

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 025**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/553** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2014 PCT/JP2014/054724**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14133022**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2014 E 14756740 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2963043**

54 Título: **Derivado de tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina**

30 Prioridad:

**28.02.2013 US 201361770469 P**

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

**05.10.2018**

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)  
6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku  
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAISHI, MAMORU;  
SATO, NOBUHIRO;  
SHIBUGUCHI, TOMOYUKI;  
MOTOKI, TAKAFUMI;  
TAKAHASHI, YOSHINORI;  
SASAKI, TAKEO y  
BRAUNTON, ALAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 685 025 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**

Derivado de tetrahydroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un derivado de tetrahydroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina que tiene una acción antagonista contra el receptor de glutamato metabotrópico del grupo II o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto como un principio activo.

Técnica anterior relacionada

- 10 El ácido glutámico se conoce como uno de los principales neurotransmisores excitadores que funcionan para ajustar funciones avanzadas de memoria, aprendizaje y similares en un sistema nervioso central de un mamífero. Los receptores de glutamato se clasifican aproximadamente en dos tipos, es decir, receptores de glutamato ionotrópicos (receptores GluI) y receptores de glutamato metabotrópicos (receptores Glum) acoplados con proteína G (véase el Documento no de patente 1).
- 15 Los receptores GluI se clasifican, basándose en los tipos de sus agonistas, en tres tipos, es decir, receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), receptores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y receptores de kainato. Por otra parte, los receptores Glum tienen 8 subtipos (GlumR1 a 8) y se clasifican, basándose en un sistema de señalización con el que se van a conjugar y características farmacológicas, en el grupo I (GlumR1, GlumR5), grupo II (GlumR2, GlumR3) y grupo III (GlumR4, GlumR6, GlumR7 y GlumR8). Los GlumR de grupo II y
- 20 grupo III se expresan como un autorreceptor o un heterorreceptor principalmente en la terminación nerviosa, de manera que suprimen la proteína Gi de la vía adenilato ciclasa y regulan una actividad específica de canales de  $K^+$  o  $Ca^{2+}$  (véase el Documento no de patente 2).

- 25 Los antagonistas contra los GlumR del grupo II, entre éstos los receptores de glutamato, muestran una acción para mejorar la función cognitiva en modelos animales y también muestran una acción antidepresiva y una acción ansiolítica, y por tanto, se sugiere que los antagonista de GlumR del grupo II son eficaces como un novedoso potenciador o antidepresivo de la función cognitiva (véanse los Documentos no de patente 3, 4 y 5).

Lista de referenciasBibliografía de patentes

- 30 El documento WO2010/068520 desvela derivados imidazoheterocíclicos sustituidos, pero no dice nada con respecto a la actividad de dichos compuestos en receptores de Glum.

Los documentos WO02/083665, WO2007/039439, WO2010/060589 y WO2006/099972 desvelan diferentes agonistas de receptores de Glum que son estructuralmente distantes de los compuestos de la presente invención.

Bibliografía no de patentes

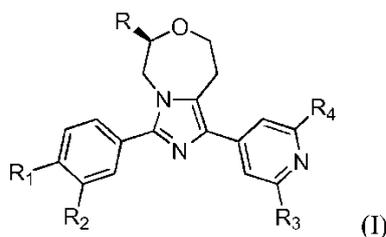
- [Bibliografía no de patente 1] Science, 258, 597-603, 1992
- 35 [Bibliografía no de patente 2] Trends Pharmacol. Sci., 14, 13 (1993)
- [Bibliografía no de patente 3] Neuropharmacol., 46 (7), 907-917 (2004)
- [Bibliografía no de patente 4] Pharmacol. Therapeutics, 104(3), 233-244 (2004)
- [Bibliografía no de patente 5] Neuropharmacol., 66, 40-52 (2013)

SUMARIO DE LA INVENCION

- 40 Es un objeto de la presente invención proporcionar un derivado de tetrahydroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga una acción antagonista contra receptores de glutamato metabotrópico del grupo II, y una composición farmacéutica que comprende los mismos.

La presente invención se refiere a [1] a [18] a continuación:

- 45 [1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, en la que

cuando R es un átomo de hidrógeno,

5 R<sub>1</sub> es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo metoxi sustituido con un grupo fenilo, un grupo metoxi sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo etoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o grupo cicloalquiloxi C<sub>3-8</sub>,

10 R<sub>2</sub> es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo opcionalmente sustituido con 2 a 3 átomos de flúor, un grupo metoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o un grupo etoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y

R<sub>4</sub> es un átomo de flúor o un grupo metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o cuando R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

15 R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-8</sub>, o un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 6 miembros,

20 R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y

25 R<sub>4</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>.

[2] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [1], en el que

R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

30 R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-8</sub>, o un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 6 miembros,

35 R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y

R<sub>4</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>.

40 [3] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [2], en el que R es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo fluorometilo o un grupo difluorometilo.

[4] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [3], en el que R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo etilo, un grupo 1,1-difluoroetilo, un grupo metoxi, un

grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo etoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2-propiloxi, un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo ciclopropiloxi o un grupo (oxetan-3-il)oxi.

5 [5] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [4], en el que R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroximetilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo etoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2-propiloxi, un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo ciclobutilmetoxi o un grupo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi.

10 [6] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [5], en el que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

[7] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [6], en el que R<sub>4</sub> es un grupo metilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo hidroximetilo o un grupo metoxi.

[8] El compuesto según [1], que se selecciona de los siguientes compuestos o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo:

- 15 (R)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,  
 (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,  
 (R)-6-metil-3-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 20 (R)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,  
 (R)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 25 (S)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,  
 (S)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,  
 (R)-3-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 30 (R)-3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,  
 (R)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 35 (S)-3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,  
 (R)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,  
 (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 40 (S)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,  
 (S)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 45 (R)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,  
 (R)-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,  
 (R)-3-(3-cloro-4-etoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,

(R)-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,

(S)-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,

5 (S)-3-(3-cloro-4-etoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,

(S)-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,

10 (R)-3-(3-(fluorometil)-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,

(S)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-6-(fluorometil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina, (S)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina, y

15 (S)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina.

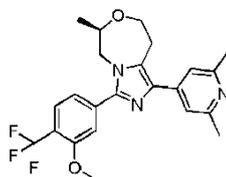
(R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,

(R)-3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,

(R)-3-(4-cloro-3-(difluorometil)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina, y

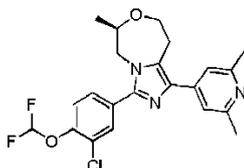
20 (S)-3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina.

[9] El compuesto según [1], que es (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



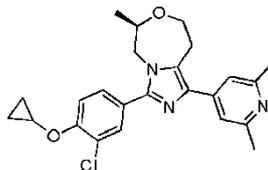
25 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

[10] El compuesto según [1], que es (R)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



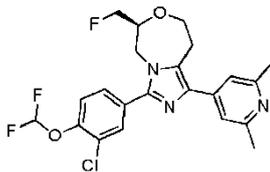
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 [11] El compuesto según [1], que es (R)-3-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



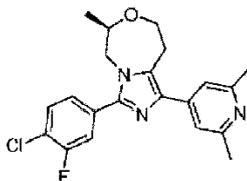
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

[12] El compuesto según [1], que es (S)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



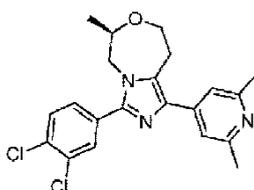
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 [13] El compuesto según [1], que es (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



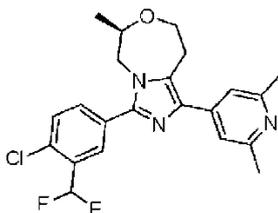
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 [14] El compuesto según [1], que es (R)-3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



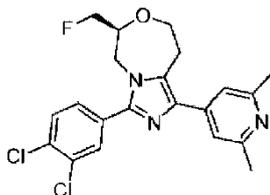
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [15] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [8], que es (R)-3-(4-cloro-3-(difluorometil)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

[16] El compuesto según [1], que es (S)-3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazon[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



20 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

[17] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable según uno cualquiera de [1] a [16], y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[18] La composición farmacéutica según [17], para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

#### EFFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCION

5 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) (en lo sucesivo también denominado el derivado de tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo muestra una acción antagonista contra receptores de glutamato metabotrópico del grupo II. Por tanto, el derivado de tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina de la presente invención o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un posible uso como agente terapéutico para enfermedades o síntomas para los que funciona eficazmente la acción antagonista contra receptores de glutamato metabotrópico del grupo II, tales como enfermedad de Alzheimer.

#### 10 DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

En lo sucesivo, se explicarán los significados de signos, términos y similares usados en el presente documento, y la presente invención se describirá con detalles.

15 La presente invención incluye un compuesto isotópicamente marcado del compuesto de fórmula (I). El compuesto isotópicamente marcado es equivalente al compuesto de fórmula (I), excepto que uno o más de átomos se sustituyen por átomo(s) que tiene(n) una masa atómica o un número másico diferente de los normalmente encontrados en la naturaleza. Ejemplos de un isótopo que se puede incorporar en el compuesto de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, cloro, fósforo, azufre y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ .

20 El compuesto de la presente invención que contiene cualquiera de los isótopos anteriormente mencionados y/u otro isótopo, y un derivado farmacéuticamente aceptable (tal como una sal) del mismo, se encuentran en el alcance de las reivindicaciones en el presente documento. El compuesto isotópicamente marcado de la presente invención, por ejemplo en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y/o  $^{14}\text{C}$ , puede ser útil en ensayos de tisular de fármacos y/o sustratos. Se consideran los isótopos  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$  por ser útiles debido a que estos isótopos pueden ser fácilmente preparados y detectados. Se consideran los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  por ser útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), se considera que el isótopo  $^{125}\text{I}$  es útil en SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único), y estos isótopos son todos útiles en obtención de imágenes del cerebro. La sustitución por un isótopo más pesado tal como  $^2\text{H}$  causa, debido a su mayor estabilidad metabólica, algunos tipos de ventajas, en un tratamiento, de, por ejemplo, extensión de la semivida *in vivo* o reducción de una dosis necesaria, y por tanto, se considera útil en circunstancias dadas. Se puede preparar similarmente un compuesto isotópicamente marcado del compuesto de fórmula (I) de la presente invención usando un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible en lugar de un reactivo no isotópicamente marcado y realizando los procedimientos desvelados en los esquemas y/o ejemplos descritos más adelante.

