

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 720**

51 Int. Cl.:

C07D 223/18 (2006.01)

C07D 243/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07D 223/16 (2006.01)

C07D 243/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2004 E 04787028 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 1673347**

54 Título: **Derivados de dibenzoazepina y benzodiazepina sustituidos útiles como inhibidores de la γ -secretasa**

30 Prioridad:

06.10.2003 EP 03022650

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

20.10.2015

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
124 GRENZACHERSTRASSE
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**FLOHR, ALEXANDER;
GALLEY, GUIDO;
JAKOB-ROETNE, ROLAND;
KITAS, ERIC ARGIRIOS;
PETERS, JENS-UWE y
WOSTL, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

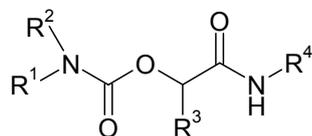
ES 2 548 720 T3

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

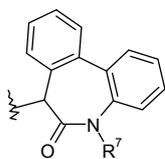
DESCRIPCIÓN

Derivados de dibenzoazepina y benzodiazepina sustituidos útiles como inhibidores de la γ -secretasa

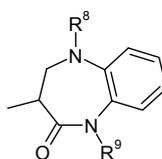
- 5 La invención se refiere a compuestos de fórmula en donde



- 10 R^1 es $-(CHR')_q$ -arilo o $-(CHR')_q$ -heteroarilo, que están sin sustituir o mono, di- o tri-sustituidos por alquilo inferior, alcoxilo inferior, CF_3 o halógeno, o es alquilo inferior, alqueno inferior, $-(CH_2)_n-Si(CH_3)_3$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_n-S$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n-[CH(OH)]_m-(CF_2)_p-CH_qF_{(3-q)}$, o es $-(CH_2)_n-CR_2-CF_3$, en donde los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo;
- 15 R' es hidrógeno o alquilo inferior;
- n es 1, 2 ó 3;
- m es 0 ó 1;
- p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- q es 0, 1, 2 ó 3;
- 20 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;
- R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, $-CH_2CF_2CF_3$, CH_2CF_3 , $(CH_2)_2CF_3$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , o es arilo, opcionalmente mono, di o tri-sustituidos por halógeno, o es $-(CH_2)_nNR^5R^6$, en donde R^5 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;
- R^4 es uno de los siguientes grupos



a) ó



b)

- 25 en donde
- R^7 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$ o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;
- R^8 es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)$ -fenilo, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -alquilo inferior, $-C(O)NH-(CH_2)_n$ -alquilo inferior o $-C(O)NH-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;
- 30 R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_n-CF_3$;
- y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos.

35 Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior" denota una cadena recta o ramificada de un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 1 - 4 átomos de carbono.

40 Tal como se usa aquí, el término "alqueno inferior" denota una cadena recta o ramificada parcialmente saturada de un grupo carbono que contiene al menos un doble enlace con 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, but-2-enilo o 3,7-dimetil-octa-2,6-dienilo.

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

45 El término "alcoxilo inferior" denota un grupo en donde los residuos alquilo son tal como se han definido antes, y que están unidos mediante un átomo de oxígeno.

El término "arilo" denota un radical hidrocarburo aromático monovalente cíclico consistente en uno o más anillos fusionados, en que al menos un anillo es aromático en su naturaleza, por ejemplo fenilo o naftilo.

50 El término "heteroarilo" denota un radical aromático monovalente heterocíclico, por ejemplo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, tiazolilo, tiofenilo, furilo, pirazol, pirrolilo, imidazolilo o similares.

El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor y bromo.

El término " $-(\text{CH}_2)_n-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CF}_2)_p-\text{CH}_q\text{F}_{(3-q)}$ " denota una cadena de carbono, que contiene al menos un átomo de halógeno, por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{F}$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, o $-\text{CH}_2-(\text{CF}_2)_6-\text{CF}_3$.

5 El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

10 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula general I son inhibidores γ -secretasa y los compuestos relacionados pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15 La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia en ancianos. Patológicamente EA está caracterizada por la deposición en el cerebro de placas amiloides extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares. Las placas amiloides están principalmente compuestas de péptidos amiloides (péptidos Abeta) que se originan de la Proteína Precursora β -Amiloide (APP) mediante una serie de pasos de división proteolíticos. Se han identificado muchas formas de APP en las que las más abundantes son las proteína de 695, 751 y 770 aminoácidos de longitud. Todas ellas provienen de un único gen a través de corte y empalme diferencial. Los péptidos Abeta derivan del mismo dominio de la APP pero se diferencian en sus extremos N- y C-terminal, las principales especies son de 40 y 42 aminoácidos de longitud.

20 Los péptidos Abeta son producidos de APP a través de la acción secuencial de 2 enzimas proteolíticas llamadas β - y γ -secretasa. La β -Secretasa rompe primero en el dominio extracelular de APP justo fuera del dominio transmembrana (TM) para producir un fragmento C-terminal de APP que contiene el dominio TM y el dominio citoplasmático (CTF β). CTF β es el sustrato para γ -secretasa que rompe en varias posiciones adyacentes dentro de TM para producir los péptidos A β y el fragmento citoplásmico. La mayoría de péptidos Abeta son de 40 aminoácidos de longitud (A β 40), una especie menor lleva 2 aminoácidos adicionales en su C-terminal. Este último se supone que es el péptido amiloide más patogénico.

30 La β -secretasa es una aspartil proteasa típica. La γ -secretasa posee una actividad proteolítica consistente de varias proteínas, su composición exacta se comprende de forma incompleta. No obstante, las presenilinas son componentes esenciales de esta actividad y puede representar un nuevo grupo de aspartil proteasas atípico que rompe sus sustratos dentro del TM y que son ellos mismos proteínas de membrana polipéptica. Otros componentes esenciales de γ -secretasa son nicastrina y los productos de los genes aph1 y pen-2. Sustratos probados para γ -secretasa son APP y las proteínas de la familia del receptor Notch, no obstante, la γ -secretasa posee una especificidad de sustrato permisiva y puede romper además proteínas de membrana no relacionadas con APP y Notch.

40 La actividad γ -secretasa es absolutamente necesaria para la producción de péptidos Abeta. Esto se ha mostrado tanto por métodos genéticos, es decir, escisión de los genes de presenilina y mediante compuestos inhibidores de bajo peso molecular. Ya que de acuerdo con la hipótesis amiloide la producción y deposición de Abeta es la última causa de EA, se piensa que los inhibidores potentes y selectivos de γ -secretasa serán útiles para la prevención y tratamiento de EA.

45 Así, los compuestos de esta invención serán útiles para el tratamiento de EA mediante el bloqueo de la actividad γ -secretasa y reduciendo o previniendo la formación de varios péptidos amiloideogénicos Abeta.

Muchos documentos describen el actual conocimiento sobre la inhibición de γ -secretasa, por ejemplo las siguientes publicaciones:

50 Nature Reviews/Neuroscience, Vol. 3, Abril 2002/281,
Biochemical Society Transactions (2002), Vol. 30. parte 4,
Current Topics in Medicinal Chemistry, 2002, 2, 371-383,
Current Medicinal Chemistry, 2002, Vol. 9, No. 11, 1087-1106,
Drug Development Research, 56, 211-227, 2002,
55 Drug Discovery Today, Vol. 6, No. 9, Mai 2001, 459-462,
FEBS Letters, 483, (2000), 6-10,
Science, Vol. 297, 353-356, July 2002 y
Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 44, No. 13, 2001, 2039-2060.

60 Objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula I per se, el uso de compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades, relacionadas con la inhibición de γ -secretasa, su elaboración, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción así como el uso de compuestos de fórmula I en el control o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

65

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

Los compuestos más preferidos de fórmula I son aquellos, en donde R^4 es a).

Compuestos especialmente preferidos de este grupo son aquellos, en donde R^1 es $-CH_2$ -fenilo, sin sustituir o mono, di- o tri-sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, CF_3 o halógeno, por ejemplo los siguientes compuestos:
 (2,3-difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2-trifluorometil-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2-metil-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,4-difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (3,4-difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,3,5-trifluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo o
 (2,3,6-trifluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo.

Otros compuestos preferidos son aquellos con R^4 es a), en donde R^1 es $-(CH_2)_n-[CH(OH)]_m-(CF_2)_p-CH_qF_{(3-q)}$, por ejemplo los siguientes compuestos:

(2,2,2-trifluoro-etil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de 2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-propilo,
 (2,2,2-trifluoro-etil)-carbamato de 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-propilo,
 (2,2,2-trifluoro-etil)-carbamato de 2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (3,3,3-trifluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (3,3,4,4,4-pentafluoro-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluoro-octil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,2-trifluoro-etil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (3,3,3-trifluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo o
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil]-etilo.

Son preferidos además compuestos de fórmula I, en donde R^4 es a) y R^1 es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, por ejemplo el siguiente compuesto:

ciclopropilmetil-carbamato de 3-metil-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-butilo.

Además son compuestos preferidos de fórmula I, en donde R^4 es a) y R^1 es $-(CH_2)_n-CR_2-CF_3$, en donde los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo, por ejemplo el siguiente compuesto:

(1-trifluorometil-ciclopropilmetil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo.

Más preferidos son aquellos compuestos con R^4 es a), en donde R^1 es alquilo inferior, por ejemplo el siguiente compuesto:

(3,3-dimetil-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo.

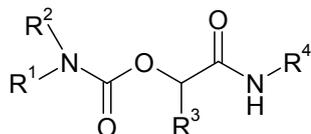
Son también preferidos compuestos de fórmula I, en donde R^4 es b). Compuestos de tales grupos son por ejemplo (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoil)-etilo

(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilo)-carbamato de (S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoil)-etilo

(S)-5-metil-4-oxo-3-[(S)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilcarbamoiloxi)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo o

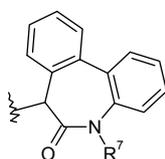
(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-[(S)-5-(ciclopropilmetil-carbamoil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoil]-etilo.

