. MS (ISP):  $m/z = 237,2 [(M+H)^+]$ .

**Intermediario A6b: (1SR,7SR)-1-(2-Cloro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina**

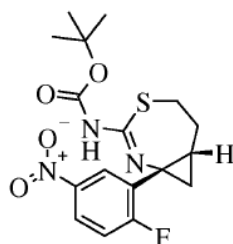


Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario A6a, a partir de la (1SR,7SR)-1-(2-clorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (intermediario A5b) (650 mg, 2,57 mmol) para proporcionar la (1SR,7SR)-1-(2-cloro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (715 mg, 2,02 mmol, 78,4 % de rendimiento productivo) como un sólido de una tonalidad de color marrón claro. MS (ISP):  $m/z = 298,0 [(M+H)^+]$  y  $300,0 [(M+2+H)^+]$ .

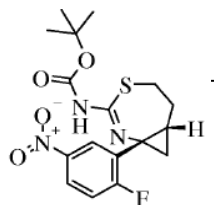
**Intermediario A6c: (1SR,7SR)-1-(3-Nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina**



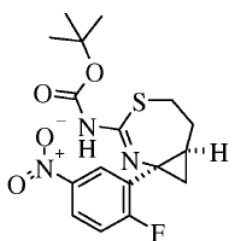
A una solución de (1SR,7SR)-N-tert.-butil-1-(3-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (intermediario A4c) (990 mg, 3,1 mmol, Eq: 1,00) en ácido trifluoroacético (25,4 g, 17,2 ml, 223 mmol, Eq: 72) se le añadió ácido metanosulfónico (2,98 g, 2,01 ml, 31,0 mmol, Eq: 10) y la mezcla, se agitó, a una temperatura de 23 °C, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. La solución, de una tonalidad de color marrón claro, se vertió, de una forma cuidadosa, en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con acetato de etilo, se procedió a lavar la capa orgánica, con salmuera, y ésta se secó, sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, dejó un aceite de tonalidad de color marrón claro (910 mg, aproximadamente 90% pureza; 100%). El producto crudo, o bien se cromatografió sobre gel de sílice recubierto con amina, mediante la utilización de n-heptano y acetato de etilo, ó bien, éste se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. MS (ISP):  $m/z = 264,1 [(M+H)^+]$ .

**Intermediario rac-A7a: (1SR,7SR)-1-(2-Fluoro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**

Se procedió a disolver la (1SR,7SR)-1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (intermediario A6a) (990 mg, 3,52 mmol, Eq: 1,00), en THF (50 ml) y trietilamina (926 mg, 1,28 ml, 9,15 mmol, Eq: 2,6) y a continuación, se añadió dicarbonato de di-tert.-butilo (Boc2O) (1,31 g, 5,98 mmol, Eq: 1,7). Subsiguientemente, se procedió a agitar la solución, de una tonalidad de color amarilla, a una temperatura de 23 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución en reacción, agua y acetato de etilo, y la capa orgánica, se separó. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó, para proporcionar un aceite de tonalidad de color amarillo (2,5 g; 186%), la cual se cromatografió sobre 20 g de SiO<sub>2</sub> con un porcentaje del 0 - 50% acetato de etilo, en heptano, para proporcionar el (1SR,7SR)-1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (710 mg, 1,86 mmol, 52,9 % de rendimiento productivo) como una espuma de tonalidad de color amarillo claro. MS (ISP): m/z = 382,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

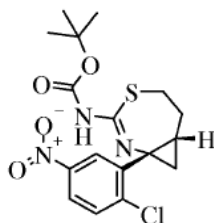
**Intermediario (-)-A7a: (1S,7S)-1-(2-Fluoro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**

La separación quiral del (1SR,7SR)-1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A7a) en una columna del tipo "Chiralpak AD column" con n-heptano / isopropanol 90 : 10, como eluyente (caudal de flujo: 35 ml / minuto, a una presión de 20 bar; detección UV: 220 nm), proporcionó el anantiómero de elución más lenta, consistente en el (1S,7S)-1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo, como una espuma de una tonalidad de color blanco, la cual mostraba una rotación óptica negativa (-)(100% ee). Rotación óptica: -377,9°; 589 nm, c = 0,322; CHCl<sub>3</sub>; 20 °C.

**Intermediario (+)-A7a: (1R,7R)-1-(2-Fluoro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**

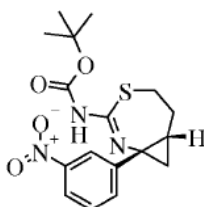
La separación quiral del (1SR,7SR)-1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A7a) en una columna del tipo "Chiralpak AD column" con n-heptano / isopropanol 90 : 10, como eluyente (caudal de flujo: 35 ml / minuto, a una presión de 20 bar; detección UV: 220 nm), proporcionó el anantiómero de elución más lenta, consistente en el (1R,7R)-1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo como una espuma de tonalidad de color blanco, la cual mostraba una rotación óptica positiva (+) (100% ee). Rotación óptica: +376,1°; 589 nm, c = 0,183; CHCl<sub>3</sub>; 20 °C.

**Intermediario rac-A7b: (1SR,7SR)-1-(2-Cloro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**



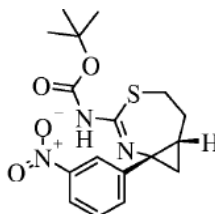
Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario rac-A7a, a partir de la (1SR,7SR)-1-(2-cloro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (intermediario A6b) (712 mg, 2,01 mmol, Eq: 1,00), para proporcionar el (1SR,7SR)-1-(2-cloro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (605 mg, 1,52 mmol, 75,7 % de rendimiento productivo) como una espuma de tonalidad de color amarillo claro. MS (ISP):  $m/z = 398,0 [(M+H)^+]$  y  $400,1 [(M+2+H)^+]$ .