En el presente documento, un "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares, y es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

35 Un "grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ " significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo iso-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1-metil-2-etilpropilo, un grupo 1-etil-2-metilpropilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2-metilpentilo y un grupo 3-metilpentilo, y más preferible ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo n-propilo.

45 Un "grupo alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ " significa un grupo oxi que se une al "agrupado alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ", y ejemplos específicos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 1-propiloxi, un grupo 2-propiloxi, un grupo 2-metil-1-propiloxi, un grupo 2-metil-2-propiloxi, un grupo 1-butiloxi, un grupo 2-butiloxi, un grupo 1-pentiloxi, un grupo 2-pentiloxi, un grupo 3-pentiloxi, un grupo 2-metil-1-butiloxi, un grupo 3-metil-1-butiloxi, un grupo 2-metil-2-butiloxi, un grupo 3-metil-2-butiloxi, un grupo 2,2-dimetil-1-propiloxi, un grupo 1-hexiloxi, un grupo 2-hexiloxi, un grupo 3-hexiloxi, un grupo 2-metil-1-pentiloxi, un grupo 3-metil-1-pentiloxi, un grupo 4-metil-1-pentiloxi, un grupo 2-metil-2-pentiloxi, un grupo 3-metil-2-pentiloxi, un grupo 4-metil-2-pentiloxi, un grupo 2-metil-3-pentiloxi, un grupo 3-metil-3-pentiloxi, un grupo 2,3-dimetil-1-butiloxi, un grupo 3,3-dimetil-1-butiloxi, un grupo 2,2-dimetil-1-butiloxi, un grupo 2-etil-1-butiloxi, un grupo 3,3-dimetil-2-butiloxi grupo y un grupo 2,3-dimetil-2-butiloxi, y ejemplos preferibles incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi y un grupo 1-propiloxi.

Un "grupo cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ " significa un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono, y ejemplos específicos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo.

55 Un "grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor" significa el "grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ " sin sustituir o el "grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ " en el que 1 a 3 átomos de hidrógeno se sustituyen con un átomo de flúor. Ejemplos específicos del agrupado alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 1 a 3 átomos de flúor incluyen un grupo fluorometilo, un grupo 1-

fluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo difluorometilo, un grupo 1,1-difluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo trifluorometilo y un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

5 Un "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" significa el " grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>" sin sustituir o el "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>" en el que 1 a 3 átomos de hidrógeno se sustituyen con un átomo de flúor o un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>. Ejemplos específicos del grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor incluyen un grupo fluorometoxi, un grupo 1-fluoroetoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 3-fluoropropiloxi, un grupo difluorometoxi, un grupo 1,1-difluoroetoxi, un grupo 2,2-difluoroetoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi. Ejemplos específicos del grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> incluyen un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo ciclobutilmetoxi, un grupo ciclopentilmetoxi, un grupo ciclohexilmetoxi, un grupo ciclopropiletoxi, un grupo ciclobutiletoxi, un grupo ciclopentiletoxi y un grupo ciclohexiletoxi.

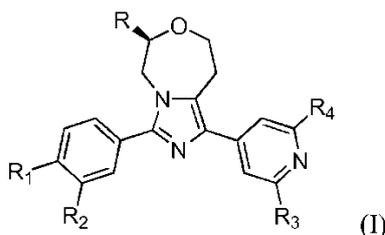
10 Un "grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" significa un grupo oxi que se une al "grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>", y ejemplos específicos incluyen un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo cicloheptiloxi y un grupo ciclooctiloxi.

15 Un "grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" significa un grupo de anillo de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos de nitrógeno, oxígeno, azufre y similares, y ejemplos específicos incluyen un grupo 3-azetidino, un grupo 1-metil-3-azetidino, un grupo 3-pirrolidino, un grupo 1-metil-3-pirrolidino, un grupo 1-metil-3-piperidino, un grupo 1-metil-4-piperidino, un grupo 3-oxetano, un grupo 3-tetrahidrofurilo, un grupo 3-tetrahidropirano, un grupo 4-tetrahidropirano, un grupo 3-tetrahidrotieno y un grupo 4-tetrahidrotiopirano.

20 Un "grupo heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>" significa un grupo oxi que se une al "grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros", y ejemplos específicos incluyen un grupo 3-azetidinoxido, un grupo 1-metil-3-azetidinoxido, un grupo 3-pirrolidininoxido, un grupo 1-metil-3-pirrolidininoxido, un grupo 1-metil-3-piperidininoxido, un grupo 1-metil-4-piperidininoxido, un grupo 3-oxetaninoxido, un grupo 3-tetrahidrofurinoxido, un grupo 3-tetrahidropiraninoxido, un grupo 4-tetrahidropiraninoxido, un grupo 3-tetrahidrotieninoxido y un grupo 4-tetrahidrotiopiraninoxido.

25 El derivado de tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina de fórmula (I) de la presente invención puede estar en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Ejemplos específicos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable incluyen sales de ácido inorgánico (tales como un sulfato, un nitrato, un perclorato, un fosfato, un carbonato, un bicarbonato, un fluorhidrato, un clorhidrato, un bromhidrato y un yodhidrato), carboxilatos orgánicos (tales como un acetato, un oxalato, un maleato, un tartrato, un fumarato y un citrato), sulfonatos orgánicos (tales como un metanosulfonato, un trifluorometanosulfonato, un etanosulfonato, un bencenosulfonato, un toluenosulfonato y un canforsulfonato) y sales de aminoácido (tales como un aspartato y un glutamato).

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo:



35 en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, en la que

cuando R es un átomo de hidrógeno,

40 R<sub>1</sub> es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo metoxi sustituido con un grupo fenilo, un grupo metoxi sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo etoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,

R<sub>2</sub> es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo opcionalmente sustituido con 2 a 3 átomos de flúor, un grupo metoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o un grupo etoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

45 R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y

R<sub>4</sub> es un átomo de flúor o un grupo metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o

cuando R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

- R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-8</sub> o un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 6 miembros,
- 5 R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,
- R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y
- 10 R<sub>4</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>.
- [2] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [1], en el que
- R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
- 15 R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-8</sub>, o un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 6 miembros,
- R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,
- 20 R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y
- R<sub>4</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>.
- 25 [3] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [2], en el que R es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo fluorometilo o un grupo difluorometilo.
- [4] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [3], en el que R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo etilo, un grupo 1,1-difluoroetilo, un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo etoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2-propiloxi, un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo ciclopropiloxi o un grupo (oxetan-3-il)oxi.
- 30 [5] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [4], en el que R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroximetilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo etoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2-propiloxi, un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo ciclobutilmetoxi o un grupo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi.
- 35 [6] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [5], en el que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- 40 [7] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [6], en el que R<sub>4</sub> es un grupo metilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo hidroximetilo o un grupo metoxi.
- [8] El compuesto según [1], que se selecciona de los siguientes compuestos o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos:
- 45 (R)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-6-metil-3-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,

- (R)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 5 (S)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (S)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 10 (R)-3-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 15 (S)-3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 20 (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (S)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (S)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 25 (R)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(3-cloro-4-etoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 30 (R)-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (S)-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (S)-3-(3-cloro-4-etoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 35 (S)-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(3-(fluorometil)-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 40 (S)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-6-(fluorometil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (S)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo [1,5-d][1,4]oxazepina, y
- (S)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina.
- 45 (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,

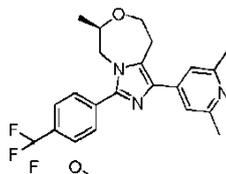
(R)-3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,

(R)-3-(4-cloro-3-(difluorometil)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina, y

5

(S)-3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina.

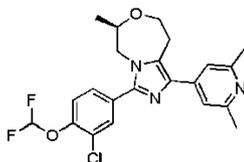
[9] El compuesto según [1], que es (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

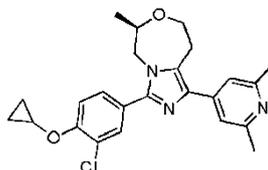
[10] El compuesto según [1], que es (R)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

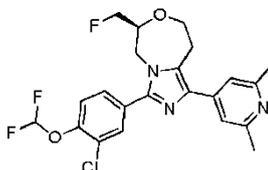
15

[11] El compuesto según [1], que es (R)-3-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

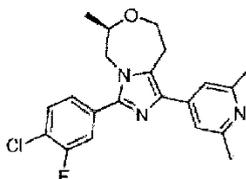
[12] El compuesto según [1], que es (S)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



20

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

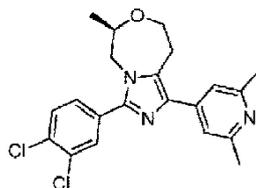
[13] El compuesto según [1], que es (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



25

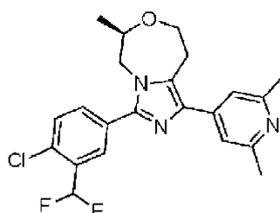
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

[14] El compuesto según [1], que es (R)-3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



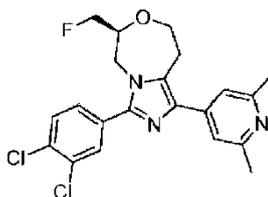
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 [15] El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según [8], que es (R)-3-(4-cloro-3-(difluorometil)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