Una realización de la presente invención son además aquellos compuestos de fórmula I-1,



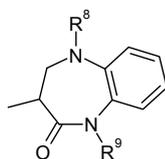
I-1

- 5 R^1 en donde es $-(CH_2)_n$ -arilo o $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, que están sin sustituir o mono, di- o tri-sustituidos mediante alquilo inferior, alcoxilo inferior, CF_3 o halógeno, o es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -S-alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ - CH_2F , $-(CH_2)_n$ - CF_3 , $-(CH_2)_n$ - CF_2 - CF_3 , $-(CH_2)_n$ - CF_2 - CHF_2 , $-(CH_2)_n$ - CR_2 - CF_3 , y en donde los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo;
- 10 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;
- R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, $-CH_2F$, CHF_2 , CF_3 , arilo, opcionalmente mono, di o tri-sustituidos mediante halógeno, o es $-(CH_2)_nNR^5R^6$, en donde R^5 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;
- R^4 es uno de los siguientes grupos



a)

ó

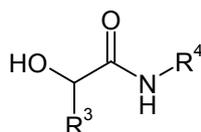


b)

- 15 en donde R^7 es alquilo inferior;
- R^8 , R^9 son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-C(O)$ -fenilo;
- 20 y sales de adición ácida farmacéuticamente adecuadas, enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos.

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptable pueden prepararse mediante métodos conocidos en el campo, por ejemplo, mediante procesos descritos más abajo, que comprenden

- 25 a) reaccionar un compuesto de fórmula

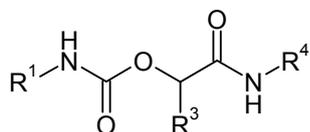


IV

con un compuesto de fórmula



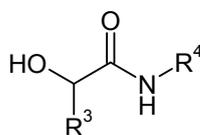
a un compuesto de fórmula



Ia

- 30 en donde $R^1 - R^4$ poseen el significado descrito antes, o

b) reaccionar un compuesto de fórmula

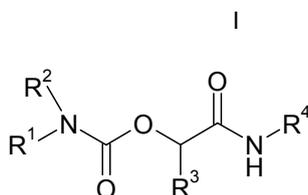


IV

con un compuesto de fórmula



5 en presencia de un equivalente fosgeno adecuado como cloroformiato de 4-nitrofenilo y una base, como trietilamina, a un compuesto de fórmula

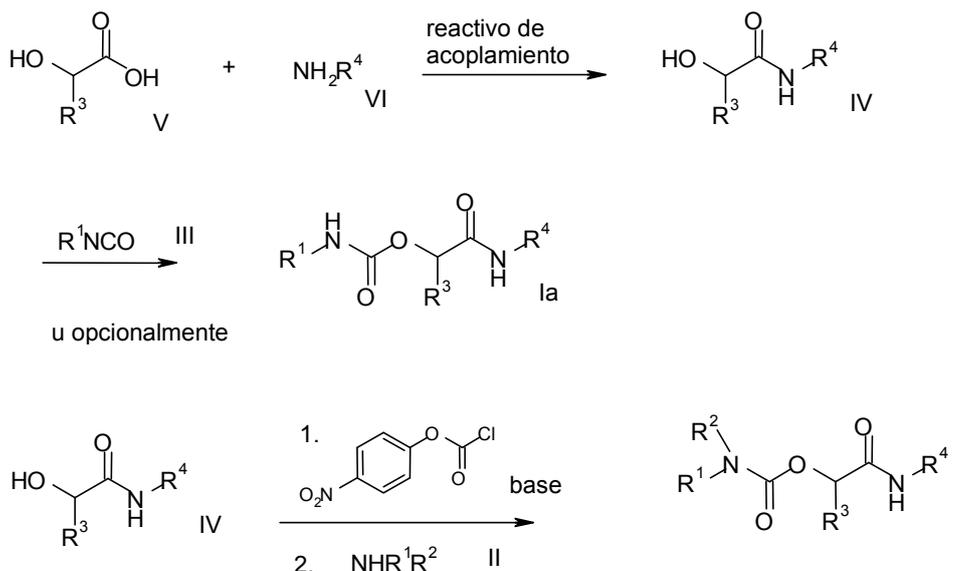


10 en donde $\text{R}^1 - \text{R}^4$ poseen el significado descrito antes, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

15 La descripción detallada puede encontrarse más abajo y en los Ejemplos 1 – 83. Los materiales de partida de fórmula V y VI son compuestos conocidos o pueden ser preparados por métodos conocidos en la materia.

Esquema 1

20 En este esquema R^1 a R^4 son como se ha descrito antes.



De acuerdo con el esquema 1 un compuesto de fórmula I puede ser preparado como sigue:

25 Un hidroxiaácido de fórmula V es activado de forma adecuada, por ejemplo con un agente de acoplamiento como EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), y convertido con una amina de fórmula VI a un compuesto intermediario hidroxilo de fórmula IV. Este puede ser transformado en un compuesto de fórmula Ia por reacción con un isocianato de fórmula III. Opcionalmente, un compuesto de fórmula IV puede ser transformado en un compuesto de fórmula I por reacción con un equivalente fosgeno adecuado y una base, como cloroformiato de 4-nitrofenilo y trietilamina, y una amina de fórmula II.

30 Varios compuestos de fórmula I pueden ser convertidos en una sal de adición ácida correspondiente.

35 La conversión se cumple mediante tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares y ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Normalmente, la base libre se disuelve en un solvente inerte orgánico como dietil éter, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y el ácido se añade en un solvente similar. La temperatura es mantenida

entre 0°C y 50°C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede llevarse a una solución con un solvente menos polar.

Las sales de adición ácida de los compuestos de fórmula I pueden ser convertidos en las correspondientes bases libres por tratamiento con al menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada como hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco, y similares.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente útiles poseen propiedades farmacológicas valiosas. Específicamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención pueden inhibir la γ -secretasa.

Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo dado aquí a continuación.

Descripción del ensayo γ -secretasa

La actividad de los compuestos prueba puede ser evaluado en ensayos que miden la escisión proteolítica de sustratos adecuados mediante la actividad γ -secretasa. Estos pueden ser ensayos celulares en donde pe_j, un sustrato de la γ -secretasa se fusiona en su dominio citoplásmico en un factor de transcripción. Las células son transfectadas con este gen de fusión y un gen marcador, pe_j, luciferasa de luciérnaga, cuya expresión se potencia mediante el factor de transcripción. La escisión del sustrato fusionado mediante la γ -secretasa llevará a la expresión del gen marcador que puede ser monitorizado en los ensayos adecuados. La actividad γ -secretasa puede también determinarse en un ensayo celular en donde pe_j. las células HEK293 son transfectadas con un vector que expresa el cDNA para la APP humana y que secreta péptidos Abeta en el medio de cultivo. La cantidad de péptidos secretados puede ser determinado con ensayos ELISA específicos. Las líneas celulares de origen neuronal secretan péptidos Abeta de su gen APP endógeno que puede ser medido con el ensayo ELISA específico. El tratamiento con compuestos que inhiben γ -secretasa llevan a una reducción de Abeta secretado proporcionando así una medida de inhibición.

Un ensayo libre de células de actividad γ -secretasa utiliza una fracción de membrana HEK293 de una fuente de γ -secretasa y un sustrato APP recombinante. Este último consiste en los 100 aminoácidos C-terminal del APP humano fusionado a una cola de Histidina 6x para purificación que es expresado en E.coli en un vector de expresión regulable, pe_j. pE15. Esta proteína recombinante corresponde al fragmento APP truncado que resulta después de la escisión por γ -secretasa del dominio extracelular y que constituye el sustrato de la γ -secretasa. Los fundamentos del ensayo se describe en Li YM et al, PNAS 97(11), 6138-6143 (2000). Las células Hek293 se disgregan mecánicamente y la fracción microsomal se aísla mediante centrifugación diferencial. Las membranas se solubilizan en detergente (0,25 % CHAPSO) y se incuban con el sustrato APP. Los péptidos Abeta que son producidos por escisión con γ -secretasa del sustrato son de-tectados por ensayos ELISA específicos tal como se describe en (Brockhaus M et al, Neuroreport 9(7), 1481-1486 (1998).

Los compuestos preferidos muestran una CI₅₀ < 0,1 μ M (ensayo libre de células). En la lista de debajo se describen algunos datos de la inhibición de γ -secretasa:

Ejemplo No.	CI ₅₀ μ M]	Ejemplo No.	CI ₅₀ [μ M]
18	0,099	49	0,04
20	0,037	51	0,04
22	0,011	61	0,004
23	0,096	63	0,008
25	0,066	64	0,002
27	0,079	65	0,005
28	0,069	67	0,071
29	0,018	68	0,070
30	0,085	73	0,059
39	0,03	80	0,001
40	0,021	81	0,009
43	0,062	82	0,006
45	0,09	83	0,002

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, pe_j. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser administradas oralmente, pe_j. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, no obstante, también efectuarse rectalmente, pe_j. en forma de supositorios, parenteralmente, pe_j. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I pueden ser procesados con vehículos farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, pueden ser utilizados lactosa, almidón

de maíz o derivados de los mismos, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, como tales vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos y semi-sólidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa no son normalmente requeridos tales vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden, además, contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, como lo es un proceso para su producción, que comprende dar a uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

De acuerdo con los compuestos de la invención de fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el control o prevención de enfermedades basadas en la inhibición de la γ -secretasa, como la enfermedad de Alzheimer.