**Intermediario rac-A7c: (1SR,7SR)-1-(3-Nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**



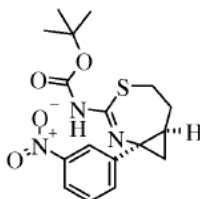
Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario rac-A7a, a partir de la (1SR,7SR)-1-(3-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-amina (intermediario A6c) (910 mg, 3,11 mmol, Eq: 1,00), para proporcionar el (1SR,7SR)-1-(3-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (755 mg, 2,08 mmol, 66,8 % de rendimiento productivo), como una espuma de tonalidad de color amarillo. MS (ISP):  $m/z = 308,1 [(M+H)^+]$ .

**Intermediario (-)-A7c: (1S,7S)-1-(3-Nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**

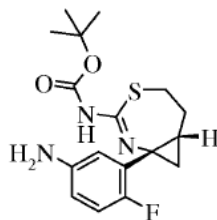


La separación quiral del (1SR,7SR)-1-(3-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A7c) en una columna del tipo "Chiralpak AD column" con n-heptano / isopropanol 85 : 15, como eluyente (caudal de flujo: 35 ml / minuto, a una presión de 20 bar; detección UV: 220 nm), proporcionó el anantiómero de elución más lenta, consistente en el (1S,7S)-1-(3-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo como una espuma de tonalidad de color blanca la cual mostraba una rotación óptica negativa (-) (89,2% ee).

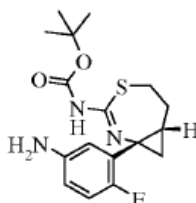
**Intermediario (+)-A7c: (1R,7R)-1-(3-Nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**



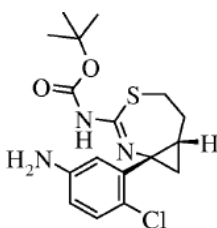
La separación quiral del (1SR,7SR)-1-(3-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A7c) en una columna del tipo "Chiralpak AD column" con n-heptano / isopropanol 85 : 15, como eluyente (caudal de flujo: 35 ml / minuto, a una presión de 20 bar; detección UV: 220 nm), proporcionó el anantiómero de elución más lenta, consistente en el (1R,7R)-1-(3-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo, como una espuma de tonalidad de color blanca, la cual mostraba una rotación óptica negativa (+) (100% ee).

**Intermediario rac-A8a: (1SR,7SR)-1-(5-Amino-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**

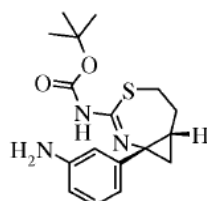
Se procedió a disolver el (1SR,7SR)-1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A7a) (68 mg; 0,18 mmol), en 20 ml de metanol, bajo atmósfera de argón, y se añadió de paladio sobre carbono al 10% (Pd / C)(28 mg, 15 mol%). La atmósfera de la reacción, se reemplazó con hidrógeno, seguido de un proceso de agitación, a una temperatura de 23 °C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Se procedió a añadir más Pd / C al 10% (67 mg), se continuó con el régimen de agitación, se continuó con el régimen de agitación, bajo atmósfera de hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. La mezcla de reacción, se filtró y se evaporó, para proporcionar el (1SR,7SR)-1-(5-amino-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (53 mg; 85%) como una espuma de tonalidad de color gris, la cual se utilizó, en la siguiente etapa, sin ningún tipo de purificación adicional. MS (ISP):  $m/z = 352,3 [(M+H)^+]$ .

**Intermediario (-)-48a: (1S,7S)-1-(5-Amino-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**

Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario rac-A8a, a partir del (1S,7S)-1-(5-amino-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario (-)-A7a) (210 mg, 0,55 mmol), para proporcionar el (1S,7S)-1-(5-amino-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (174 mg, 90%) como una espuma, de una tonalidad de color gris. MS (ISP):  $m/z = 352,3 [(M+H)^+]$ .

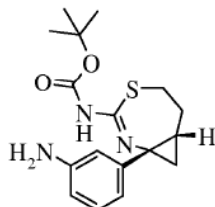
**Intermediario rac-A8b: (1SR,7SR)-1-(5-Amino-2-clorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**

Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario rac-A8a, a partir del (1SR,7SR)-1-(2-cloro-5-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A7b) (72 mg, 181 mmol). para proporcionar el (1SR,7SR)-1-(5-amino-2-clorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (56 mg, 152 mmol, 84,1 % de rendimiento productivo), como una espuma de tonalidad de color gris. MS (ISP):  $m/z = 268,1 [(M-Boc+H)^+]$  y  $270,2 [(M-Boc+2+H)^+]$ .

**Intermediario rac-A8c: (1SR,7SR)-1-(3-Aminofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**

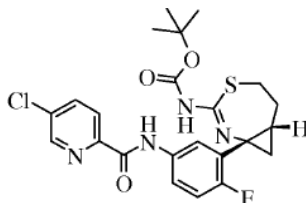
Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario rac-A8a, a partir del (1S,7SR)-1-(3-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A7c) (255 mg, 702  $\mu\text{mol}$ ), para proporcionar el (1S,7SR)-1-(3-aminofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (204 mg, 612  $\mu\text{mol}$ , 87,2 % de rendimiento productivo), como una espuma de tonalidad de color gris. MS (ISP):  $m/z = 334,2 [(M+H)^+]$ .

**Intermediario (-)-A8c: de (1S,7S)-1-(3-Aminofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**



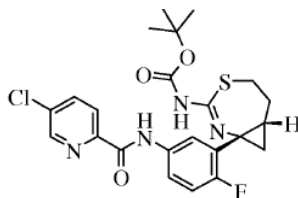
Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario rac-A8a, a partir del (1S,7S)-1-(3-nitrofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario (-)-A7c) (320 mg, 0,88  $\mu\text{mol}$ ), para proporcionar el (1S,7S)-1-(3-aminofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (280 mg, 0,84  $\mu\text{mol}$ , 95,4 % de rendimiento productivo) como una espuma de tonalidad de color gris. MS (ISP):  $m/z = 334,3 [(M+H)^+]$ .