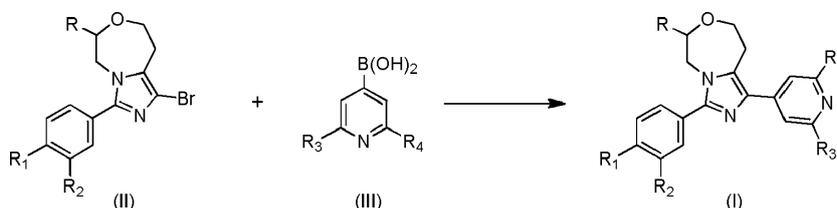
10 [16] El compuesto según [1], que es (S)-3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazon[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 A continuación, se describirá un método de producción del compuesto representado por la fórmula (I) (denominado en lo sucesivo el compuesto (I), cuya expresión se usa similarmente para otros compuestos representados por otras fórmulas) de la presente invención o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esquema 1



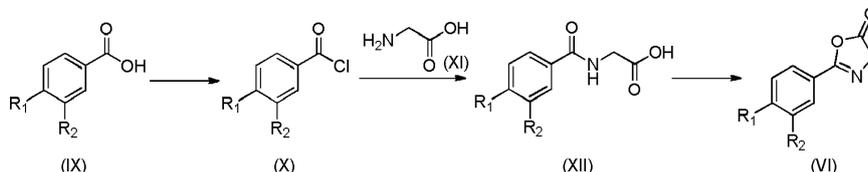
20 Se puede preparar el compuesto (I) (en el que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan lo mismo que se ha definido anteriormente) según el Esquema 1 por, por ejemplo, la reacción de Suzuki-Miyaura de un compuesto (II) con un compuesto (III). La reacción de Suzuki-Miyaura se puede realizar calentando el compuesto (II) y el compuesto (III) en un disolvente en presencia de, por ejemplo, un catalizador de paladio y una base, con un ligando de fósforo añadido si fuera necesario. Como catalizador de paladio se puede usar, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II), Pd<sub>2</sub>DBA<sub>3</sub> o (A-taPhos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>. Como base, se puede usar, por ejemplo, fosfato de potasio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario, carbonato sódico o carbonato de cesio. Además, como ligando de fósforo, se puede usar, por ejemplo, trifenilfosfina, butil-di(1-adamantil)fosfina o 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropil-bifenilo. No se limita especialmente el disolvente usado en la reacción, en tanto que sea un disolvente inerte, y se puede usar, por ejemplo, THF, DME, DMF, 1,4-dioxano, agua o un disolvente mixto de éstos. La reacción se acelera calentando, pero generalmente se realiza a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la disolución, y cuando la ocasión lo requiera, se puede emplear calentamiento.

30



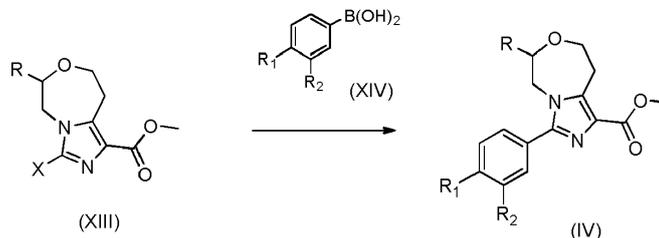
bromuro de alquilo, yoduro de alquilo, triflato de alquilo en un disolvente tal como DMF o THF en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio. Esta reacción generalmente se realiza a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la disolución.

Esquema 4



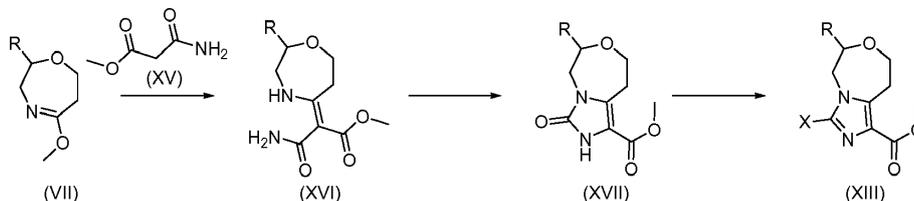
- 5 Se puede preparar el compuesto (VI) (en el que  $R_1$  y  $R_2$  representan lo mismo que se ha definido anteriormente) según el Esquema 4, por ejemplo, por cloración con ácido de un compuesto (IX), amidación de un compuesto resultante (X) y un compuesto (XI) en condiciones básicas, y ciclación de un compuesto resultante (XII). No se limita especialmente un disolvente usado en la cloración con ácido del compuesto (IX), en tanto que sea un disolvente inerte, y por ejemplo, se puede usar tolueno o DCM. Además, se puede usar, por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo para la reacción, y la reacción se acelera mediante la adición de DMF. La reacción se acelera calentando, pero generalmente se realiza a una temperatura que varía desde una temperatura de enfriamiento con hielo hasta la temperatura de reflujo de la disolución. No se limita especialmente un disolvente usado en la amidación de los compuestos (X) y (XI), en tanto que sea un disolvente inerte, y, por ejemplo, se puede usar tolueno, THF, DCM, agua o un disolvente mixto de estos. Además, como base, se puede usar, por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico. Esta reacción generalmente se realiza a una temperatura que varía desde una temperatura de enfriamiento con hielo hasta la temperatura de reflujo de la disolución. No se limita especialmente un disolvente usado en la ciclación del compuesto (XII), en tanto que sea un disolvente inerte, y se puede usar, por ejemplo, tolueno o THF. Además, se puede usar cloroformiato de metilo, cloroformiato de isopropilo, DCC para la ciclación. Esta reacción generalmente se realiza a una temperatura que varía desde  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo de la disolución.

Esquema 5



- También se puede preparar el compuesto (IV) (en el que  $R$ ,  $R_1$  y  $R_2$  representan lo mismo que se ha definido anteriormente) según el Esquema 5 por, por ejemplo, la reacción de Suzuki-Miyaura de un compuesto (XIII) (en el que  $X$  es halógeno) y un compuesto (XIV). La reacción de Suzuki-Miyaura se puede realizar calentando el compuesto (XIII) y el compuesto (XIV) en un disolvente en presencia de, por ejemplo, un catalizador de paladio y una base, con un ligando de fósforo añadido si fuera necesario. Como catalizador de paladio se puede usar, por ejemplo, tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II),  $\text{Pd}_2\text{DBA}_3$  o  $(\text{A-taPhos})_2\text{PdCl}_2$ . Como base, se puede usar, por ejemplo, fosfato de potasio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario, carbonato sódico o carbonato de cesio. Además, como ligando de fósforo, se puede usar, por ejemplo, trifenilfosfina, butil-di(1-adamantil)fosfina o 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropil-bifenil. No se limita especialmente el disolvente usado en la reacción, en tanto que sea un disolvente inerte, y se puede usar, por ejemplo, THF, DME, DMF, 1,4-dioxano o benceno. La reacción se acelera calentando, pero generalmente se realiza a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la disolución, y cuando la ocasión lo requiera, se puede emplear calentamiento.

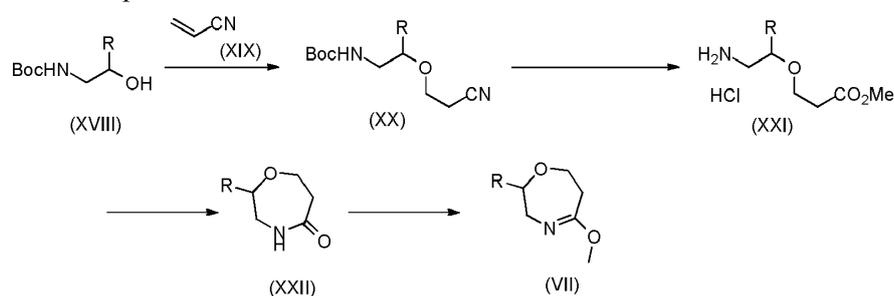
Esquema 6



- 35 Se puede preparar el compuesto (XIII) (en el que  $R$  es lo mismo que se ha definido anteriormente y  $X$  es halógeno) según el Esquema 6 por, por ejemplo, condensación del compuesto (VII) con un compuesto (XV), una reacción de

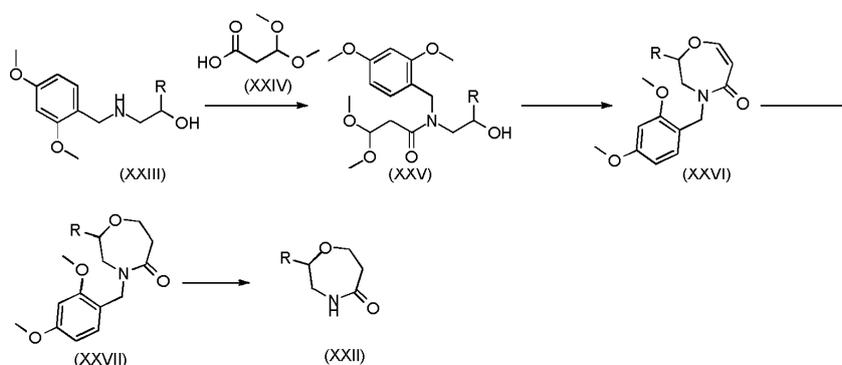
transposición de Hofmann de un compuesto resultante (XVI) y halogenación de un compuesto resultante (XVII). No se limita especialmente un disolvente usado en la condensación de los compuestos (VII) y (XV), en tanto que sea un disolvente inerte, y se puede usar, por ejemplo, tolueno, THF, DMF, DME o un disolvente mixto de estos. La reacción se acelera calentando, pero generalmente se realiza a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la disolución, y cuando la ocasión lo requiera, se puede emplear calentamiento con microondas. No se limita especialmente un disolvente usado en la reacción de transposición del compuesto (XVI), en tanto que sea un disolvente inerte, y se puede usar, por ejemplo, tolueno, THF, DME o un disolvente mixto de estos. Además, se puede usar en la reacción diacetato de yodobenceno o similares. La reacción generalmente se realiza a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la disolución. No se limita especialmente un disolvente usado en la halogenación del compuesto (XVII), en tanto que sea un disolvente inerte, y se puede usar, por ejemplo, tolueno. Además, se puede usar en la reacción oxiclورو de fósforo u oxibromuro de fósforo. La reacción se acelera calentando, pero generalmente se realiza a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la disolución.