La dosis puede variar entre un amplio límite y puede, por supuesto, tener que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de administración oral la dosis para adultos puede variar entre 0,01 mg a alrededor de 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de la correspondiente cantidad de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. La dosis diaria puede ser administrada como dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior puede también ser excedido cuando este esté indicado.

Formulación de comprimidos (Granulación Húmeda)

Objeto	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa Anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa Microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato Magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Proceso de Elaboración

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

Formulación de Cápsulas

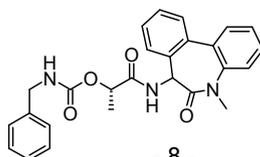
Objeto	Ingredientes	mg/cápsula			
		25 mg	100 mg	500 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa Hidratada	159	123	40	148
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato Magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	200	600

Proceso de Elaboración

1. Mezclar los objetos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los objetos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Rellenar en una cápsula adecuada.

Ejemplo 1

Bencil-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etilo

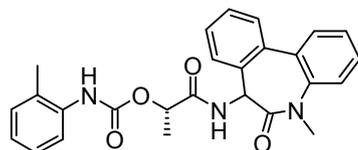


a) (S)-2-Hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-il)-propionamida

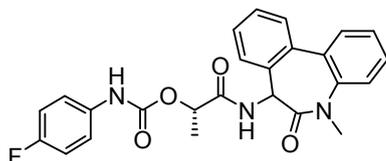
Hidroxibenzotriazol (344 mg, 2,55 mmol), diisopropiletilamina (659 mg, 5,1 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (488 mg, 2,55 mmol) se añadieron a una solución enfriada (0°C) de clorhidrato de 7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona (700 mg, 2,55 mmol) y ácido L-(+)-láctico (252 mg, 2,8 mmol) en THF (7 ml) y se agita toda la noche a t.a. El disolvente se evaporó, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Bajo la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol= 1:0–9:1) el compuesto del título (820 mg, cant.) se obtuvo como un sólido blanco.

b) Bencil-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo

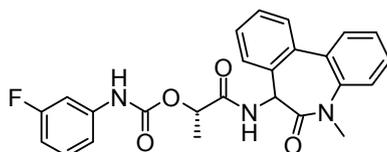
Se añadió bencilisocianato (13,3 mg, 0,1 mmol) a una solución de (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (30 mg, 0,1 mmol) en Toluol (1 ml) y se calentó a 100°C durante 1 semana. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMF (0,5 ml). El compuesto del título, EM:m/e= 444,4 (M+H⁺) (29 mg, 67 %), se aisló de esta mezcla mediante HPLC automática, preparativa (IMC CombiPrep C18 columna 50x20mm, gradiente de solventes 5-95% CH₃CN en 0,1 % TFA(ac) durante 6,0 min, λ= 230 nm, tasa de flujo 30 ml/min).

Ejemplo 2**o-Tolil-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo**

El compuesto del título, EM: m/e= 444,4 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 1 a partir de o-tolil isocianato.

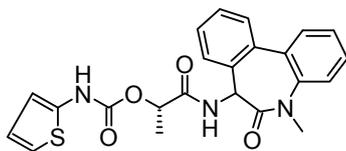
Ejemplo 3**(4-Fluoro-fenil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo**

El compuesto del título, EM:m/e= 448,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 1 a partir de 4-fluorofenil isocianato.

Ejemplo 4**(3-Fluoro-fenil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo**

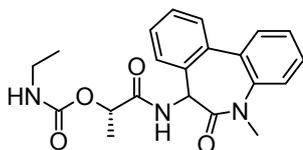
El compuesto del título, EM:m/e= 448,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 1 a partir de 3-fluorofenil isocianato.

Ejemplo 5**Tiofen-2-il-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo**



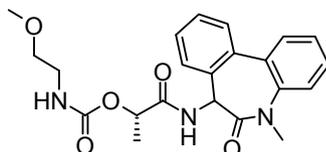
El compuesto del título,EM:m/e= 436,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 1 a partir de 2-tienil isocianato.

5 **Ejemplo 6**
Etil-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



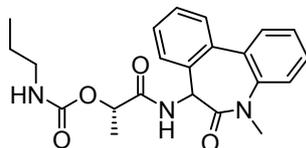
10 Una solución de (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (30 mg, 0,09 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (19 mg, 0,09 mmol), y trietilamina (20 microlitros) en toluol (1 ml) se agitaron toda la noche a TA. Se añadió clorhidrato de etilamina (7,9 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó de nuevo toda la noche a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMF (0,5 ml). El compuesto del título,EM:m/e= 382,3 (M+H⁺), (11 mg, 30 %) se aisló de esta mezcla por HPLC preparativa automatizada, (IMC CombiPrep C18 columna 50x20mm, gradiente de solventes 5-95 % CH₃CN en 0,1 % TFA(ac) durante 6,0 min, λ= 230 nm, tasa de flujo 30 ml/min).

20 **Ejemplo 7**
(2-Metoxi-etil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



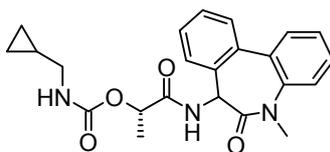
El compuesto del título,EM:m/e= 412,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-metoxietilamina.

25 **Ejemplo 8**
Propil-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



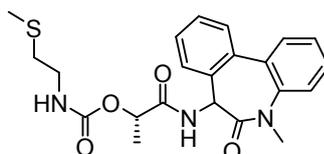
El compuesto del título,EM:m/e= 396,4 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de propilamina.

30 **Ejemplo 9**
Ciclopropilmetil-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



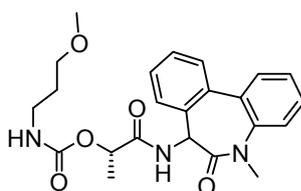
El compuesto del título,EM:m/e= 408,4 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de aminometilciclopropano.

5 **Ejemplo 10**
(2-Metilsulfanil-etil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



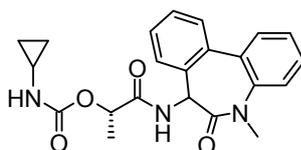
El compuesto del título,EM:m/e= 428,5 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-(metiltio)etilamina.

10 **Ejemplo 11**
(3-Metoxi-propil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



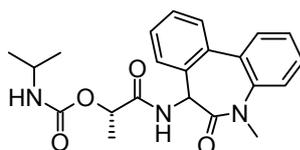
15 El compuesto del título,EM:m/e= 426,4 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3-metoxipropilamina.

Ejemplo 12
Ciclopropil-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



20 .El compuesto del título,EM:m/e= 394,3 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de ciclopropilamina

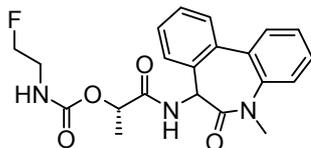
Ejemplo 13
Isopropil-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



25 El compuesto del título,EM:m/e= 396,4 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de isopropilamina.

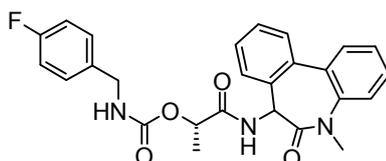
Ejemplo 14
(2-Fluoro-etil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo

30



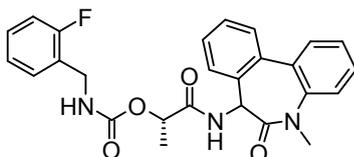
El compuesto del título, EM:m/e= 400,5 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de clorhidrato de 2-fluoroetilamina.

5 **Ejemplo 15**
(4-Fluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



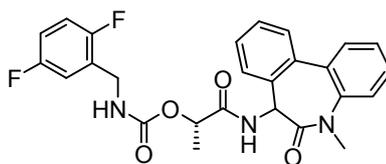
El compuesto del título, EM:m/e= 462,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 4-fluorobencilamina.

10 **Ejemplo 16**
(2-Fluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



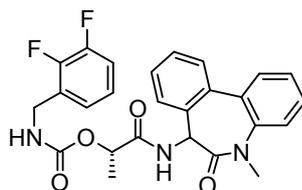
El compuesto del título, EM:m/e= 462,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-fluorobencilamina.

15 **Ejemplo 17**
(2,5-Difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



El compuesto del título, EM:m/e= 479,17 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,5-difluorobencilamina.

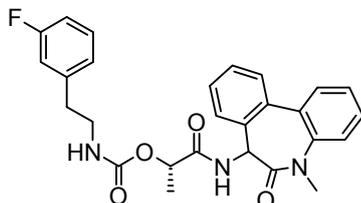
20 **Ejemplo 18**
(2,3-Difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



El compuesto del título, EM:m/e= 480,4 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,3-difluorobencilamina.

30 **Ejemplo 19**

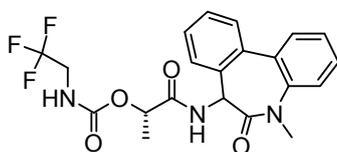
[2-(3-Fluoro-fenil)-etil]-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



El compuesto del título, EM:m/e= 476,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3-fluorofenetilamina.

5

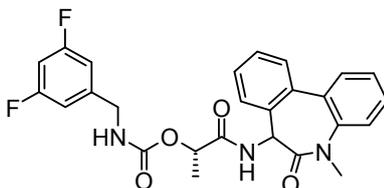
Ejemplo 20
(2,2,2-Trifluoro-etil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



El compuesto del título, EM:m/e= 436,4 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,2-trifluoroetilamina.

10

Ejemplo 21
(3,5-Difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo

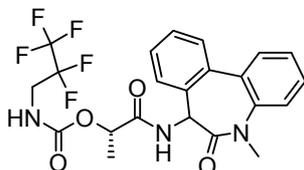


El compuesto del título, EM:m/e= 480,4 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,5-difluorobencilamina.