**Intermediario rac-A9a: (1S,7SR)-1-(5-(5-Cloropicolinamido)-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**

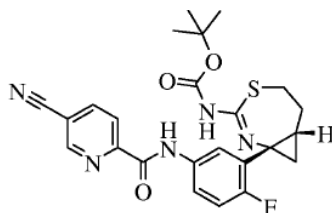


Se procedió a disolver el ácido 5-cloro-2-piridincarboxílico, comercialmente disponible en el mercado (30 mg, 0,19  $\mu\text{mol}$ ), en diclorometano (3 ml) y DMF (1 ml), y a continuación, se añadió diisopropiletilamina (85 ml, 0,50  $\mu\text{mol}$ ) y hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU) (87 mg, 0,23  $\mu\text{mol}$ ), a una temperatura de 23 °C. Después de dejarse la mezcla en solución, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, en régimen de agitación, se procedió a añadir, a ésta, el (1S,7SR)-1-(5-amino-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A8a) (53 mg, 0,15  $\mu\text{mol}$ ). A continuación, la solución, de una tonalidad de color marrón, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 20 horas, a una temperatura de 23 °C. La Subsiguientemente, la mezcla de reacción, de una tonalidad de color gris, se vertió sobre una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , enfriada mediante hielo, y se extrajo, dos veces, con diclorometano. Las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y éstas se filtraron, y se evaporaron, para proporcionar un aceite de una tonalidad de color marrón claro, el cual se cromatógrafió sobre 5 g de gel de sílice con ciclohexano / acetato de etilo, 1 : 1, para proporcionar el (1S,7SR)-1-(5-(5-cloropicolinamido)-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (29 mg; 31%), como un aceite de tonalidad de color amarillo claro. MS (ISP):  $m/z = 491,1 [(M+H)^+]$  y  $493,2 [(M+2+H)^+]$ .

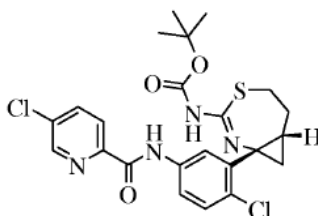
**Intermediario (-)-A9a: (1S,7S)-1-(5-(5-Cloropicolinamido)-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**



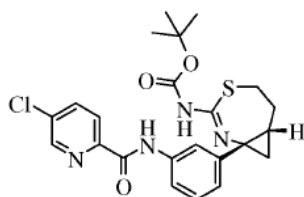
Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario rac-A9a, a partir del (1S,7S)-1-(5-amino-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario (-)-A8a) (85 mg, 0,24  $\mu\text{mol}$ ) y del ácido 5-cloro-2-piridincarboxílico, para proporcionar el (1S,7S)-1-(5-(5-cloropicolinamido)-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (70 mg, 50 % de rendimiento productivo), como un aceite de tonalidad de color amarillo claro. MS (ISP):  $m/z = 391,0 [(M-\text{Boc}+H)^+]$  y  $393,1 [(M-\text{Boc}+2+H)^+]$ .

**Intermediario (-)-A9b: (1S,7S)-1-(5-(5-Cianopicolinamido)-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**

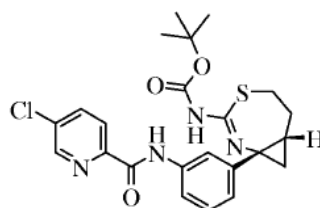
Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario rac-A9a, a partir del (1S,7S)-1-(5-amino-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario (-)-A8a) (86,7 mg, 247 mmol), y del ácido 5-cianopicolínico, comercialmente disponible en el mercado, para proporcionar el (1S,7S)-1-(5-(5-cianopicolinamido)-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (65 mg, 135 mmol, 46,5 % de rendimiento productivo), como un aceite de tonalidad de color amarillo. MS (ISP):  $m/z = 482,1 [(M+H)^+]$ .

**Intermediario rac-A9c: (1SR,7SR)-1-(2-Cloro-5-(5-cloropicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**

Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario rac-A9a, partir del (1SR,7SR)-1-(5-amino-2-clorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A8b) (56 mg, 152 mmol) y del ácido 5-cloro-2-piridincarboxílico, para proporcionar el (1SR,7SR)-1-(2-cloro-5-(5-cloropicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (42 mg, 82,8 mmol, 54,4 % de rendimiento productivo), como un aceite de una tonalidad de color marrón claro. MS (ISP):  $m/z = 407,2 [(MBoc+H)^+]$ ,  $409,2 [(M-Boc+2+H)^+]$  y  $411,0 [(M-Boc+4+H)^+]$ .

**Intermediario rac-A9d: (1SR,7SR)-1-(3-(5-Cloropicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**

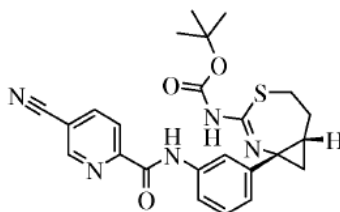
Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario rac-A9a, a partir del tert.-butil (1SR,7SR)-1-(3-aminofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A8c) (100 mg, 300 mmol) y del ácido 5-cloro-2-piridincarboxílico, para proporcionar el (1SR,7SR)-1-(3-(5-cloropicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (134 mg, 283 mmol, 94,5 % de rendimiento productivo), como un aceite de tonalidad de color marrón. MS (ISP):  $m/z = 373,0 [(M-Boc+H)^+]$  y  $375,0 [(M-Boc+2+H)^+]$ .