Esquema 7



Se puede preparar el compuesto (VII) (en el que R es lo mismo que se ha definido anteriormente) según el Esquema 7 por, por ejemplo, cuatro etapas de una reacción de 1,4-adición de un compuesto (XVIII) y un compuesto (XIX), alcohólisis de un compuesto resultante (XX) en condiciones ácidas, ciclación de un compuesto resultante (XXI) en condiciones básicas y O-alkilación de un compuesto resultante (XXII). En la reacción de 1,4-adición del compuesto (XVIII), el compuesto (XIX) se puede usar como un disolvente. Como base, se puede usar DBU, TEA, DIPEA. Esta reacción generalmente se realiza a una temperatura que varía desde una temperatura de enfriamiento en hielo hasta la temperatura de reflujo de la disolución. No se limita especialmente un disolvente usado en la alcohólisis del compuesto (XX), en tanto que sea un disolvente inerte, y por ejemplo, se puede usar 1,4-dioxano. Como ácido, se puede usar cloruro de hidrógeno. Esta reacción se acelera calentando, pero generalmente se realiza a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la disolución. No se limita especialmente un disolvente usado en la ciclación del compuesto (XXI), en tanto que sea un disolvente inerte, y se puede usar, por ejemplo, metanol. Como base, se puede usar DBU, TEA, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Esta reacción se acelera calentando, pero generalmente se realiza a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la disolución. No se limita especialmente un disolvente usado en la O-alkilación del compuesto (XXII), en tanto que sea un disolvente inerte, y se puede usar, por ejemplo, DCM o tolueno. Como agente alquilante, se puede usar tetrafluoroborato de trimetiloxonio, sulfato de dimetilo. Esta reacción generalmente se realiza a una temperatura que varía desde una temperatura de enfriamiento en hielo hasta la temperatura de reflujo de la disolución.

Esquema 8



También se puede preparar el compuesto (XXII) (en el que R es lo mismo que se ha definido anteriormente) según el Esquema 8 por, por ejemplo, cuatro etapas de condensación deshidratante de un compuesto (XXIII) con un compuesto (XXIV), ciclación de un compuesto resultante (XXV) realizada en condiciones ácidas, hidrogenación de un compuesto resultante (XXVI) y desprotección de un compuesto resultante (XXVII). No se limita especialmente un disolvente usado en la condensación deshidratante del compuesto (XXIII) con el compuesto (XXIV), en tanto que

5 sea un disolvente inerte, y se puede usar, por ejemplo, THF, DMF o DCM. Además, un agente de condensación puede ser DCC, EDC, HOBt, HATU, HBTU o una combinación de cualquiera de estos. Además, se puede usar DIPEA, TEA o similares como aditivo en la reacción. Esta reacción se realiza generalmente a una temperatura que varía desde una temperatura de enfriamiento en hielo hasta la temperatura de reflujo de la disolución. No se limita especialmente un disolvente usado en la ciclación del compuesto (XXV), en tanto que sea un disolvente inerte, y se puede usar, por ejemplo, THF, acetonitrilo, tolueno o xileno. Además, un ácido puede ser, por ejemplo, PTS o PPTS. La reacción se acelera calentando, pero generalmente se realiza a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la disolución. No se limita especialmente un disolvente usado en la hidrogenación del compuesto (XXVI), en tanto que sea un disolvente inerte, y se puede usar, por ejemplo, metanol, etanol o THF. Como catalizador, se puede usar paladio/carbón, hidróxido de paladio/carbón, óxido de platino. Esta reacción generalmente se realiza a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la disolución. La desprotección del compuesto (XXVII) se puede realizar, por ejemplo, en un disolvente tal como TFA. Como aditivo, se puede usar, por ejemplo, un depurador tal como un trietilsilano. Esta reacción se acelera calentando, pero generalmente se realiza a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la disolución.

10 El compuesto (I) de la presente invención así obtenido se puede preparar en una sal farmacéuticamente aceptable por un método convencional cuando la ocasión lo requiera. El método de preparación puede ser una combinación apropiada de, por ejemplo, métodos convencionalmente empleados en el campo de la química orgánica sintética. Un ejemplo específico del método incluye valoración por neutralización de una disolución de la forma libre del presente compuesto con una disolución de ácido. Además, el compuesto (I) de la presente invención se puede transformar en un solvato por una reacción conocida de formación de solvatos cuando la ocasión lo requiera.

15 Se han descrito hasta la fecha ejemplos representativos del método de producción del compuesto (I), y compuestos de material y diversos reactivos usados en el método de producción para el compuesto (I) pueden estar en forma de una sal o un hidrato, y son diferentes dependiendo de los materiales de partida, disolventes que se van a usar y, por tanto, no se limitan especialmente en tanto que no se retrasen las reacciones. Los disolventes que se van a usar también se diferencian dependiendo de los materiales de partida, reactivos, y obviamente, no se limitan especialmente, en tanto que no retrasen las reacciones y disuelvan los materiales de partida de algún modo. Cuando el compuesto (I) se obtiene en forma de una forma libre, se puede transformar, por un método convencional, en la forma de una sal que se puede formar por el compuesto (I). Similarmente, cuando el compuesto (I) se obtiene en forma de una sal del compuesto (I), se puede transformar, por un método convencional, en una forma libre del compuesto (I). Además, se pueden purificar diversos isómeros (tales como un isómero geométrico, un isómero óptico basado en carbono asimétrico, un estereoisómero y un tautómero) obtenidos como el compuesto (I) y aislarse por medios generales de separación tales como recristalización, un método de formación de sales diaestereoméricas, resolución enzimática y diversos tipos de cromatografía (incluyendo cromatografía en capa fina, cromatografía en columna y cromatografía de gases).

20 El término "composición", usado en el presente documento, incluye un producto que contiene un componente específico en una cantidad particular, y cualquier producto directa o indirectamente preparado por una combinación de componentes particulares en cantidades particulares. Dicho término usado con respecto a una composición farmacéutica se usa destinado para incluir: un producto que contiene un principio activo y un principio inactivo que forma un vehículo; y todos los productos directa o indirectamente preparados por combinación, complejación o agregación de cualesquiera dos o más componentes, o disociación, otro tipo de reacción, o interacción de uno o más componentes. Por consiguiente, la composición farmacéutica de la presente invención incluye todas las composiciones preparadas mezclando el derivado de tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina de la presente invención con cualquiera de los vehículos farmacéuticamente aceptables. El término "farmacéuticamente aceptable" significa que un vehículo, un diluyente o un excipiente debe ser compatible con los otros componentes de la formulación y no debe ser perjudicial para los que toman la composición.

25 Los compuestos de la presente invención tienen casi todos, como capacidad de unión a los receptores de glutamato metabotrópico del grupo II, un valor de  $CI_{50}$  de 100 nM o menos, y tienen un valor de  $CI_{50}$  de preferentemente 30 nM o menos y más preferentemente 10 nM o menos.

30 El derivado de tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina de la presente invención o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una acción antagonista contra los receptores de glutamato metabotrópico del grupo II. Por consiguiente, es aplicable como un agente terapéutico para enfermedad de Alzheimer.

35 El derivado de tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina de la presente invención o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo se puede formular por un método general, y la forma farmacéutica puede ser, por ejemplo, una formulación oral (tal como un comprimido, un gránulo, un polvo, una cápsula o un jarabe), una formulación para inyección (para administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración intraperitoneal), o una formulación externa (tal como un fármaco transdérmico absorbible (incluyendo una pomada, un parche), un colirio, gotas nasales o un supositorio).

5 Para producir una formulación sólida oral, se pueden añadir un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, si fuera necesario, al derivado de tetrahydroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina de la presente invención o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y la mezcla resultante se puede preparar por un método convencional en comprimidos, gránulos, polvos o cápsulas. Además, los comprimidos, gránulos, polvos o cápsulas se pueden recubrir con una película si fuera necesario.

10 Ejemplos del excipiente incluyen lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina, ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, ejemplos del disgregante incluyen carboximetilcelulosa cálcica y croscarmelosa sódica, ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio y estearato de calcio, un ejemplo del colorante incluye óxido de titanio, y ejemplos de un agente de recubrimiento de película incluye hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa.

La formulación sólida tal como un comprimido, una cápsula, un gránulo o un polvo puede contener el derivado de tetrahydroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo en un contenido de generalmente del 0,001 al 99,5 % en peso, preferentemente del 0,001 al 90% en peso.

15 Para producir una formulación para inyección (para administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración intraperitoneal), se añaden un agente de ajuste del pH, un tampón, un agente de suspensión, un agente solubilizante, un antioxidante, un conservante (un agente antiséptico), un agente de ajuste de la tonicidad, si fuera necesario, al derivado de tetrahydroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina de la presente invención o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y la mezcla resultante se puede preparar en una formulación para inyección por un método convencional. Además, lo resultante se puede liofilizar para usarse como un producto liofilizado que se disuelve antes de uso.

20

25 Ejemplos del agente de ajuste del pH y el tampón incluyen ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos y/o sales de los mismos, ejemplos del agente de suspensión incluyen metilcelulosa, polisorbato 80 y carboximetilcelulosa sódica, ejemplos del agente solubilizante incluyen polisorbato 80 y monolaurato de polioxietilensorbitano, un ejemplo del antioxidante incluye  $\alpha$ -tocoferol, ejemplos del conservante incluyen paraoxibenzoato de metilo y paraoxibenzoato de etilo, y ejemplos del agente de ajuste de la tonicidad incluyen glucosa, cloruro sódico y manitol.

Dicha formulación para inyección puede contener el derivado de tetrahydroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo en un contenido de generalmente del 0,000001 a 99,5 % en peso, preferentemente del 0,000001 al 90 % en peso.