15

Ejemplo 22
(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo

20

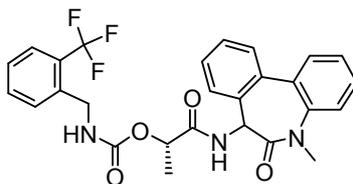


El compuesto del título, EM:m/e= 486,4 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina.

25

Ejemplo 23
(2-Trifluorometil-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo

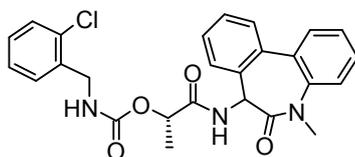
30



El compuesto del título,EM:m/e= 512,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-(trifluorometil)bencilamina.

Ejemplo 24

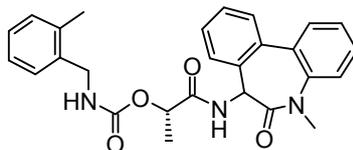
- 5 **(2-Cloro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo**



- 10 El compuesto del título,EM:m/e= 478,1 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-clorobencilamina.

Ejemplo 25

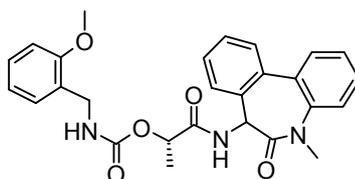
- (2-Metil-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo**



- 15 El compuesto del título,EM:m/e= 458,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-metilbencilamina.

Ejemplo 26

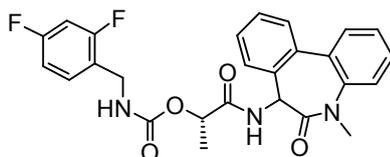
- (2-Metoxi-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo**



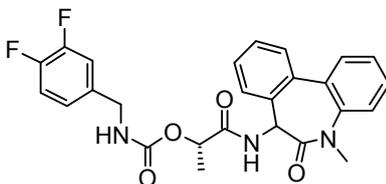
- 20 El compuesto del título,EM:m/e= 474,2 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-metoxibencilamina.

Ejemplo 27

- (2,4-Difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo**



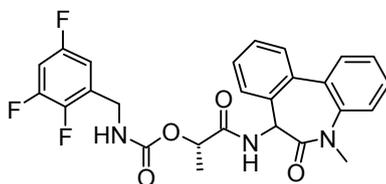
- 25 El compuesto del título,EM:m/e= 480,2 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,4-difluorobencilamina.

Ejemplo 28**(3,4-Difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo**

5 El compuesto del título, EM:m/e= 480,2 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,4-difluorobencilamina.

Ejemplo 29

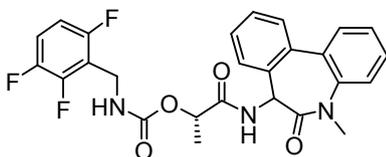
10 **(2,3,5-Trifluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo**



El compuesto del título, EM:m/e= 498,2 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,3,5-trifluorobencilamina.

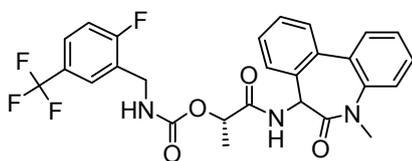
Ejemplo 30

15 **(2,3,6-Trifluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo**



El compuesto del título, EM:m/e= 498,2 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,3,6-trifluorobencilamina.

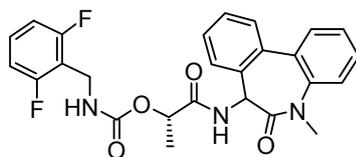
20 **Ejemplo 31**
(2-Fluoro-5-trifluorometil-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



25 El compuesto del título, EM:m/e= 530,1 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-fluoro-5-(trifluorometil)bencilamina.

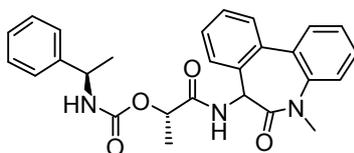
Ejemplo 32

30 **(2,6-Difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo**



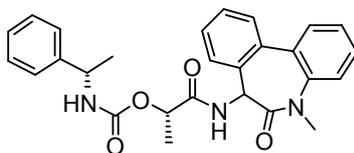
El compuesto del título, EM:m/e= 480,2 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,6-difluorobencilamina.

5 **Ejemplo 33**
((R)-1-Fenil-etil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



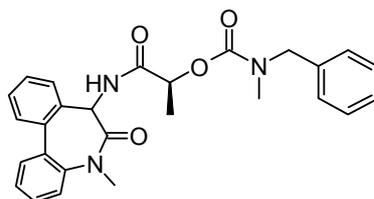
10 El compuesto del título, EM:m/e= 458,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de (R)-1-feniletilamina.

Ejemplo 34
((S)-1-Fenil-etil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



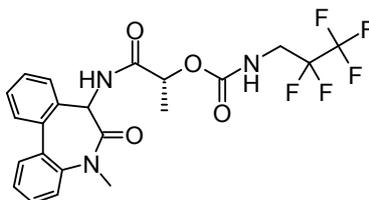
15 El compuesto del título, EM:m/e= 458,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de (S)-1-feniletilamina.

20 **Ejemplo 35**
Bencil-metil-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



compuesto del título, EM:m/e= 458,2 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de N-metilbencilamina.

25 **Ejemplo 36**
(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (R)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo

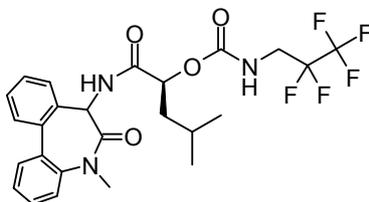


El compuesto del título, EM:m/e= 486,2 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida. El

último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido D-(-)-Láctico.

Ejemplo 37

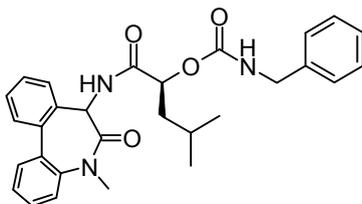
5 **(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de 3-metil-(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-ilcarbamoil)-butilo**



10 El compuesto del título,EM:m/e= 518,5 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y (5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d] azepin-7-il)-amida del ácido (S)-2-hidroxi-4-metil-pentanoico. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d] azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido (S)-2-hidroxi-4-metil-pentanoico.

Ejemplo 38

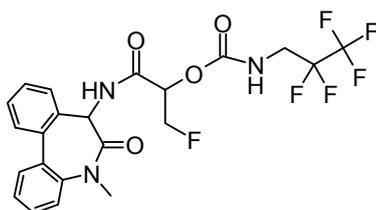
15 **Bencil-carbamato de 3-metil-(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-butilo**



El compuesto del título,EM:m/e= 484,4 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 37 a partir de bencilamina.

Ejemplo 39

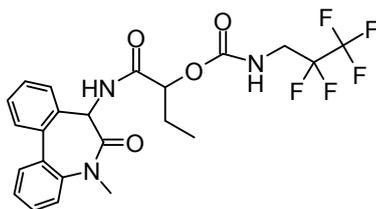
20 **(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de 2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo**



25 El compuesto del título,EM:m/e= 504,1 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y 3-fluoro-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido 3-fluoro láctico.

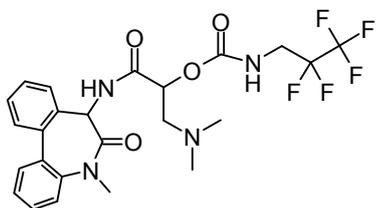
Ejemplo 40

30 **(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-propilo**



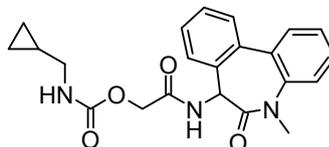
El compuesto del título, EM:m/e= 500,2 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y 2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-butiramida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido 2-hidroxi-butírico.

- 5 **Ejemplo 41**
(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de 2-dimetilamino-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



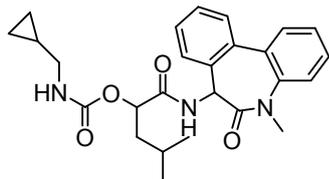
- 10 El compuesto del título, EM:m/e= 529,2 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y 3-dimetilamino-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido 3-dimetilamino-2-hidroxi-propiónico.

- 15 **Ejemplo 42**
Ciclopropilmetil-carbamato de (5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-metilo



- 20 El compuesto del título, EM:m/e= 394,1 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de ciclopropilmetilamina y 2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-acetamida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-Hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido hidroxi-acético.

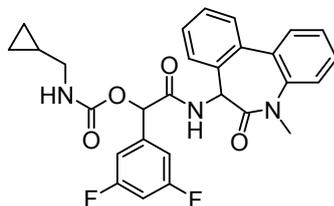
- 25 **Ejemplo 43**
Ciclopropilmetil-carbamato de 3-metil-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-butilo



- 30 El compuesto del título, EM:m/e= 450,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de ciclopropilmetilamina y ácido 2-hidroxi-4-metil-pentanoico (5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-amida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido 2-hidroxi-4-metil-pentanoico.

Ejemplo 44

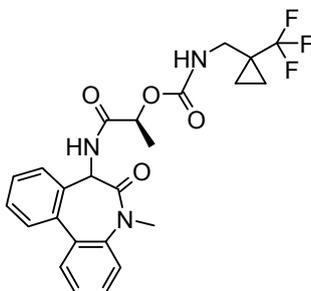
Ciclopropilmetil-carbamato de (3,5-difluoro-fenil)-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-metilo



5 El compuesto del título, EM:m/e= 506,2 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de ciclopropilmetilamina y 2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-acetamida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido (3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-acético.