**Intermediario (-)-A9d: (1S,7S)-1-(3-(5-Cloropicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**



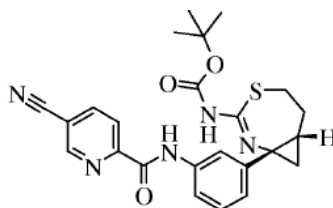
Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario rac-A9a, a partir del (1S,7S)-1-(3-aminofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butil tert.-butilo (intermediario (-)-A8c) (125 mg, 375 mmol) y del ácido 5-cloro-2-piridincarboxílico, para proporcionar el (1S,7S)-1-(3-(5-cloropicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (118 mg, 249 mmol, 66,6 % de rendimiento productivo) como una goma de una tonalidad de color marrón claro. MS (ISP):  $m/z = 473,1 [(M+H)^+]$  y  $475,1 [(M+2+H)^+]$ .

**Intermediario rac-A9e: (1SR,7SR)-1-(3-(5-Cianopicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**



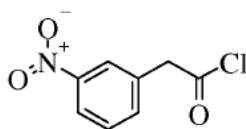
Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario rac-A9a, partir del (1SR,7SR)-1-(3-aminofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butil tert.-butilo (intermediario rac-A8c) (100 mg, 300 mmol) y del ácido 5-cianopicolínico, para proporcionar el (1SR,7SR)-1-(3-(5-cianopicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (105 mg, 227 mmol, 75,5 % de rendimiento productivo), como una goma de una tonalidad de color amarillo. MS (ISP):  $m/z = 364,1 [(M-Boc+H)^+]$ .

**Intermediario (-)-A9e: (1S,7S)-1-(3-(5-Cianopicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo**



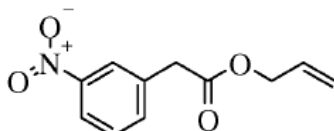
Este producto intermediario, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el intermediario rac-A9a, a partir del (1S,7S)-1-(3-aminofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butil tert.-butilo (intermediario (-)-A8c) (125 mg, 375 mmol), y del ácido 5-cianopicolínico, para proporcionar el (1S,7S)-1-(3-(5-cianopicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (136 mg, 293 mmol, 78,3 % de rendimiento productivo), como una goma de una tonalidad de color marrón. MS (ISP):  $m/z = 464,2 [(M+H)^+]$ .

**Intermediario B2a: Cloruro de 2-(3-nitrofenil)acetilo**



Se procedió a agitar una mezcla de ácido 2-(3-nitrofenil)acético, comercialmente disponible en el mercado [CAS no. 1877 - 73 - 2](25,8 g, 142 mmol, Eq: 1,00) y de cloruro de tionilo (25,4 g, 15,5 ml, 214 mmol, Eq: 1,5) en tolueno (141 ml) y DMF (208 mg, 221 ml, 2,85 mmol, Eq: 0,02), a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La solución caliente, se filtró a través de un filtro de Sartorius y, el filtrado, se evaporó y se secó en HV (alto vacío), para proporcionar el cloruro de 2-(3-nitrofenil)acetilo (28,12 g, 141 mmol, 98,9 % de rendimiento productivo), como un sólido de tonalidad de color amarillo claro, el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional.

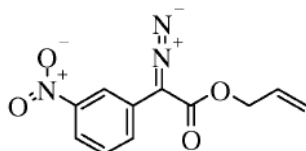
**Intermediario B3a: 2-(3-Nitrofenil)acetato de alilo**



Se procedió a añadir, a una solución de alcohol alílico (48,3 g, 56,5 ml, 831 mmol, Eq: 10) y trietilamina (12,6 g, 17,4 ml, 125 mmol, Eq: 1,5) a una temperatura de 0 °C, cloruro de 2-(3-nitrofenil)acetilo (intermediario B2a) (16,59 g, 83,1 mmol, Eq: 1,00) y se procedió a agitar la mezcla, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 0 °C hasta los 23 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A

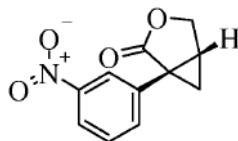
continuación, se procedió a verter la mezcla en agua, y ésta se extrajo con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, dejó un aceite de tonalidad de color marrón claro, el cual se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), sobre gel de sílice, con n-heptano / acetato de etilo, para proporcionar los compuestos del epígrafe, como un líquido de una tonalidad de color amarillo (14,89 g, 81%).

#### Intermediario B4a: 2-Diazo-2-(3-nitrofenil)acetato de alilo



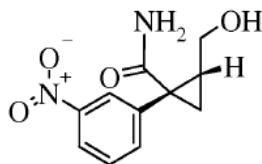
A una solución de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (10,6 g, 10,5 ml, 69,6 mmol, Eq: 1,04) in THF (59,0 ml), a una temperatura de 5 °C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de 2-(3-nitrofenil)acetato de alilo (intermediario B3a) (14,8 g, 66,9 mmol, Eq: 1,00) y 4-acetamidobencenosulfonilazida (16,6 g, 68,9 mmol, Eq: 1,03) en THF (118 ml), en un transcurso de tiempo de 40 minutos y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 23 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, de una forma protegida contra la luz. A continuación, la mezcla en reacción, se interrumpió, extinguiéndola mediante una solución saturada NH<sub>4</sub>Cl, ésta se diluyó con acetato de etilo, separándose las fases y, la capa orgánica, se lavó con salmuera y ésta se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, dejó un semisólido de una tonalidad de color naranja, y éste se diluyó con éter dietílico, se separó el sólido mediante filtrado, se lavó con éter dietílico y, el filtrado, se concentró bajo la acción del vacío, para proporcionar un semisólido de una tonalidad de color naranja. El material crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)(gel de sílice, 300 g, 25% a 30% de EtOAc en heptano), para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un semisólido de una tonalidad de color amarillo claro (15,62 g, 94%).