30 Para producir una formulación externa, se añade un material de base al derivado de tetrahydroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, y si fuera necesario, se añaden adicionalmente a la misma, por ejemplo, un conservante, un estabilizador, un agente de ajuste del pH, un antioxidante, un colorante descrito anteriormente, y la mezcla resultante se prepara por un método convencional en, por ejemplo, un fármaco transdérmico absorbible (tal como una pomada o un parche), un colirio, gotas nasales o un supositorio.

35

40 Como material de base que se va a usar, se pueden usar diversos materiales normalmente usados para, por ejemplo, medicinas, cuasi-fármacos y cosméticos. Ejemplos específicos del material incluyen aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de éster, ceras, emulsionantes, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, polialcoholes, polímeros solubles en agua, minerales de arcilla y agua purificada.

Dicha formulación externa puede contener el derivado de tetrahydroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en un contenido de generalmente del 0,000001 al 99,5 % en peso, preferentemente del 0.000001 al 90 % en peso.

45 Una dosificación del derivado de tetrahydroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina de la presente invención o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo depende del nivel de la gravedad de los síntomas, la edad, sexo y peso del paciente, la forma de administración y el tipo de sal, un tipo específico de enfermedad, y en un paciente adulto, se administra, una vez o se divide varias veces por día, a una dosis para administración por vía oral de generalmente aproximadamente 30  $\mu$ g a 10 g, preferentemente 100  $\mu$ g a 5 g y más preferentemente 100  $\mu$ g a 1 g, o una dosis para administración por inyección de generalmente aproximadamente 30  $\mu$ g a 1 g, preferentemente 100  $\mu$ g a 500 mg, y más preferentemente 100  $\mu$ g a 300 mg.

50

55 El compuesto de la presente invención se puede usar como sonda química para capturar una proteína diana de un compuesto biológicamente activo de bajo peso molecular. Específicamente, el compuesto de la presente invención se puede transformar en una sonda para cromatografía de afinidad, una sonda para fotoafinidad introduciendo un grupo de marcado, un conector en una porción distinta de una porción estructural indispensable para la expresión de actividad del compuesto por un método descrito en J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. Vol. 51, Nº 5, 2003, p. 492-498, documento WO2007/139149 o similares.

Ejemplos del grupo de marcado, el conector usado en dicha sonda química incluyen grupos que pertenecen a los siguientes grupos (1) a (5):

- 5 (1) grupos de marcado de proteína tales como grupos de marcado de fotoafinidad (tales como un grupo benzoílo, un grupo benzofenona, un grupo azido, un grupo carbonilazida, un grupo diaziridina, un grupo enona, un grupo diazo y un grupo nitro), y grupos de afinidad química (tales como un grupo cetona en el que un átomo de carbono alfa está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo carbamoílo, un grupo éster, un grupo alquiltio, un receptor de Michael de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, éster o similares, y un grupo oxirano);
- 10 (2) conectores escindibles tales como -S-S-, -O-Si-O-, un monosacárido (tal como un grupo glucosa o un grupo galactosa) y un disacárido (tal como lactosa), y conectores oligopeptídicos que se pueden escindir por una reacción enzimática;
- (3) grupos de marca de pesca tales como biotina y un grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo;
- 15 (4) grupos de marcado radiactivos tales como  $^{125}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ; grupos de marcado de fluorescencia tales como fluoresceína, rodamina, dansilo, umbeliferona, 7-nitrofurazanilo, y un grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo; grupos quimioluminiscentes tales como lumiferina y luminol; y marcadores detectables tales como iones metálicos pesados tales como iones metálicos lantanoides y radioiones; y
- 20 (5) grupos que se unen a un vehículo en fase sólida tal como perlas de vidrio, un lecho de vidrio, una placa de microtitulación, perlas de agarosa, un lecho de agarosa, perlas de poliestireno, un lecho de poliestireno, perlas de nailon y un lecho de nailon.

Se puede usar una sonda preparada introduciendo, en el compuesto de la presente invención, un grupo de marcado o similar seleccionado de los grupos anteriormente descritos (1) a (5) por el método descrito en cualquiera de las bibliografías anteriormente mencionadas como sonda química para identificar una proteína marcadora útil para la investigación de un posible fármaco diana novedoso.

- 25 En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle con referencia a Ejemplos, Ejemplos de producción, y Ejemplos de prueba. Además, las abreviaturas usadas en los ejemplos son abreviaturas comúnmente usadas muy conocidas para el experto en la materia, y algunas de las abreviaturas se describirán a continuación.

(A-taPhos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>: bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II)

BAST: trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre

- 30 Bn: bencilo

Boc: terc-butoxicarbonilo

CSA: ácido canforsulfónico

DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre

DBN: 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno

- 35 DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida

DCE: 1,2-dicloroetano

DCM: diclorometano

DIPEA: diisopropiletilamina

- 40 DME: dimetoxietano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMPI: peryodinano de Dess-Martin

DMSO: sulfóxido de dimetilo

EDC: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

- 45 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HBTU: hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HFIP: 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol

HOBT: 1-hidroxibenzotriazol

mCPBA: ácido 3-cloroperbenzoico

5 MOM: metoximetilo

n-: normal

NBS: N-bromosuccinimida

NMM: N-metilmorfolina

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: complejo (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaldio-diclorometano

10 Pd<sub>2</sub>DBA<sub>3</sub>: tris(dibencilidenacetona)dipaladio

PPTS: paratoluenosulfonato de piridinio

PTS: ácido para-toluenosulfónico

terc-: terciaria

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

15 TBS: terc-butildimetilsililo

TBSCl: cloruro de terc-butildimetilsililo

TBME: terc-butil metil éter

TEA: trietilamina

TFA: ácido trifluoroacético

20 THF: tetrahidrofurano

Ts: paratoluenosulfonilo

RMN <sup>1</sup>H: espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones

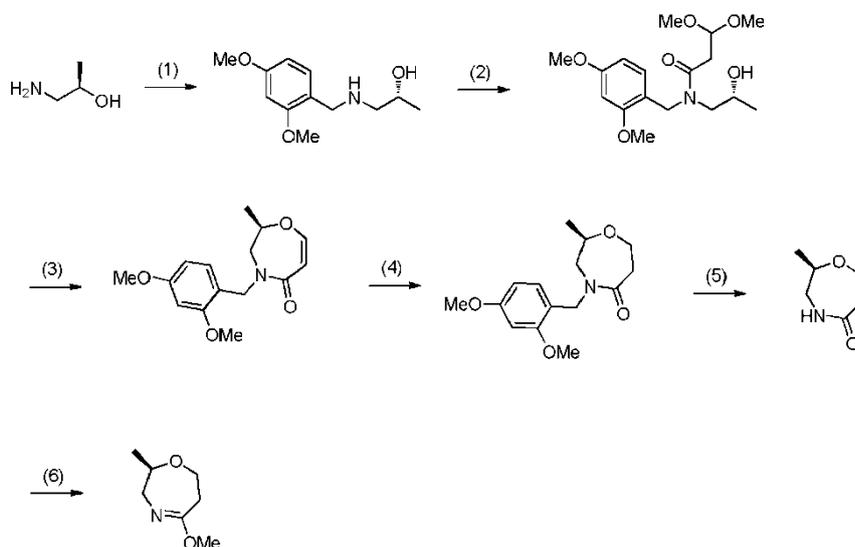
25 Los desplazamientos químicos de los espectros de resonancia magnética nuclear de protones se registran en la unidad de δ (ppm) con respecto a tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento se registran en la unidad de hercio (Hz). Los patrones incluyen: s; singlete, d; doblete, t; triplete, q; cuadruplete, a; ancho, y sep; septuplete.

El término "temperatura ambiente" en los Ejemplos y Ejemplos de producción descritos más adelante normalmente representa una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10 °C a 35 °C. El símbolo "%" indica % en peso, a menos que se describa de otro modo.

30 Los nombres químicos de los compuestos en los ejemplos y Ejemplos de producción se determinaron basándose en su estructuras químicas con referencia a "E-Notebook", versión 12 (PerkinElmer Inc.).

## Ejemplo de producción 1

## Síntesis de (R)-5-metoxi-2-metil-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina



## (1) Síntesis de (R)-1-((2,4-dimetoxibencil)amino)propan-2-ol

- 5 Se añadió 2,4-dimetoxibenzaldehído (CAS N° 613-45-65; 55,8 g, 336 mmoles) a una disolución de (R)-(-)-1-amino-2-propanol (CAS N° 2799-16-8; 24,0 g, 320 mmoles) y ácido acético (40,2 ml, 703 mmoles) en THF (440 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (102 g, 479 mmoles) al líquido de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 18 horas. El disolvente se concentró a presión reducida después de la reacción. Se añadieron disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico (100 ml) y acetato de etilo (500 ml) al residuo resultante para separar la fase orgánica. Se añadió cloroformo (300 ml) a la fase acuosa resultante para separar la fase orgánica. Se combinaron las fases orgánicas resultantes, y la resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó por filtración el agente secante, y entonces el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se filtró a través de NH-gel de sílice (acetato de etilo) para la purificación obteniéndose un compuesto del título en bruto (72 g).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm): 1,13(d,J=6,3Hz,3H), 2,34(dd,J=9,4, 12, 1Hz, 1H), 2,68(dd,J=3,1, 12, 1Hz, 1H), 3,72(d,J=2,0Hz, 2H), 3,75-3,79(m, 1H), 3,80(s, 3H), 3,82(s, 3H), 6,39-6,48(m, 2H), 7,10(d,J=8,2Hz, 1H).

## (2) Síntesis de (R)-N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(2-hidroxipropil)-3,3-dimetoxipropanamida

- 20 Se añadió DIPEA (173 ml, 995 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(1) (74,7 g, 332 mmoles), ácido 3,3-dimetoxipropiónico (CAS N° 6191-98-6; 38,5 g, 287 mmoles), EDC (95 g, 497 mmoles) y HOBT (67,2 g, 497 mmoles) en DMF (500 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 14 horas. Se añadieron agua (1 l) y acetato de etilo (1 l) a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. La resultante fase orgánica se lavó con agua (1 l) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por filtración el agente secante, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por NH-cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (61 g, 179 mmoles).