Ejemplo 45

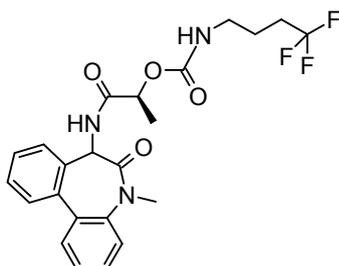
10 **(1-Trifluorometil-ciclopropilmetil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo**



15 El compuesto del título, EM:m/e= 476,4 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 1-trifluorometil-ciclopropilmetilamina.

Ejemplo 46

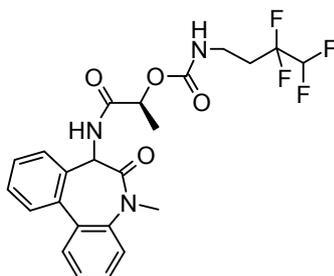
(4,4,4-Trifluoro-butil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



20 El compuesto del título, EM:m/e= 464,5 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 4,4,4-trifluoro-butilamina.

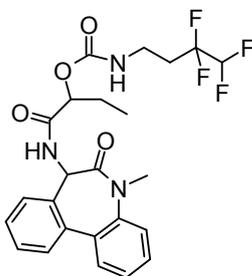
Ejemplo 47

25 **(3,3,4,4-Tetrafluoro-butil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo**



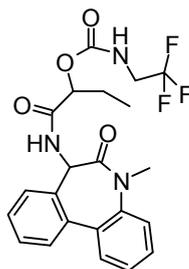
El compuesto del título, EM:m/e= 482,5 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,3,4,4-tetrafluorobutilamina.

- 5 **Ejemplo 48**
(3,3,4,4-Tetrafluoro-butil)-carbamato de 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-propilo



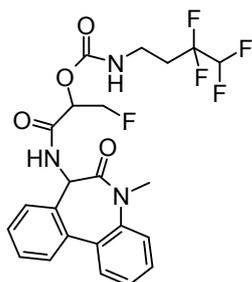
- 10 El compuesto del título, EM:m/e= 496,5 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,3,4,4-tetrafluorobutilamina y 2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-butiramida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido hidroxibutírico.

- 15 **Ejemplo 49**
(2,2,2-Trifluoro-etil)-carbamato de 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-propilo



- 20 El compuesto del título, EM:m/e= 450,6 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,2-trifluoroetilamina y 2-Hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-butiramida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido hidroxibutírico.

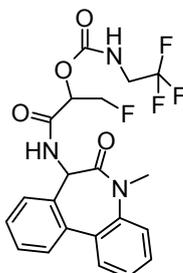
- 25 **Ejemplo 50**
(3,3,4,4-Tetrafluoro-butil)-carbamato de 2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



5 El compuesto del título, EM:m/e= 500,5 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,3,4,4-tetrafluorobutilamina y 3-fluoro-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido 3-fluoro-láctico.

Ejemplo 51

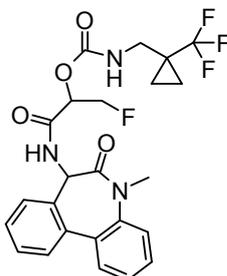
10 **(2,2,2-Trifluoro-etil)-carbamato de 2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo**



15 El compuesto del título, EM:m/e= 454,5 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,2-trifluoro-etil y 3-fluoro-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido 3-fluoro-láctico.

Ejemplo 52

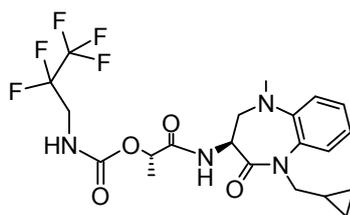
20 **(1-Trifluorometil-ciclopropilmetil)-carbamato de 2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo**



25 El compuesto del título, EM:m/e= 494,5 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 1-trifluorometil-ciclopropilmetilamina y 3-fluoro-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido 3-fluoro-láctico.

Ejemplo 53

30 **(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-1-ciclopropilmetil-5-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoi)-etilo**



a) ((S)-1-Ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo

A una solución de 0,6 g (2,2 mmol) de (S)-((S)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo en 10 ml de tetrahidrofurano a -75°C se añadió 2,2 ml (2,2 mmol) de solución de litio bis(trimetilsilil)amida (1M en tetrahidrofurano). Tras agitar durante 30 min a -75°C la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se añadió 0,35 g (2,6 mmol) de bromometil-ciclopropano. La mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución 1M de NaHSO_4 y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se re-extrajeron con agua y se secaron (MgSO_4) para proporcionar 0,285 g (40 %) de ((S)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo.

b) (S)-3-Amino-1-ciclopropil-5-metil-1,3,4,5-tetra-hidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

A 0,35 g (1 mmol) de ((S)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo en dimetilformamida (3,5 ml) se añadieron 0,36 g (3,0 mmol) de carbonato de potasio y 0,37 g (3 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (10 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y purificaron mediante cromatografía en columna (hexano/ acetato de etilo= 1:1) para proporcionar 0,33 g (72%) de un sólido blanco. Este compuesto se disolvió en una mezcla de 2 ml de diclorometano y 2 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. Para recoger la mezcla se concentró al vacío, luego se añadió diclorometano y la mezcla se extrajo con una solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó para proporcionar 0,22 g de (S)-3-amino-1-ciclopropil-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

c) (S)-N-((S)-1-Ciclopropilmetil-5-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-hidroxi-propionamida

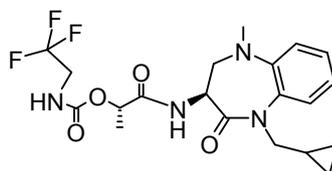
Hidroxibenzotriazol (121 mg, 1 mmol), diisopropiletilamina (23 2mg, 2 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (172 mg, 1 mmol) se añadieron a una solución enfriada (0°C) de (S)-3-amino-1-ciclopropil-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4] diazepin-2-ona (220 mg, 1 mmol) y ácido L-(+)-láctico (81 mg, 1 mmol) en THF (2 ml) y se agitó toda la noche a TA. El disolvente se evaporó, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. Bajo la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano / metanol= 1:0 – 9:1) el compuesto del título (347 mg, cant.) se obtuvo como un sólido blanco.

d) (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-1-ciclopropilmetil-5-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoi)-etilo

El compuesto del título, EM:m/e= 493,3 ($\text{M}+\text{H}^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y (S)-N-((S)-1-ciclopropilmetil-5-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-hidroxi-propionamida.

Ejemplo 54

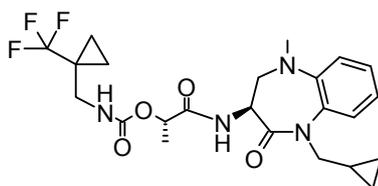
(2,2,2-Trifluoro-etil)-carbamato de (S)-1-((S)-1-ciclopropilmetil-5-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoi)-etilo



El compuesto del título, EM:m/e= 483,3 ($\text{M}+\text{H}^+$), se preparó en analogía al ejemplo 56 a partir de 2,2,2-trifluoroetilamina.

Ejemplo 55

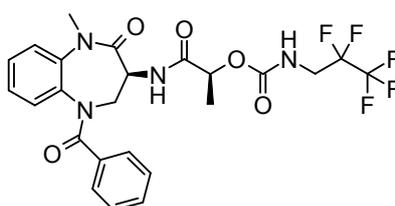
(1-Trifluorometil-ciclopropilmetil)-carbamato de (S)-1-((S)-1-ciclopropilmetil-5-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoi)-etilo



El compuesto del título, EM:m/e= 443,1 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 56 a partir de 1-trifluorometil-ciclopropilmetilamina.

5 Ejemplo 56

(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoi)-etilo



10 a) (S)-(-1-Metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo

A una solución de 5,0 g (18 mmol) de (S)-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo en 80 ml de tetrahidrofurano a -75°C se añadió 18 ml (18 mmol) de solución de litio bis(trimetilsilil)amida (1M en tetrahidrofurano). Tras agitar durante 30 min a -75°C la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se añadió 3,07 g (21,6 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre solución 1M de NaHSO₄ y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se reextrajeron con agua y se secaron (MgSO₄). Tras la evaporación del solvente, se obtuvo (S)-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo en suficiente pureza para el siguiente paso.

20 b) (S)-(5-Benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo

(S)-(1-Metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo (260 mg, 0,55 mmol), trietilamina (111 mg, 1,1 mmol), y cloruro de benzoilo (93 mg, 0,66 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 ml) y se agitaron toda la noche. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre HCl (1N), y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (1N), se secó, y evaporó. (S)-(5-Benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo se obtuvo en suficiente pureza para el siguiente paso.

30 c) (S)-3-Amino-5-benzoil-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

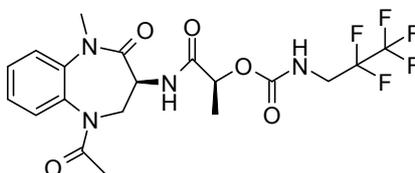
(S)-(5-Benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo (260 mg, 0,66 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético y diclorometano (1:1, 2ml) durante 2,5 h. Bajo la evaporación de las partes volátiles, (S)-3-amino-5-benzoil-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona se obtuvo en suficiente pureza para el siguiente paso.