#### Intermediario B5a: (1SR,5RS)-1-(3-Nitrofenil)-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona



A una solución de dímero de octanoato de rodio(II), comercialmente disponible en el mercado (Rh<sub>2</sub>(C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>4</sub>) CAS-no. [73482-96-9] (440 mg, 565 mmol, Eq: 0,00941) en diclorometano (180 ml), a una temperatura de 50 °C, se le añadió una solución de 2-diazo-2-(3-nitrofenil)acetato de alilo (intermediario B4a) (14,85 g, 60,1 mmol, Eq: 1,00) en diclorometano (38 ml), vía una bomba de jeringa, en un transcurso de tiempo de 18 horas. Se continuó con el reflujo, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, el disolvente se evaporó y, el material crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (gel de sílice, 70 g, de un 0% a un 100% de EtOAc en heptano), para proporcionar la (1SR,5RS)-1-(3-nitrofenil)-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona (12 g, 54,7 mmol, 91,1 % de rendimiento productivo), como un sólido de una tonalidad de color marrón claro. [compárese con Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 299 para una versión enantioselectiva de esta reacción]. MS (ISP): m/z = 237,1 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

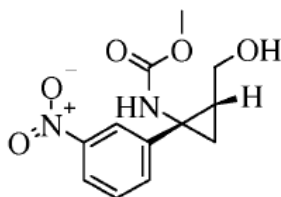
#### Intermediario B6a: (1SR,2RS)-2-(Hidroximetil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropanocarboxamida



Se procedió a agitar una mezcla de (1SR,5RS)-1-(3-nitrofenil)-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona (intermediario B5a) (11,47 g, 52,3 mmol, Eq: 1,00) en amoníaco (7 M en MeOH) (140 ml, 980 mmol, Eq: 18,7), en 10 tubos sellados, a una temperatura de 60 °C, durante un transcurso de tiempo de 3,5 días, pero todavía no se encontraba completada la conversión (aproximadamente un 75 % de conversión). Todos los volátiles se evaporaron, la mezcla, se aplicó, a modo de recubrimiento, sobre gel de sílice y el material crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (gel de sílice, 200 g, 70% a un 100% de EtOAc en heptano a EtOH / THF 3 : 1 -> 2 : 1), para proporcionar la (1SR,5RS)-1-(3-nitrofenil)-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona recuperada (1,957 g, 16%, la cual se convirtió, bajo las mismas condiciones, en el producto) y (1SR,2RS)-2-(hidroximetil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropanocarboxamida (10,61 g, 44,9 mmol, 85,8 % de rendimiento productivo), como un sólido de una tonalidad de color marrón claro. MS (ISN): m/z = 235,1 [(M-H)].

#### Intermediario B7a: (1SR,2RS)-2-(Hidroximetil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropilcarbamato de metilo

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

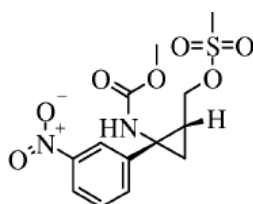
Preparación del reactivo oxidante: Se procedió a disolver KOH (85%, 24,75 g, 375 mmol) en H<sub>2</sub>O (150 ml), se enfrió a una temperatura de -5 °C, se añadió N-bromosuccinimida (26,7 g, 150 mmol), y se procedió a agitar, a una temperatura de -5 °C, hasta que se hubieron disueltos todos los sólidos. La solución resultante, de una tonalidad de color amarillo claro, se envejeció, dejándola en reposo, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los -3 °C hasta los -5 °C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas y, a continuación, ésta se almacenó en el congelador, y se descongeló, en el frigorífico, dando como resultado una solución del reactivo oxidante, de una tonalidad de color amarillo claro (aproximadamente 1 M). A continuación, a una suspensión de (1SR,2RS)-2-(hidroximetil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropanecarboxamida (intermediario B6a) (10,61 g, 44,9 mmol, Eq: 1,00) en tetrahidrofurano (265 ml) y metanol (186 ml), a una temperatura de 0 °C, se le añadió una solución del reactivo anteriormente preparado, arriba (aproximadamente 1 M, 17 ml), y la mezcla, se agitó, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 0 °C hasta los 23 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró, bajo la acción del vacío, ésta se acidificó con k.o. concentrado, a un valor P.D. = 1, se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó la capa orgánica combinada con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, dejó un aceite de una tonalidad de color marrón (12,82 g). El material crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (gel de sílice, 300 g, 35% a 100% de EtOAc en heptano), para proporcionar el compuesto del epígrafe, consistente en el (1SR,2RS)-2-(hidroximetil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropilcarbamato de metilo (4,5 g, 16,9 mmol, 37,6 % de rendimiento productivo), como un aceite de una tonalidad de color amarillo claro. MS (ISP): m/z = 267,2 [(M+H)<sup>+</sup>]. Así mismo, también, (1SR,6RS)-1-(3-nitrofenil)-4-oxa-2-azabicyclo[4,1,0]heptan-3-ona (3,55 g, 15,2 mmol, 33,8 % de rendimiento productivo), aislada, como un aceite de tonalidad de color amarillo claro, la cual se convirtió en el carbamato del epígrafe (3,52 g, 94,5% de rendimiento productivo), mediante la siguiente secuencia:

Etapa a) Se procedió a agitar una mezcla de (1SR,6RS)-1-(3-nitrofenil)-4-oxa-2-azabicyclo[4,1,0]heptan-3-ona (3,55 g, 15,2 mmol, Eq: 1,00) e hidróxido de litio monohidratado (6,36 g, 152 mmol, Eq: 10) en agua (40 ml) y etanol (8 ml), a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 1,75 horas. A continuación, se enfrió a una temperatura de 23 °C, se precipitó de una forma extensa (sal del ácido carbámico), se acidificó con HCl concentrado, a un valor pH < 1 (evolución del CO<sub>2</sub>!), se agitó a una temperatura de 23 °C, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, se alcalinizó con una solución 10 M de NaOH, se extrajo tres veces con diclorometano, y se secó la capa orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, dejó el ((1RS,2SR)-2-amino-2-(3-nitrofenil)ciclopropil)metanol (3,085 g, 14,8 mmol, 97,8 % de rendimiento productivo), como un aceite de una tonalidad de color marrón.