ESI-MS m/z 342 [M+H]<sup>+</sup>

## (3) Síntesis de (R)-4-(2,4-dimetoxibencil)-2-metil-3,4-dihidro-1,4-oxazepin-5(2H)-ona

- 30 Se añadió PPTS (19,7 g, 78,4 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(2) (53,5 g, 157 mmoles) en tolueno (900 ml) a temperatura ambiente, y entonces la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se añadieron una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo para separar la fase orgánica. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por filtración el agente secante, y entonces el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (30,5 g, 110 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,19(d,J=6,6Hz,3H),3,39-3,44(m,2H),3,80(s,3H),3,82(s,3H),4,03-4,11(m,1H),4,44(d,J=14,5Hz,1H),4,73(d,J=14,5Hz,1H),5,08(d,J=8,2Hz,1H),6,43-6,48(m,3H),7,24(d,J=9,0Hz,1H).

(4) Síntesis de (R)-4-(2,4-dimetoxibencil)-2-metil-1,4-oxazepan-5-ona

5 Se añadió 20 % de hidróxido de paladio/carbón (3 g, que incluye 50 % de contenido de agua) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(3) (30,5 g, 110 mmoles) en metanol (500 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se filtró a través de Celite (marca registrada), y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (29,1 g, 104 mmoles).

10 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,05(d,J=6,6Hz,3H),2,60(dd,J=5,1,15,6Hz,1H),2,92(ddd,J=2,2,11,0,15,4Hz,1H),3,20(d,J=15,2Hz,1H),3,29-3,38(m,1H),3,40-3,50(m,1H),3,56-3,66(m,1H),3,81(s,3H),3,82(s,3H),3,96(ddd,J=2,3,5,5,12,5Hz,1H),4,37(d,J=14,5Hz,1H),4,70(d,J=14,5Hz,1H),6,43-6,48(m,2H),7,21(d,J=8,6Hz,1H).

15 (5) Síntesis de (R)-2-metil-1,4-oxazepan-5-ona

Se añadió trietilsilano (26,2 ml, 164 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(4) (30,5 g, 110 mmoles) en TFA (150 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (12,3 g, 95 mmoles).

20 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,19(d,J=6,3Hz,3H),2,48-2,58(m,1H),2,89(ddd,J=2,5,10,9,15,4Hz,1H),3,03(ddd,J=0,9,7,6,15,3Hz,1H),3,35(ddd,J=3,9,8,4,15,4Hz,1H),3,57-3,76(m,2H),4,01(ddd,J=2,5,5,3,12,7Hz,1H),5,85-6,07(m,1H).

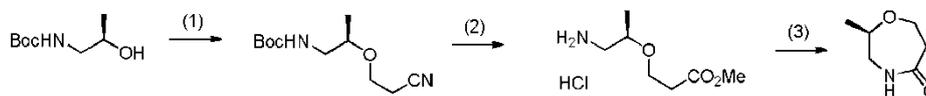
25 (6) Síntesis de (R)-5-metoxi-2-metil-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina

Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (16,8 g, 114 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(5) (13,4 g, 103 mmoles) en DCM (500 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se separó la fase orgánica. Se añadió DCM a la fase acuosa resultante, y se separó la fase orgánica. Se combinaron las fases orgánicas resultantes, la resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, entonces la resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces se separó por filtración el agente secante y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un compuesto del título (13,7 g, 96 mmoles).

30 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,19(d,J=6,4Hz,3H),2,42(ddd,J=1,2,4,5,15,6Hz,1H),2,81-2,92(m,1H),3,33-3,42(m,1H),3,47-3,59(m,3H),3,61(s,3H),3,85-3,93(m,1H).

35 Ejemplo de producción 2

Síntesis de (R)-2-metil-1,4-oxazepan-5-ona



(1) Síntesis de (R)-terc-butil(2-(2-cianoetoxi)propil)carbamato

40 Se añadió DBU (27,3 ml, 182 mmoles) a una disolución de (R)-terc-butil(2-hidroxipropil)carbamato (CAS N° 119768-44-4; 71,0 g, 405 mmoles) en acrilonitrilo (400 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Se añadió ácido acético (10,4 ml, 182 mmoles) a la mezcla de reacción, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (63,1 g, 276 mmoles).

45 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,10-1,20(m,3H),1,45(s,9H),2,59(dd,J=6,3,6,3Hz,2H),2,96-3,11(m,1H),3,23-3,41(m,1H),3,52-3,66(m,1H),3,61(td,J=6,3,9,2Hz,1H),3,75(td,J=6,3,9,2Hz,1H),4,88(s a, 1H).

(2) Síntesis de clorhidrato de 3-((1-aminopropan-2-il)oxi)propanoato de (R)-metilo

50 Se disolvió el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 2-(1) (63,1 g, 276 mmoles) en una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (691 ml) y una disolución al 5 al 10 % de cloruro de hidrógeno/metanol (140 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Se añadió además a la mezcla de reacción una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (311 ml), la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas, y entonces lo resultante se concentró

a presión reducida. Se añadió dietil éter al residuo y lo resultante se concentró a presión reducida obteniéndose un compuesto del título en bruto (76,9 g).

ESI-MS m/z 162 [M+H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de (R)-2-metil-1,4-oxazepan-5-ona

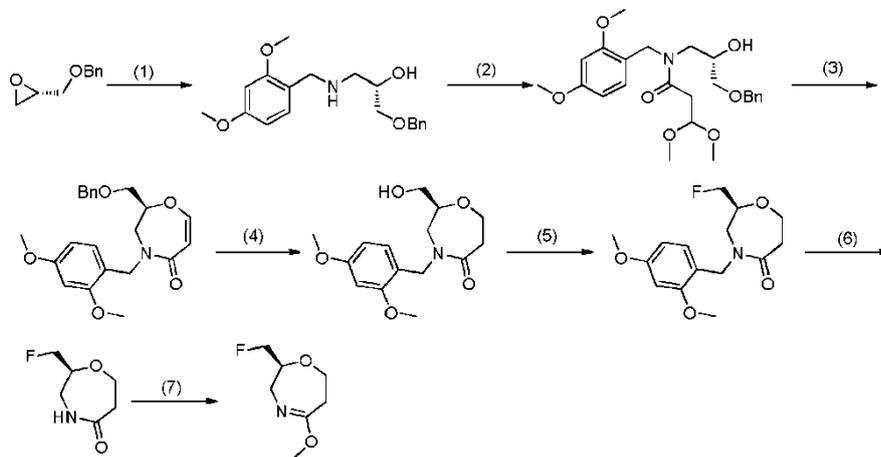
- 5 Se añadió DBU (132 ml, 884 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 2-(2) (76,9 g) en metanol (693 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) dos veces obteniéndose un compuesto del título (21,5 g, 166 mmoles).

- 10 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1,19(d,J=6,3Hz,3H),2,48-2,58(m,1H),2,89(ddd,J=2,5,10,9,15,4Hz,1H),3,03(ddd,J=0,9,7,6,15,3Hz,1H),3,35(ddd,J=3,9,8,4,15,4Hz,1H),3,57-3,76(m,2H),4,01(ddd,J=2,5,5,3,12,7Hz,1H),5,85-6,07(m,1H).

ESI-MS m/z 130 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de producción 3

- 15 Síntesis de (S)-2-(fluorometil)-5-metoxi-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina



(1) Síntesis de (S)-1-(benciloxi)-3-((2,4-dimetoxibencil)amino)propan-2-ol

- 20 Se añadió bis(trifluorometanosulfonyl)imida de litio (87 g, 304,5 mmoles) a una disolución de 2,4-dimetoxibencilamina (CAS N° 20781-20-8; 46,7 ml, 310,6 mmoles) y (S)-(+)-bencil glicidil éter (CAS N° 16495-13-9; 50,0 g, 304,5 mmoles) en DCM (1,0 l) bajo enfriamiento con agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un compuesto del título en bruto (119,4 g).

ESI-MS m/z 332 [M+H]<sup>+</sup>

- 25 (2) Síntesis de (S)-N-(3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-3,3-dimetoxipropanamida

- 30 Se añadieron EDC (88 g, 456,7 mmoles) y HOBT (456,7 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 3-(1) (119,4 g), ácido 3,3-dimetoxipropiónico (47,0 g, 350,1 mmoles) y DIPEA (159 ml) en DMF (800 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, y entonces se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se separó la fase orgánica y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (NH-gel de sílice + gel de sílice, acetato de etilo). El filtrado resultante se concentró a presión reducida obteniéndose un compuesto del título en bruto (125,5 g).

ESI-MS m/z 470 [M+Na]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de (S)-2-((benciloxi)metil)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidro-1,4-oxazepin-5(2H)-ona

- 35 Se calentó a reflujo durante 6 horas una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 3-(2) (125,5 g) y PPTS (35,2 g, 140,2 mmoles) en xileno (1 l). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción para

separar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (57,7 g, 150 mmoles).

5 ESI-MS m/z 384 [M+H]<sup>+</sup>, 406 [M+Na]<sup>+</sup>

(4) Síntesis de (S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-2-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-5-ona

10 Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 4 a 5 MPa y 70 °C durante 50 horas una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 3-(3) (57,7 g, 150,5 mmoles), 20 % de hidróxido de paladio/carbón (6 g, que incluye 50 % de contenido de agua), ácido acético (20 ml) y etanol (600 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Los insolubles se separaron por filtración a través de Celite (marca registrada) y lo resultante se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo → acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (33,7 g).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

15 δ(ppm):1,83(dd,J=5,1,7,0Hz,1H),2,63(dd,J=5,1,15,2Hz,1H),2,95(ddd,J=2,7,11,3,15,6Hz,1H),3,22-3,30(m,2H),3,40-3,45(m,2H),3,51(dd,J=8,2,16,0Hz,1H),3,62-3,67(m,1H),3,80(s,3H),3,81(s,3H),4,04(ddd,J=2,3,5,1,12,5Hz,1H),4,36(d,J=14,5Hz,1H),4,73(d,J=14,5Hz,1H),6,43-6,47(m,2H),7,22(d,J=8,6Hz,1H).