35 d) (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoi)-etilo

El compuesto del título, EM:m/e= 543,2 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 53 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y N-((S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-(S)-2-hidroxi-propionamida. El último se preparó en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d] azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de (S)-3-amino-5-benzoil-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

40 Ejemplo 57

(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoi)-etilo



a) ((S)-5-Acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 56 b), la acilación de (S)-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo [Ejemplo 56 a)] con ácido acético anhídrido proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco; EM:m/e= 334 (M+H)⁺.

b) clorhidrato de (S)-5-Acetil-3-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

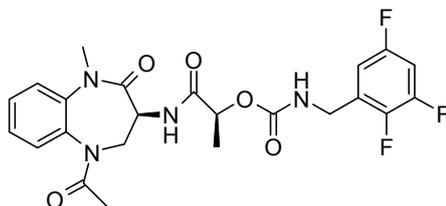
De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 56 c), la escisión del grupo terc-butoxicarbonilo del ((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro que se empleó en el siguiente paso sin más purificación; EM:m/e= 234 (M+H)⁺.

c) (S)-N-((S)-5-Acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-hidroxi-propionamida

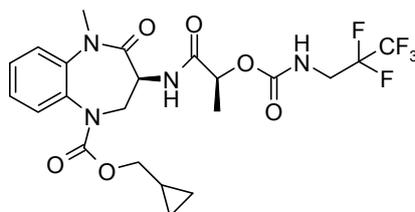
De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 53 c), la condensación de clorhidrato de (S)-5-acetil-3-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona con ácido L-(+)-láctico proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla; EM:m/e= 306 (M+H)⁺.

d) (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoil)-etilo

Una solución de 50 mg (0,16 mmol) de (S)-N-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-3-il)-2-hidroxi-propionamida en 1,5 ml de piridina se trató con 39 mg (0,18 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. para la extracción, el disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando una mezcla de heptano y acetato de etilo 3:1 como eluyente. Se obtuvieron 31 mg (40% de teoría) de carbonato de (S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-3-ilcarbamoil)-etilo 4-nitro-fenil éster; EM:m/e= 488 (M+NH₄)⁺. El éster se trató con 0,7 ml de 2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. Para la extracción, se añadieron 3 ml de acetato de etilo y la solución se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Para purificación, el producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de una mezcla 98:2- a 95:5- de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtuvieron 12 mg (38% de teoría) del compuesto del título como un sólido blanco; EM:m/e= 498 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 58**(2,3,5-Trifluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-3-ilcarbamoil)-etilo**

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 57 d), la aminólisis del carbonato de (S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoil)-etilo 4-nitro-fenil éster mediante 2,3,5-trifluoro-bencilamina en dioxano proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro; EM:m/e= 510 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 59**(S)-5-Metil-4-oxo-3-[(S)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilcarbamoilo)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo**a) (S)-3-terc-Butoxicarbonilamino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo

Una solución de 350 mg (1,2 mmol) de (S)-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo [Ejemplo 56 a)] en 10 ml de N,N-dimetilformamida se trató sucesivamente con alrededor de 1 g de dióxido de carbono sólido, 237 mg (1,7 mmol) de bromometil-ciclopropano, y 626 mg (1,9 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó en un frasco sellado a 80°C durante el fin de semana. Para la extracción, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de 30 ml de acetato de etilo y 10

ml de agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Para la purificación, el compuesto bruto se cromatógrafió sobre gel de sílice usando una mezcla 3:1- de heptano y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 410 mg (87% de teoría) del (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo como una goma blanca;
 5 MS: m/e= 579 (M+OAc)⁺.

b) clorhidrato de (S)-3-Amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 56 c), la escisión del grupo terc-butoxi-carbonilo del (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla clara.

c) (3S)-((2S)-Hidroxi-propionilamino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo

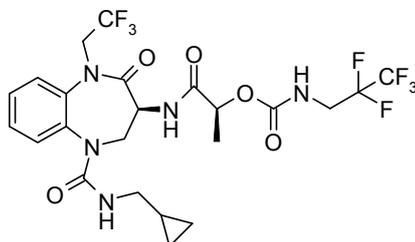
De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 53 c), la condensación de clorhidrato de (S)-3-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo con ácido L-(+)-láctico proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla clara;EM:m/e= 362 (M+H)⁺.

d) (S)-5-Metil-4-oxo-3-[(S)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilcarbamoilo)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 57 d), la condensación de (3S)-((2S)-hidroxi-propionilamino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo con cloroformiato de 4-nitrofenilo proporcionó el (S)-5-metil-3-[(S)-2-(4-nitro-fenoxicarbonilo)-propionilamino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo [MS: m/e= 544 (M+NH₄)⁺]. Acto seguido, su aminólisis mediante 2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamina proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca;EM:m/e= 554 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 60

(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-[(S)-5-(ciclopropilmetil-carbamoil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-3-ilcarbamoil]-etil



a) [(S)-2-Oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-carbamato de terc-butilo
 IRO4898946-000!

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 53 a), la alquilación del (S)-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo con triflato de 2,2,2-trifluoroetil, proporcionó, tras la cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla 99:1- de diclorometano y metanol como eluyente, el compuesto del título como una espuma blanca;EM:m/e= 360 (M+H)⁺.

b) (S)-3-Amino-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,3,4,5-tetra-hidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

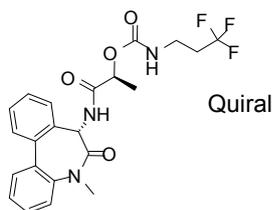
De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 53 b), la escisión del grupo terc-butoxi-carbonilo del [(S)-2-Oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-carbamato de terc-butilo proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro;EM:m/e= 260 (M+H)⁺.

c) (3S)-[(2S)-Hidroxi]-N-[2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-propionamida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 53 c), la condensación de (S)-3-amino-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona con ácido L-(+)-láctico proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo;EM:m/e= 332 (M+H)⁺.

d) 4-Oxo-(3S)-[(2S)-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil-carbamoilo)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de 4-nitro-fenilo

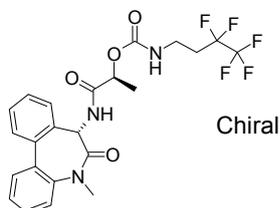
De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 57 d), la reacción de un exceso de cloroformiato de 4-nitrofenilo con (3S)-[(2S)-hidroxi]-N-[2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-propionamida proporcionó el intermediario (3S)-[(2S)-(4-nitro-fenoxicarbonilo)-propionilamino]-4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de 4-nitro-fenilo, que fue, después de eso, transformado por



El compuesto del título, EM:m/e= 450,4 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,3,3-trifluoropropilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

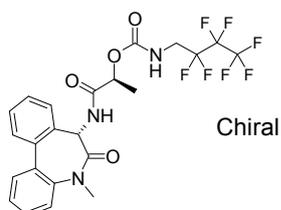
5 **Ejemplo 64**
(3,3,4,4,4-Pentafluoro-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo

10



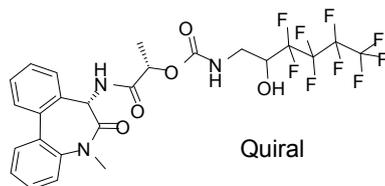
El compuesto del título, EM:m/e= 500,4 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,3,4,4,4-pentafluorobutilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

15 **Ejemplo 65**
(2,2,3,3,4,4,4-Heptafluoro-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



20 El compuesto del título, EM:m/e= 536 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de (2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butil)-amina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

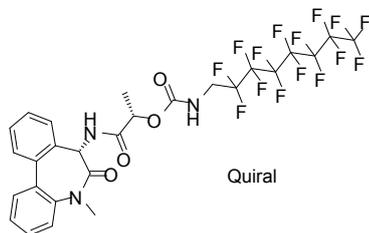
25 **Ejemplo 66**
(3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluoro-2-hidroxi-hexil)-carbamato de 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



30 El compuesto del título, EM:m/e= 616 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 1-amino-3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluoro-hexan-2-ol y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

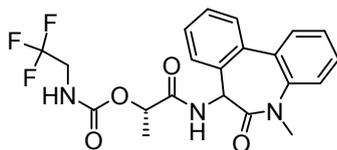
Ejemplo 67

(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentadecafluoro-octil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



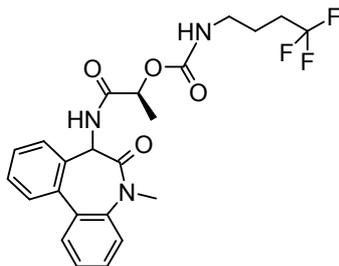
5 El compuesto del título, EM:m/e= 736 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluoro-octil)-amina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

10 **Ejemplo 68**
(2,2,2-Trifluoro-etil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



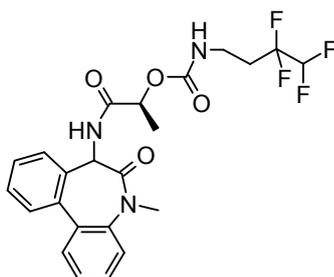
15 El compuesto del título, EM:m/e= 436,5 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,2-trifluoroetilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

20 **Ejemplo 69**
(4,4,4-Trifluoro-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



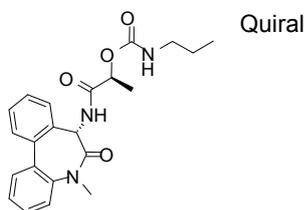
25 El compuesto del título, EM:m/e= 464,5 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 4,4,4-trifluorobutilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

Ejemplo 70
(3,3,4,4-Tetrafluoro-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



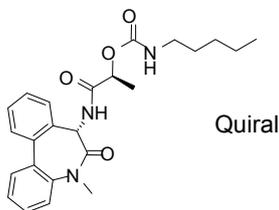
El compuesto del título, EM:m/e= 482,6 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,3,4,4-tetrafluorobutilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

5 **Ejemplo 71**
Propil-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



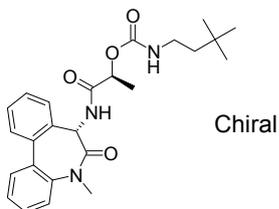
10 El compuesto del título, EM:m/e= 396,4 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de Propilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