Etapa b) A una solución de ((1RS,2SR)-2-amino-2-(3-nitrofenil)ciclopropil)metanol (2,85 g, 13,7 mmol, Eq: 1,00) en diclorometano (27,4 ml), se le añadió, a una temperatura de 5 °C, diisopropiletilamina (2,65 g, 3,59 ml, 20,5 mmol, Eq: 1,5) y cloroformiato de metilo (1,42 g, 1,17 ml, 15,1 mmol, Eq: 1,1), mediante procedimiento de goteo, vía una jeringa. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla de reacción, se extrajo con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y diclorometano. La capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, y las capas acuosas, se extrajeron con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se evaporaron, para proporcionar un aceite de una tonalidad de color marrón, la cual, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice, con 0 – 100 % EtOAc en heptano, para proporcionar el compuesto del epígrafe, consistente en el (1SR,2RS)-2-(hidroximetil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropilcarbamato de metilo (3,52 g, 13,2 mmol, 96,6 % de rendimiento productivo), como un aceite de una tonalidad de color marrón claro.

#### Intermediario B8a: Metanosulfonato de ((1RS,2SR)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(3-nitrofenil)ciclopropil)metilo

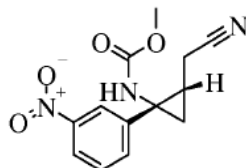
55



60

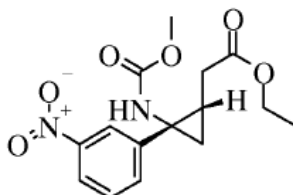
A una solución de (1SR,2RS)-2-(hidroximetil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropilcarbamato de metilo (intermediario B7a) (3,5 g, 13,1 mmol, Eq: 1,00) en diclorometano (20 ml), a una temperatura de 0 °C se le añadió trietilamina (2,66 g, 3,66 ml, 26,3 mmol, Eq: 2,00), seguido de la adición, mediante procedimiento de goteo, de cloruro de metanosulfonilo (2,26 g, 1,54 ml, 19,7 mmol, Eq: 1,50), y la mezcla, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla, se vertió en una solución 1 M de HCl, enfriada en hielo, se extrajo con tert.-butilmetil-éter, se lavó la capa orgánica con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, dejó un aceite de una tonalidad de color amarillo. MS (ISP): m/z = 362,1 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

**Intermediario B9a: (1SR,2SR)-2-(Cianometil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropilcarbamato de metilo**



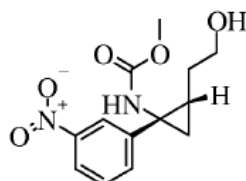
Se procedió a agitar una mezcla de metanosulfonato de ((1RS,2SR)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(3-nitrofenil)ciclopropil)metilo (intermediario B8a) (4,53 g, 13,2 mmol, Eq: 1,00), cianuro potásico (1,11 g, 17,1 mmol, Eq: 1,3) y yoduro de tetrabutilamonio (486 mg, 1,32 mmol, Eq: 0,1) en DMSO (13 ml), a una temperatura de 23 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla, se lavó se vertió hielo - agua, se extrajo con EtOAc, se lavó la capa orgánica, con salmuera, se reextrajo la capa acuosa combinada con EtOAc, y se secó la capa orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío dejó un aceite de una tonalidad de color marrón oscuro (8370-1/1; HPLC 1,775 minutos, 60 %, 2,070 minutos 27 %, 2,262 minutos 13%). El material crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)(gel de sílice, 50 g, 0% a 60% EtOAc en heptano), para proporcionar el (1SR,2SR)-2-(cianometil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropilcarbamato de metilo (2,318 g, 8,42 mmol, 64,0 % de rendimiento productivo), como una goma de tonalidad de color amarillo. MS (ISP): m/z = 276,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

**Intermediario B10a: 2-((1SR,2SR)-2-(Metoxicarbonilamino)-2-(3-nitrofenil)ciclopropil)acetato de etilo**



A una solución de (1SR,2SR)-2-(cianometil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropilcarbamato de metilo (intermediario B9a)(2,1 g, 7,63 mmol, Eq: 1,00) en etanol (40 ml), se le añadió, mediante procedimiento de goteo, cloruro de tionilo (13,6 g, 8,35 ml, 114 mmol, Eq: 15) y la solución resultante, de una tonalidad de color marrón claro, se agitó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A continuación, la solución, se vertió, de una forma cuidadosa, sobre una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con diclorometano, se lavó la capa orgánica con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, dejó el 2-((1SR,2SR)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(3-nitrofenil)ciclopropil)acetato de etilo (2,54 g, 7,49 mmol, 98,1 % de rendimiento productivo) como un aceite de una tonalidad de color marrón claro. MS (ISP): m/z = 323,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

**Intermediario B11a: (1SR,2SR)-2-(2-Hidroxietil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropilcarbamato de metilo**