ESI-MS m/z 296 [M+H]<sup>+</sup>, 318 [M+Na]<sup>+</sup>

20 (5) Síntesis de (S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-2-(fluorometil)-1,4-oxazepan-5-ona

25 Se añadió fluoruro de perfluorobutanosulfonilo (45,1 ml, 251,0 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 3-(4) (33,7 g, 114,1 mmoles), DIPEA (49,2 ml, 285,3 mmoles) y difluorotrietilfosfato de tetraetilamonio (73,9 g, 136,9 mmoles) en THF (600 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron un disolvente mixto de tolueno/acetato de etilo (5/1) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico al residuo resultante para separar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó adicionalmente dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó repetidamente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) y cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título en bruto (41 g).

30 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):2,62(dd,J=5,5,15,2Hz,1H),2,96(ddd,J=2,3,11,3,15,2Hz,1H),3,35-3,68(m,4H),3,80(s,3H),3,81(s,3H),4,00(ddd,J=2,3,5,1,12,5Hz,1H),4,09-4,36(m,2H),4,40(d,J=14,5Hz,1H),4,74(d,J=14,5Hz,1H),6,44-6,47(m,2H),7,24(d,J=8,2Hz,1H).

ESI-MS m/z 298 [M+H]<sup>+</sup>

(6) Síntesis de (S)-2-(fluorometil)-1,4-oxazepan-5-ona

35 Se añadió trietilsilano (27,4 ml, 171,7 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 3-(5) (41 g) en TFA (300 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo → acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (15 g, 101,94 mmoles).

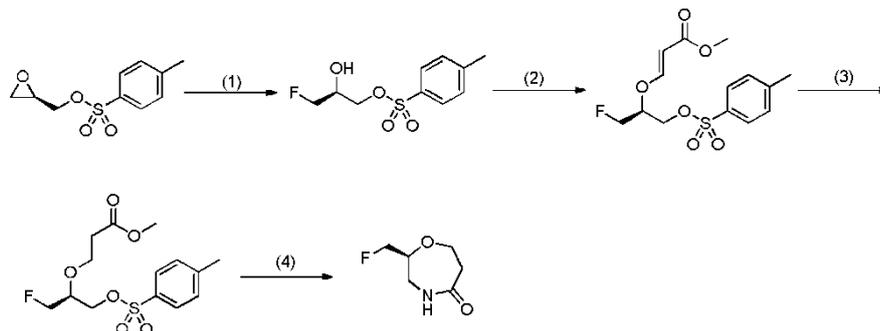
40 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):2,54(ddd,J=2,0,5,1,15,6Hz,1H),2,93(ddd,J=2,7,11,3,15,6Hz,1H),3,23-3,31(m,1H),3,46(ddd,J=3,5,8,6,15,2Hz,1H),3,66-3,78(m,2H),4,07(ddd,J=2,7,5,1,12,5Hz,1H),4,24-4,53(m,2H),6,50(s,1H).

(7) Síntesis de (S)-2-(fluorometil)-5-metoxi-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina

45 Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (17,34 g, 117,2 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 3-(6) (15 g, 101,94 mmoles) en DCM (400 ml) a temperatura ambiente. La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cloroformo a la mezcla para separar la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida obteniéndose un compuesto del título (14,9 g, 93 mmoles).

50 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):2,47(ddd,J=1,2,4,3,15,6Hz,1H),2,87-2,96(m,1H),3,45-3,70(m,4H),3,63(s,3H),3,98(ddd,J=3,1,4,3,12,1Hz,1H),4,30-4,50(m,2H).

Ejemplo de producción 4

Síntesis de (S)-2-(fluorometil)-1,4-oxazepan-5-ona(1) Síntesis de sulfonato de (S)-3-fluoro-2-hidroxiopropil-4-metilbenceno

5 Se añadieron dietil éter (1,00 l), tosilo de (2R)-(-)-glicidilo (CAS N° 113826-06-5; 50,0 g, 219 mmoles) y fluoruro de benzoilo (33,4 ml, 307 mmoles) a una mezcla de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (II) (9,26 g, 15,3 mmoles), HFIP (64,4 ml, 613 mmoles) y DBN (1,51 ml, 12,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y entonces se añadió una disolución 7 M de amoniaco/metanol (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (300 ml) al residuo resultante, y lo resultante se lavó repetidamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (45,5 g, 183 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):2,28-2,42(m,1H),2,46(s,3H),4,03-4,18(m,3H),4,34-4,54(m,2H),7,37(d,J=8,2Hz,2H),7,81(d,J=8,2Hz,2H).

15 ESI-MS m/z 271 [M+Na]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 3-((1-fluoro-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)acrilato de (S,E)-metilo

20 Se agitó con enfriamiento con hielo durante 3 horas una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 4-(1) (45,5 g, 183 mmoles), NMM (12,1 ml, 110 mmoles) y propionato de metilo (CAS N° 922-67-8; 19,8 ml, 238 mmoles) en THF (315 ml). Se añadió ácido acético (6,29 ml, 110 mmoles) a la mezcla de reacción, y entonces se añadieron agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se lavó repetidamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (49,2 g, 148 mmoles).

25 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):2,46(s,3H),3,70 (s,3H),4,11-4,37(m,3H),4,42-4,66(m,2H),5,26(d,J=12,5Hz,1H),7,33-7,42(m, 3H),7,76-7,83(m,2H).

ESI-MS m/z 355 [M+Na]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de 3-((1-fluoro-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)propanoato de (S)-metilo

30 Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 4-(2) (48,8 g, 147 mmoles) y 5 % de paladio/carbón (6,25 g, que incluye 50 % de contenido de agua) en etanol (279 ml). Se eliminaron los insolubles, y entonces el filtrado se concentró a presión reducida obteniéndose un compuesto del título en bruto (45,8 g).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):2,46(s,3H),2,53(t,J=6,3Hz,2H),3,68 (s,3H),3,27-3,87(m,3H),4,08(dt,J=1,6,5,5Hz,2H),4,29-4,53(m,2H),7,36(d,J=8,2Hz,2H),7,80(d,J=8,2Hz,2H).

ESI-MS m/z 357 [M+Na]<sup>+</sup>

35 (4) Síntesis de (S)-2-(fluorometil)-1,4-oxazepan-5-ona

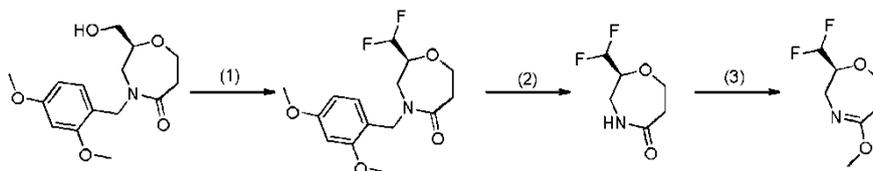
40 Se agitó en un autoclave a 130 °C durante 2 horas una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 4-(3) (45,8 g, 137 mmoles) y una disolución 7 M de amoniaco/metanol (391 ml, 2,74 moles). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y entonces la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron metanol (300 ml) y DBU (41,0 ml, 274 mmoles) al residuo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo → acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (10,4 g, 70,7 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm}): 2,54(\text{ddd}, J=2,0,5,1,15,6\text{Hz}, 1\text{H}), 2,93(\text{ddd}, J=2,7,11,3,15,6\text{Hz}, 1\text{H}), 3,23-3,31(\text{m}, 1\text{H}), 3,46(\text{ddd}, J=3,5,8,6,15,2\text{Hz}, 1\text{H}), 3,66-3,78(\text{m}, 2\text{H}), 4,07(\text{ddd}, J=2,7,5,1,12,5\text{Hz}, 1\text{H}), 4,24-4,53(\text{m}, 2\text{H}), 6,50(\text{s a}, 1\text{H}).$

ESI-MS m/z 295 [M+M+H]<sup>+</sup>

## 5 Ejemplo de producción 5

### Síntesis de (S)-2-(difluorometil)-5-metoxi-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina



#### (1) Síntesis de (S)-2-(difluorometil)-4-(2,4-dimetoxibencil)-1,4-oxazepan-5-ona

Se añadió cloruro de oxalilo (1,18 ml, 14,0 mmoles) a una disolución de DMSO (1,03 ml, 14,5 mmoles) en THF (60 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 10 minutos y se añadió gota a gota a la misma temperatura una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 3-(4) (3,30 g, 11,2 mmoles) en THF (40 ml). Después de que se agitara la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió gota a gota DIPEA (7,79 ml, 44,7 mmoles). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 hora. Se añadieron una disolución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla para separar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (66 ml) y lo resultante se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió BAST (6,18 ml, 33,5 mmoles) a la mezcla a la misma temperatura, entonces lo resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y acetato de etilo a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (1,13 g, 3,58 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm}): 2,63(\text{dd}, J=5,1,15,6\text{Hz}, 1\text{H}), 2,97(\text{ddd}, J=2,4,11,4,15,6\text{Hz}, 1\text{H}), 3,26-3,36(\text{m}, 1\text{H}), 3,60(\text{d}, J=4,7\text{Hz}, 2\text{H}), 3,77-3,84(\text{m}, 1\text{H}), 3,80(\text{s}, 3\text{H}), 3,81(\text{s}, 3\text{H}), 4,04-4,10(\text{m}, 1\text{H}), 4,36(\text{d}, J=14,1\text{Hz}, 1\text{H}), 4,75(\text{d}, J=14,1\text{Hz}, 1\text{H}), 5,47-5,76(\text{m}, 1\text{H}), 6,44-6,47(\text{m}, 2\text{H}), 7,24-7,27(\text{m}, 1\text{H}).$