Ejemplo 72
Pentil-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



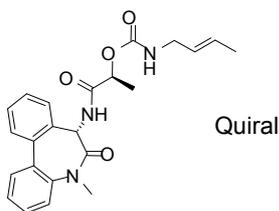
15 El compuesto del título, EM:m/e= 424 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de n-pentilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

20 **Ejemplo 73**
(3,3-Dimetil-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



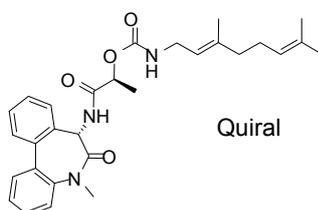
25 El compuesto del título, EM:m/e= 438 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de (3,3-dimetil-butil)-amina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

Ejemplo 74
((E)-But-2-enil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



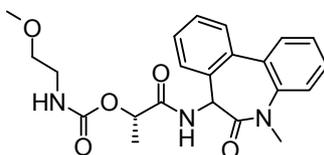
El compuesto del título, EM:m/e= 408 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de crotilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

- 5 **Ejemplo 75**
((E)-3,7-Dimetil-octa-2,6-dienil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



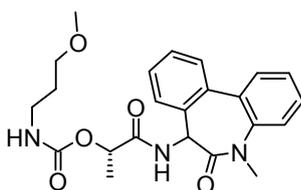
- 10 El compuesto del título, EM:m/e= 490 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de (E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

- 15 **Ejemplo 76**
(2-Metoxi-etil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



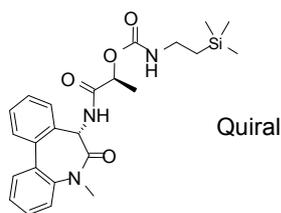
El compuesto del título, EM:m/e= 412,5 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-metoxietilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

- 20 **Ejemplo 77**
(3-Metoxi-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



- 25 El compuesto del título, EM:m/e= 426,5 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3-metoxipropilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

- 30 **Ejemplo 78**
(2-Trimetilsilanil-etil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



El compuesto del título, EM:m/e= 454,5 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-trimetilsilanil-etilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

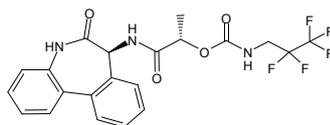
Ejemplo 79

Fenil-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo

El compuesto del título, EM:m/e= 430,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 1 a partir de fenilisocianato y (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

Ejemplo 80

(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoi)-etilo



a) 5-(4-Metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona

A una solución de 0,82 g (4 mmol) de 5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 15 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente se añadió 0,20 g (5 mmol) de hidruro de sodio al 55% en aceite. Tras agitar durante 30 min a temperatura ambiente se añadieron 0,75 g (5 mmol) de cloruro de p-metoxibencilo y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. Para la extracción la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se re-extrajo con ácido clorhídrico 1N y las fases acuosas se lavaron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo= 1:1) para proporcionar 1,175 g (91%) de 5-(4-metoxibencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona como un aceite incoloro; EM: m/e : 330,4 (M+H⁺).

b) (RS)-7-Amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo-[b,d]azepin-6-ona

A una solución de 1,15 g (3,5 mmol) de 5-(4-metoxibencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 15 ml de tolueno se añadieron 0,836 g (7 mmol) de nitrito de isoamilo y la mezcla se enfrió a 0°C. Una solución de 21,4 ml (10,5 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,5 M en tolueno) se añadió lentamente y la agitación continuó durante 2 horas a esta temperatura. Se añadió una solución de hidrogenosulfato de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo.

Las fases orgánicas combinadas se re-extrajeron con agua y se secaron (MgSO₄). Tras la evaporación del disolvente se obtuvo un sólido, este se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano / metanol= 95:5) para proporcionar 1,03 g (81%) de oxima. Este compuesto se disolvió en etanol (5 ml) y se añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico 2N. Se añadió Paladio sobre carbono (10%, Degussa 1835, 100 mg) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar de presión de H₂ durante 24 horas a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y ácido clorhídrico 4N (2 ml). La solución acuosa se separó, se ajustó a pH básico con hidróxido de sodio y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Tras el secado (MgSO₄) y la evaporación del acetato de etilo 0,8 g (63%) del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM:m/e: 345,3 (M+H⁺).

c) (S)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d] azepin-6-ona

(RS)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d] azepin-6-ona racémico se separó mediante cromatografía sobre Chiralpak EA con una mezcla 1:3- de isopropanol y heptano como eluyente para proporcionar:

(S)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d] azepin-6-ona, [α]_D 589= -146° (1% en CHCl₃) y
(R)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d] azepin-6-ona, [α]_D 589= +148° (1% en CHCl₃).

d) (S)-7-Amino-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona

d) (S)-7-Amino-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona

Una solución de 0,55 g (1,6 mmol) de (S)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, 3,74 ml (50 mmol) de ácido trifluoroacético y 1,4 ml (16 mmol) de ácido trifluorometano sulfónico en 38 ml diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó por destilación y la extracción con solución de bicarbonato sódico acuoso /acetato de etilo seguido de cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol (100-95/0-5) proporcionó 0,35 g (96%) de (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona como un sólido naranja;EM:m/e : 225,4 (M+H⁺).

e) (S)-2-Hidroxi-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-il)-propionamida

Una solución de 0,20g (0,9 mmol) de (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 8 ml de tetrahidrofurano se trató a 0°C con 0,09 g (0,99 mmol) de L- ácido láctico, 0,14 g (0,9 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol hidrato, 314 µl (1,8 mmol) de N-etildisopropilamina y 0,18 g (0,9 mmol) de hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodi-imida. Tras agitar a temperatura ambiente toda la noche la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 1N acuoso /acetato de etilo. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo /ciclohexano (0-100/100-0) proporcionó 0,19 g (70%) de (S)-2-hidroxi-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida como un sólido blanco;EM: m/e : 297,1 (M+H⁺).

f) Carbonato de 4-nitro-fenilo (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster

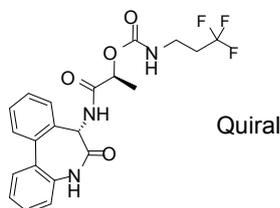
0,17 g (0,57 mmol) de (S)-2-hidroxi-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida en 5 ml de diclorometano se agitaron con 93 µl (1,15 mmol) de piridina y 0,14 g (0,69 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente toda la noche. La cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/ciclohexano (0-100/100-0) proporcionó 0,27 mg (75%) de carbonato de 4-nitro-fenilo (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster como un sólido blanco;EM: m/e : 462,3 (M+H⁺).

g) (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo

0,12 g (0,25 mmol) de carbonato de 4-nitro-fenilo (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster y 543 µl 2,2,3,3,3 pentafluoro-propilamina se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. La cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (100-0 a 75-25) proporcionó 0,075 g (63%) de (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo como un sólido blanco;EM: m/e : 472,1 (M+H⁺), [α] 589= -76,4° (1% en MeOH).

Ejemplo 81

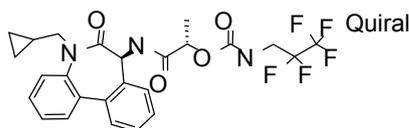
(3,3,3-Trifluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



El compuesto del título,EM:m/e= 436 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 80 f) y g) a partir de 3,3,3-trifluoropropilamina y (S)-2-hidroxi-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.

Ejemplo 82

(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo



a) (S)-7-Amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona

(R,S)-7-Amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona se separó mediante HPLC sobre Chiralpak EA usando una mezcla 1:4- de isopropanol y heptano como eluyente para proporcionar (S)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, [α] 589= -162° (1% en MeOH), y (R)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, [α] 589= +163° (1% en MeOH).

b) (S)-N-((S)-5-Ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-hidroxi-propionamida

Una solución de 0,47g (1,69 mmol) de (S)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 15 ml de tetrahidrofurano se trató a 0°C con 0,17 g (1,86 mmol) de ácido L-láctico, 0,26 g (1,69 mmol) de 1-hidroxibenzo-

triazol hidrato, 590 μ l (3,38 mmol) de N-etildiiso-propilamina y 0,33 g (1,69 mmol) de hidrocloreto de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida. Tras agitar a temperatura ambiente toda la noche la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 1N acuoso/acetato de etilo. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/ciclohexano (0-100/100-0) proporcionó 0,50 g (84%) de (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-hidroxi-propionamida como un sólido blanco; EM: m/e: 351,4 ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{25} = -131^\circ$ (1% en MeOH).

c) Carbonato de (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo 4-nitro-fenil éster

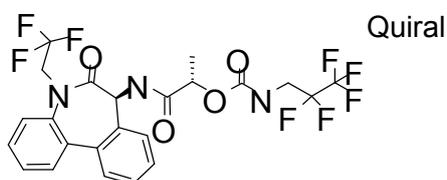
0,46 g (1,32 mmol) de (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-hidroxi-propionamida en 15 ml de diclorometano se agitó con 213 μ l (2,64 mmol) de piridina y 0,33 g (1,58 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente toda la noche. La cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/ciclohexano (0-100/100-0) proporcionó 0,63 mg (92%) de carbonato de (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo 4-nitro-fenil éster como una espuma blanca; EM: m/e : 516,5 ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{25} = -164^\circ$ (0,94% en MeOH).

d) (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo

0,61 g (1,18 mmol) de carbonato de (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo 4-nitro-fenil éster y 2,5 ml de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. La cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (100-70/0-30) proporcionó 0,61 g (98%) de (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo como un sólido blanco; EM: m/e : 526,0 ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{25} = -94^\circ$ (1,1% en MeOH).