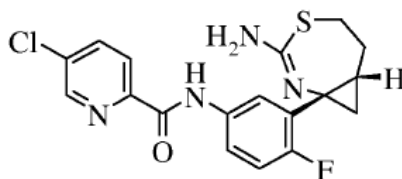


Se procedió a disolver el 2-((1SR,2SR)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(3-nitrofenil)ciclopropil)acetato de etilo (intermediario B10a)(2,45 g, 7,6 mmol, Eq: 1,00), en tetrahidrofurano (80 ml) y se añadió borohidruro de litio (2 M en THF; 8,36 ml, 16,7 mmol, Eq: 2,2), mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 5 °C. La solución, de aspecto turbio, se agitó, a una temperatura de 23 °C, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. La mezcla de reacción, se

vertió sobre hielo – agua, se procedió a añadir, lentamente, una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml) se le añadió, y la mezcla, se agitó, de una forma vigorosa, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos (finalizó la evolución de gas). A continuación, la mezcla, se extrajo con EtOAc, se secó la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el filtrado, y la evaporación del disolvente, proporcionó un aceite de una tonalidad de color amarillo (2,5 g; 117%). La cristalización con diclorometano / ciclohexano, proporciona el (1SR,2SR)-2-(2-hidroxi-etil)-1-(3-nitrofenil)ciclopropilcarbamato de metilo (1,84 g, 6,56 mmol, 86,4 % de rendimiento productivo) como un sólido de una tonalidad de color amarillo claro. MS (ISP):  $m/z = 281,1 [(M+H)^+]$ .

### Ejemplo 1

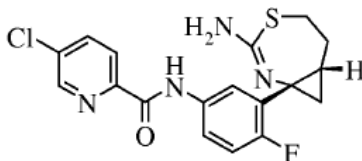
**[3-((1SR,7SR)-3-Amino-4-tia-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico**



Se procedió a disolver el (1SR,7SR)-1-(5-(5-cloropicolinamido)-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A9a) (29 mg; 0,06 mmol), en diclorometano (3 ml) y, a una temperatura de 23 °C, se le añadió el ácido trifluoroacético (TFA) (0,8 ml). La solución de una tonalidad de color amarillo resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 23 °C. La mezcla de reacción, se extrajo con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y diclorometano. La capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, y la capa acuosa, se reextrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se evaporaron, para proporcionar un aceite de una tonalidad de color amarillo claro, el cual se cromatografió sobre 10 g  $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ , con diclorometano + diclorometano / metanol 19 : 1, para proporcionar la [3-((1SR,7SR)-3-amino-4-tia-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico (13,34 mg; 58%), como un sólido de una tonalidad de color blanquecina. MS (ISP):  $m/z = 391,0 [(M+H)^+]$  y 393,1  $[(M+2+H)^+]$ .

### Ejemplo 2

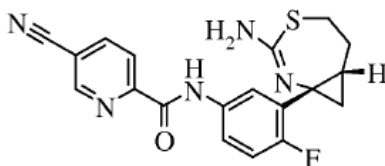
**[3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico ácido**



Este compuesto, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1, a partir del (1S,7S)-1-(5-(5-cloropicolinamido)-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario (-)-A9a) (60 mg, 0,12 mmol), para proporcionar el ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico [3-((1S,7S)-3-amino-4-tia-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-amida (33 mg, 59 % de rendimiento productivo) como un compuesto de una tonalidad de color blanquecina. MS (ISP):  $m/z = 391,0 [(M+H)^+]$  y 393,1  $[(M+2+H)^+]$ . Rotación óptica:  $-176,0^\circ$ ; 589 nm,  $c = 0,241$ ;  $\text{CHCl}_3$ ; 20 °C.

### Ejemplo 3

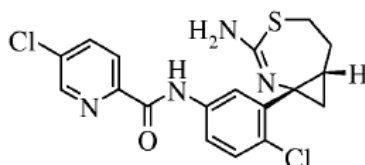
**[3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-aza-biciclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridin-2-carboxílico**



Este compuesto, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1, a partir del (1S,7S)-1-(5-(5-cianopicolinamido)-2-fluorofenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario (-)-A9b) (65 mg, 135 mmol) para proporcionar la N-(3-((1S,7S)-3-amino-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida (24 mg, 62,9 mmol, 46,6 % de rendimiento productivo) como un sólido de una tonalidad de color marrón claro. MS (ISP):  $m/z = 382,2 [(M+H)^+]$ .

#### Ejemplo 4

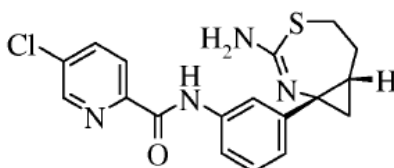
##### N-(3-((1S,7SR)-3-amino-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-clorofenil)-5-cloropicolinamida



Este compuesto, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1, a partir del (1SR,7SR)-1-(2-cloro-5-(5-cloropicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A9c) (42 mg, 82,8 mmol), para proporcionar la N-(3-((1SR,7SR)-3-amino-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)-4-clorofenil)-5-cloropicolinamida (9,29 mg, 22,8 mmol, 27,6 % de rendimiento productivo) como un sólido de tonalidad de color blanquecina. MS (ISP):  $m/z = 407,2 [(M+H)^+]$  y  $409,1 [(M+2+H)^+]$ .

#### Ejemplo 5

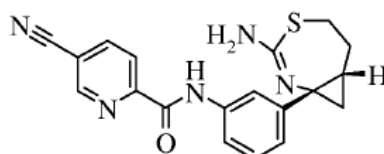
##### N-(3-((1SR,7SR)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cloropicolinamida



Este compuesto, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1, a partir del (1SR,7SR)-1-(3-(5-cloropicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A9d) (132 mg, 279 mmol) para proporcionar la N-(3-((1SR,7SR)-3-amino-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cloropicolinamida (49 mg, 131 mmol, 47,1 % de rendimiento productivo) como una espuma de una tonalidad de color blanquecina. MS (ISP):  $m/z = 373,0 [(M+H)^+]$  and  $375,0 [(M+2+H)^+]$ .

#### Ejemplo 6

##### N-(3-((1SR,7SR)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cianopicolinamida

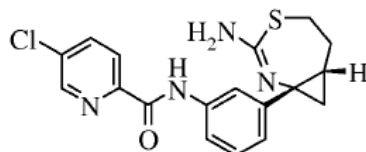


Este compuesto, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1, a partir del (1SR,7SR)-1-(3-(5-cianopicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario rac-A9e) (99 mg, 214 mmol) para proporcionar la N-(3-((1SR,7SR)-3-amino-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cianopicolinamida (51 mg, 140 mmol, 65,7 % de rendimiento productivo) como un sólido de una tonalidad de color blanca. MS (ISP):  $m/z = 364,1 [(M+H)^+]$ .

#### Ejemplo 7

##### N-(3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cloropicolinamida

5



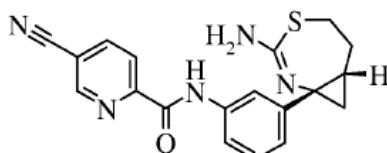
10 Este compuesto, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1, a partir del (1S,7S)-1-(3-(5-cloropicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario (-)-A9d) (115 mg, 243  $\mu$ mol) para proporcionar la N-(3-((1S,7S)-3-amino-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cloropicolinamida (48 mg, 129  $\mu$ mol, 52,9 % de rendimiento productivo) como una espuma de tonalidad de color blanca. MS (ISP):  $m/z = 373,0 [(M+H)^+]$  and  $375,1 [(M+2+H)^+]$ .

15

### Ejemplo 8

#### N-(3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cianopicolinamida

20



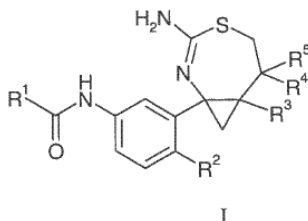
25

30 Este compuesto, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1, a partir del (1S,7S)-1-(3-(5-cianopicolinamido)fenil)-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-3-ilcarbamato de tert.-butilo (intermediario (-)-A9e) (136 mg, 293  $\mu$ mol) para proporcionar la N-(3-((1S,7S)-3-amino-4-tia-2-azabicyclo[5,1,0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cianopicolinamida (56 mg, 154  $\mu$ mol, 52,5 % de rendimiento productivo), como un sólido de una tonalidad de color blanquecina. MS (ISP):  $m/z = 364,1 [(M+H)^+]$ .

30

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I,



en donde,

R<sup>1</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

i) heteroarilo, y

ii) heteroarilo sustituido por 1 – 2 sustituyentes, individualmente seleccionados de entre ciano, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>1-6</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>2</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

i) hidrógeno, y

ii) halógeno,

R<sup>3</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

i) hidrógeno, y

ii) alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>4</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

i) hidrógeno,

ii) halógeno, y

iii) alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>5</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

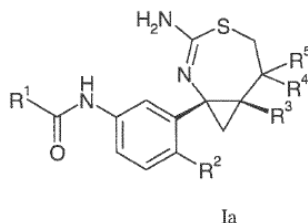
i) hidrógeno,

ii) halógeno, y

iii) alquilo C<sub>1-6</sub>,

o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

2.- Un compuesto de la fórmula Ia, según la reivindicación 1,



en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son tal y como éstas se definen en la reivindicación 1.

3.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2, en donde, R<sup>1</sup>, es heteroarilo, el cual se encuentra sustituido por 1 – 2 sustituyentes, individualmente seleccionados de entre ciano y halógeno.

4.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, en donde, R<sup>1</sup>, es piridinilo, el cual se encuentra sustituido por 1 – 2 sustituyentes, individualmente seleccionados de entre ciano y cloro.

5.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, en donde, R<sup>2</sup>, es hidrógeno.

6.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, en donde, R<sup>2</sup>, es halógeno.

7.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4 y 6, en donde, R<sup>2</sup>, es F.

8.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, en donde, R<sup>3</sup>, es hidrógeno.

9.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8, en donde, R<sup>4</sup>, es hidrógeno.



10.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 9, en donde, R<sup>5</sup>, es hidrógeno.

11.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 10, el cual se selecciona de entre el grupo consistente en

[3-((1SR,7SR)-3-Amino-4-tia-2-aza-biciclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico,

[3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-aza-biciclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico,

[3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-aza-biciclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)-4-fluoro-fenil]-Amida del ácido 5-ciano-piridin-2-carboxílico,

N-(3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cloropicolinamida,

N-(3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cianopicolinamida,

N-(3-((1SR,7SR)-3-amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)-4-clorofenil)-5-cloropicolinamida,

N-(3-((1SR,7SR)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cloropicolinamida, y

N-(3-((1SR,7SR)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cianopicolinamida,

o una sal de éstos, farmacéuticamente aceptable.

12.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, el cual se selecciona de entre el grupo consistente en

N-(3-((1SR,7SR)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cloropicolinamida, y

N-(3-((1S,7S)-3-Amino-4-tia-2-azabicyclo[5.1.0]oct-2-en-1-il)fenil)-5-cloropicolinamida,

o una sal de éstos, farmacéuticamente aceptable.

13.- Un compuesto de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, para su uso como una sustancia terapéuticamente activa.

14.- Un compuesto de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, para su uso como una sustancia terapéuticamente activa, para el tratamiento terapéutico y / profiláctico, de enfermedades y desórdenes caracterizados por unos altos niveles de β-amiloide y / o de oligómeros de β-amiloide, y / o de placas de β-amiloide, y otros depósitos adicionales, o la enfermedad de Alzheimer, la diabetes o la diabetes del tipo 2, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes / inflamatorias, el cáncer, tal como el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, tales como las consistentes en el infarto de miocardio, y la apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis por cuerpos de inclusión (IBM), las reacciones inflamatorias, el Sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmman, el lupus eritomatoso, la miofascitis macrofágica juvenil, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoidea, el síndrome de Sjogren, la Ataxia espinocerebelosa del tipo 1 y la Ataxia espinocerebelosa del tipo 7, la enfermedad de Whipple, y la enfermedad de Wilson.

15.- Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I, en concordancia con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 12, y un portador o soporte farmacéuticamente y / o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.