Ejemplo 83

(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil]-etilo



a) 7-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona

(RS)-7-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona racémico se separó mediante cromatografía sobre Chiralpak EA usando una mezcla 15:85- de isopropanol y heptano como eluyente para proporcionar (S)-7-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, $[\alpha]_D^{25} = -29^\circ$ (1% en $CHCl_3$) y (R)-7-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, $[\alpha]_D^{25} = +26^\circ$ (1% en $CHCl_3$).

b) (S)-2-Hidroxi-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-propionamida

Una solución de 0,26 g (0,85 mmol) de (S)-7-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 18 ml de tetrahidrofurano se trató a $0^\circ C$ con 0,08 g (0,94 mmol) de ácido L-láctico, 0,13 g (0,85 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol hidrato, 297 μ l (1,70 mmol) de N-etildiisopropilamina y 0,17 g (0,85 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida. Tras agitar a temperatura ambiente toda la noche la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 1N acuoso /acetato de etilo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/heptano (0-100/100-0) proporcionó 0,22 g (68%) de (S)-2-hidroxi-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-propionamida como un sólido gris; EM: m/e: 379,4 ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{25} = -23^\circ$ (1,1% en $CHCl_3$).

c) Carbonato de 4-nitro-fenilo (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil]-etil éster

0,20 g de (0,53 mmol) (S)-2-hidroxi-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-propionamida en 5 ml de diclorometano se agitaron con 85 μ l (1,06 mmol) de piridina y 0,13 g (0,64 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente toda la noche. La cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/ciclohexano (0-100/100-0) proporcionó 0,07 mg (23%) de carbonato de 4-nitro-fenilo (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil]-etilo como un sólido blanco; EM: m/e : 544,3 ($M+H^+$).

d) (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil]-etilo

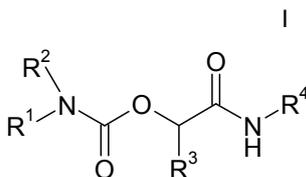
0,065 g (0,12 mmol) de carbonato de 4-nitro-fenilo (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil]-etilo y 0,26 ml de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina se agitaron a temperatura

ambiente toda la noche. La cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (100-40/0-60) proporcionó 0,06 g (86%) de (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil]-etilo como una espuma blanca, EM: m/e : 554,3 (M+H⁺), [α]_D 589= -4,4° (0,75 % en CHCl₃).

5

REIVINDICACIONES

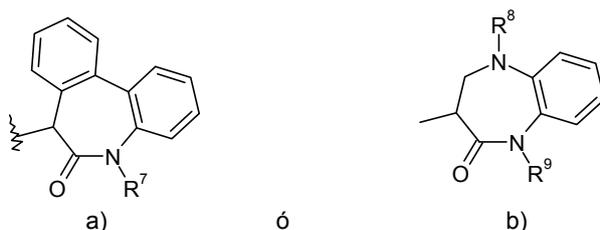
1. Compuestos de fórmula general



en donde

- 5 R¹ es $-(CHR')_q$ -arilo o $-(CHR')_q$ -heteroarilo, que están sin sustituir o mono, di- o tri-sustituidos por alquilo inferior, alcoxilo inferior, CF₃ o halógeno, o es alquilo inferior, alqueno inferior, $-(CH_2)_n$ -Si(CH₃)₃, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -S-alquilo inferior, $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -[CH(OH)]_m-(CF₂)_p-CH_qF_(3-q), o es $-(CH_2)_n$ -CR₂-CF₃, en donde los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo;
- R' es hidrógeno o alquilo inferior;
- 10 n es 1, 2 ó 3;
- m es 0 ó 1;
- p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- q es 0, 1, 2 ó 3;
- 15 R² es hidrógeno o alquilo inferior;
- R³ es hidrógeno, alquilo inferior, $-CH_2CF_2CF_3$, CH₂CF₃, (CH₂)₂CF₃, CF₃, CHF₂, CH₂F o es arilo, opcionalmente mono, di o tri-sustituidos por halógeno, o es $-(CH_2)_nNR^5R^6$, en donde R⁵ y R⁶ son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;
- R⁴ es uno de los siguientes grupos

20



en donde

- 25 R⁷ es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -CF₃ o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;
- R⁸ es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)$ -fenilo, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)O$ - $(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-C(O)O$ - $(CH_2)_n$ -alquilo inferior, $-C(O)NH$ - $(CH_2)_n$ -alquilo inferior o $-C(O)NH$ - $(CH_2)_n$ -cicloalquilo;
- R⁹ es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_n$ -CF₃;

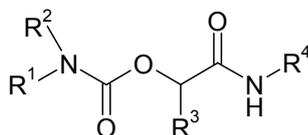
30 en donde el término "inferior" en "alquilo inferior" o "alcoxilo inferior" significa que el grupo contiene de 1 a 10 átomos de carbono y el término "inferior" en alqueno inferior" significa que el grupo contiene de 2 a 10 átomos de carbono;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos.

2. Compuestos de fórmula general

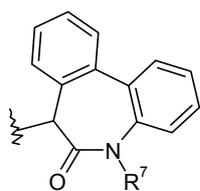
35

I-1



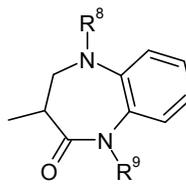
en donde

- 40 R¹ es $-(CH_2)_n$ -arilo o $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, que están sin sustituir o mono, di- o tri-sustituidos por alquilo inferior, alcoxilo inferior, CF₃ o halógeno, o es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -S-alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -CH₂F, $-(CH_2)_n$ -CF₃, $-(CH_2)_n$ -CF₂-CF₃, $-(CH_2)_n$ -CF₂-CHF₂, $-(CH_2)_n$ -CR₂-CF₃, y en donde los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo;
- R² es hidrógeno o alquilo inferior;
- R³ es hidrógeno, alquilo inferior, $-CH_2F$, CHF₂, CF₃, arilo, opcionalmente mono, di o tri-sustituido por halógeno, o es $-(CH_2)_nNR^5R^6$, en donde R⁵ y R⁶ son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;
- 45 R⁴ es uno de los siguientes grupos



a)

o



b)

en donde

5 R^7 es alquilo inferior;

R^8 , R^9 son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-C(O)$ -fenilo; en donde el término "inferior" en "alquilo inferior" o "alcoxilo inferior" significa que el grupo contiene de 1 a 10 átomos de carbono;

10 y sales de adición ácida farmacéuticamente adecuadas, enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos.

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es a).

15 4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es $-CH_2$ -fenilo, sin sustituir o mono, di- o tri-sustituídos por alquilo inferior, alcoxilo inferior, CF_3 o halógeno.

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en donde los compuestos son
 20 (2,3-difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2-trifluorometil-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2-metil-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo
 (2,4-difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (3,4-difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,3,5-trifluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo o
 (2,3,6-trifluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo.

25 6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es $-(CH_2)_n-[CH(OH)]_m-(CF_2)_p-CH_qF_{(3-q)}$.

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, cuyos compuestos son
 30 (2,2,2-trifluoro-etil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-
 etilo,
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de 2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarba-
 moil)-etilo,
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-propilo,
 35 (2,2,2-trifluoro-etil)-carbamato de 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-propilo,
 (2,2,2-trifluoro-etil)-carbamato de 2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarba-
 moil)-etilo,
 (3,3,3-trifluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 40 (3,3,4,4,4-pentafluoro-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-
 etilo,
 (2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarba-
 moil)-etilo,
 (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluoro-octil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-diben-
 45 zo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,2-trifluoro-etil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (3,3,3-trifluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
 50 ilcarbamoil)-etilo o
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-
 7-ilcarbamoil]-etilo.

8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto es ciclopropilmetil-
 carbamato de 3-metil-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-butilo.

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R¹ es -(CH₂)_n-CR₂-CF₃, en donde los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo.

5 11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto es (1-trifluorometil-ciclopropilmetil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo.

12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R¹ es alquilo inferior.

10 13. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es (3,3-dimetil-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo.

14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es b).

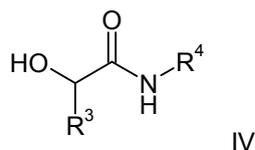
15 15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 14, en donde los compuestos son (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoil)-etilo

(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoil)-etilo

20 (S)-5-metil-4-oxo-3-[(S)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil-carbamoiloxi)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo o

(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-[(S)-5-(ciclopropilmetil-carbamoil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoil]-etilo.

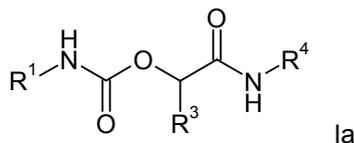
25 16. Un proceso para preparar un compuesto como se define en las reivindicaciones 1 – 15, que comprende a) reaccionar un compuesto de fórmula



con a compuesto de fórmula

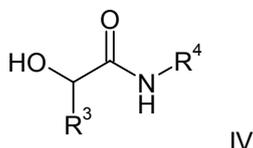
30 R^1NCO III

para formar un compuesto de fórmula



en donde R¹ – R⁴ poseen el significado descrito en la reivindicación 1, o

35



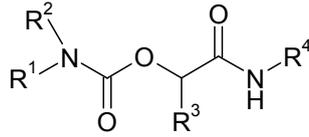
b) reaccionar un compuesto de fórmula

con un compuesto de fórmula

NHR^1R^2 II

40

en presencia de un equivalente fosgeno adecuado y una base, para dar un compuesto de fórmula



en donde R¹ – R⁴ poseen el significado descrito en la reivindicación 1, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

- 5 17. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se reivindica en cualquiera de la reivindicaciones 1 – 15 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
18. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 17 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 10 19. El uso de un compuesto en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 15 para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
20. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 15