ESI-MS m/z 316 [M+H]<sup>+</sup>

#### (2) Síntesis de (S)-2-(difluorometil)-1,4-oxazepan-5-ona

Se añadió trietilsilano (0,881 ml, 5,52 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 5-(1) (1,16 g, 3,68 mmoles) en TFA (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo  $\rightarrow$  acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (472 mg, 2,86 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm}): 2,57(\text{ddd}, J=1,9,4,8,15,7\text{Hz}, 1\text{H}), 2,95(\text{ddd}, J=2,7,11,3,15,6\text{Hz}, 1\text{H}), 3,35(\text{dd}, J=7,8,15,4\text{Hz}, 1\text{H}), 3,54(\text{ddd}, J=3,7,8,8,15,5\text{Hz}, 1\text{H}), 3,63-3,78(\text{m}, 2\text{H}), 4,14(\text{ddd}, J=2,7,5,0,12,8\text{Hz}, 1\text{H}), 5,63-5,92(\text{m}, 1\text{H}), 6,00(\text{s a}, 1\text{H}).$

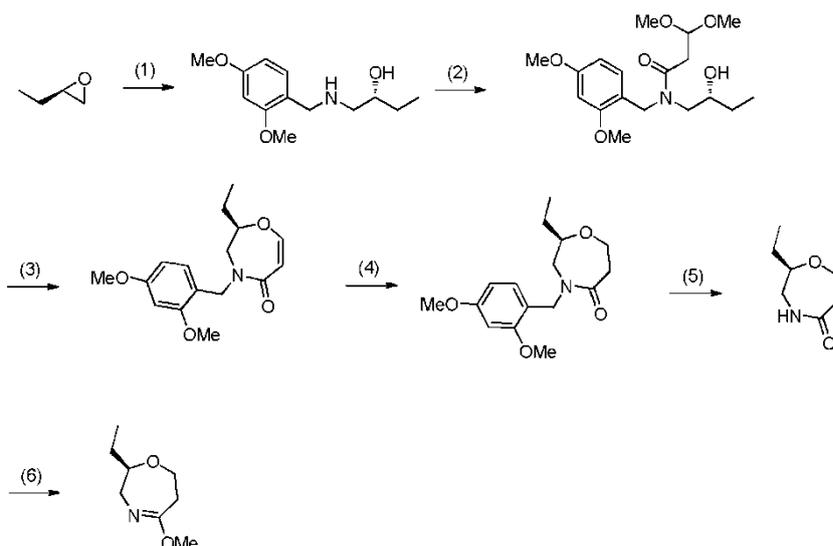
#### (3) Síntesis de (S)-2-(difluorometil)-5-metoxi-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina

Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (597 mg, 4,04 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 5-(2) (580 mg, 3,51 mmoles) en DCM (100 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 20 minutos, entonces se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente durante 14 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cloroformo a la mezcla para separar la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida obteniéndose un compuesto del título (450 mg, 2,51 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm}): 2,47(\text{ddd}, J=1,2,4,2,15,6\text{Hz}, 1\text{H}), 2,89-2,97(\text{m}, 1\text{H}), 3,46-3,61(\text{m}, 3\text{H}), 3,64(\text{s}, 3\text{H}), 3,77(\text{d}, J=14,5\text{Hz}, 1\text{H}), 3,98-4,05(\text{m}, 1\text{H}), 5,57-5,86(\text{m}, 1\text{H}).$

## Ejemplo de producción 6

### Síntesis de (R)-2-etil-5-metoxi-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina

(1) Síntesis de (R)-1-((2,4-dimetoxibencil)amino)butan-2-ol

Según el método del Ejemplo de producción 3-(1), se obtuvo un compuesto del título en bruto (15,7 g) a partir de (R)-(+)-1,2-epoxibutano (CAS N° 3760-95-0; 5,0 g, 69 mmoles) y 2,4-dimetoxibencilamina (15,7 g, 65,8 mmoles).

5 ESI-MS m/z 240 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (R)-N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(2-hidroxiutil)-3,3-dimetoxipropanamida

Según el método del Ejemplo de producción 1-(2), se obtuvo un compuesto del título (16,3 g, 45,9 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 6-(1) (15,7 g) y ácido 3,3-dimetoxipropiónico (8,80 g, 65,6 mmoles).

10 ESI-MS m/z 378 [M+Na]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de (R)-4-(2,4-dimetoxibencil)-2-etil-3,4-dihidro-1,4-oxazepin-5(2H)-ona

Según el método del Ejemplo de producción 1-(3), se obtuvo un compuesto del título (5,88 g, 20,2 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 6-(2) (16,3 g, 45,9 mmoles).

ESI-MS m/z 292 [M+H]<sup>+</sup>

(4) Síntesis de (R)-4-(2,4-dimetoxibencil)-2-etil-1,4-oxazepan-5-ona

Según el método del Ejemplo de producción 1-(4), se obtuvo un compuesto del título (5,92 g, 20,2 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 6-(3) (5,88 g, 20,2 mmoles).

ESI-MS m/z 316 [M+Na]<sup>+</sup>

(5) Síntesis de (R)-2-etil-1,4-oxazepan-5-ona

20 Según el método del Ejemplo de producción 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (2,78 g, 19,4 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 6-(4) (5,92 g, 20,2 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):0,96(t,J=7,6Hz,3H),1,38-1,50(m,1H),1,52-1,62(m,1H),2,54(dd,J=4,5,15,4Hz,1H),2,82-2,94(m,1H),3,08(dd,J=7,4,14,1Hz,1H),3,27-3,41(m,2H),3,63-3,74(m,1H),4,04(ddd,J=2,3,5,3,12,7Hz,1H),6,02-6,22(m,1H).

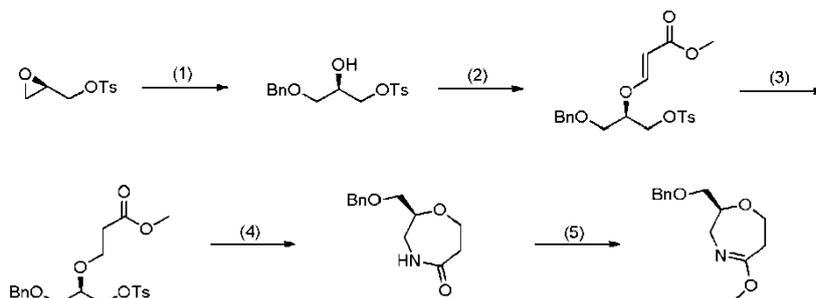
(6) Síntesis de (R)-2-etil-5-metoxi-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina

Según el método del Ejemplo de producción 1-(6), se obtuvo un compuesto del título (2,51 g, 16,0 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 6-(5) (2,78 g, 19,4 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):0,95(t,J=8,0Hz,3H),1,44-1,57(m,2H),2,43(ddd,J=1,2,4,5,15,4Hz,1H),2,87(ddd,J=3,1,11,5,15,0Hz,1H),3,24-3,32(m,1H),3,33-3,41(m,1H),3,47-3,57(m,2H),3,62(s,3H),3,87-3,95(m,1H).

30

Ejemplo de producción 7

Síntesis de (S)-2-((benciloxi)metil)-5-metoxi-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina(1) Síntesis de sulfonato de (R)-3-(benciloxi)-2-hidroxipropil 4-metilbenceno

5 Se añadió un complejo de trifluoruro de boro-etil éter (0,694 ml, 5,48 mmoles) a una mezcla de tosilato de (2R)-(-)-glicidilo (25,0 g, 109 mmoles), alcohol bencilico (22,7 ml, 219 mmoles) y tolueno (200 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50,0 ml) y dos veces adicionales con agua (50,0 ml). Se añadió etanol a la fase orgánica hasta que se volvió clara la suspensión. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (28,0 g, 83,0 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 2,40(d, J=5,5Hz, 1H), 2,44(s, 3H), 3,46-3,57(m, 2H), 3,96-4,15(m, 3H), 4,50(s, 2H), 7,26-7,39(m, 7H), 7,75-7,82(m, 2H).

(2) Síntesis de 3-((1-(benciloxi)-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)acrilato de (R,E)-metilo

15 Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 7-(1) (28,0 g, 83,2 mmoles), propiolato de metilo (15,3 ml, 183 mmoles), NMM (9,15 ml, 83,2 mmoles) y THF (280 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (34,7 g, 82,5 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 2,44(s, 3H), 3,57(dd, J=1,8, 4,9Hz, 2H), 3,69(s, 3H), 4,14-4,30(m, 3H), 4,44-4,55(m, 2H), 5,20(d, J=12,5Hz, 1H), 7,24-7,40(m, 8H), 7,75-7,78(m, 2H).

(3) Síntesis de 3-((1-(benciloxi)-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)propanoato de(R)-metilo

25 Se añadió 10 % de paladio/carbón (4,39 g, que incluye 50 % de contenido de agua) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 7-(2) (34,7 g, 82,5 mmoles) en etanol (347 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 7 horas. Los insolubles se separaron por filtración a través de Celite (marca registrada). El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un compuesto del título (34,5 g, 82,0 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 2,44(s, 3H), 2,51(t, J=6,3Hz, 2H), 3,43-3,52(m, 2H), 3,66(s, 3H), 3,68-3,72(m, 1H), 3,74-3,85(m, 2H), 4,02-4,08(m, 1H), 4,11-4,18(m, 1H), 4,46(s, 2H), 7,21-7,26(m, 2H), 7,28-7,40(m, 5H), 7,74-7,82(m, 2H).

(4) Síntesis de (S)-2-((benciloxi)metil)-1,4-oxazepan-5-ona

30 Se disolvió el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 7-(3) (22,0 g, 52,1 mmoles) en una disolución 7 M de amoniaco/metanol (100 ml, 700 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz con forma de berenjena y se añadió DBU (24,9 ml, 167 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 horas. Lo resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (5,56 g, 23,6 mmoles).

35  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 2,48-2,56(m, 1H), 2,91(ddd, J=2,7, 11,0, 15,5Hz, 1H), 3,24-3,33(m, 1H), 3,35-3,44(m, 2H), 3,53(dd, J=4,7, 9,8Hz, 1H), 3,61-3,76(m, 2H), 4,04(ddd, J=2,7, 5,2, 12,8Hz, 1H), 4,49-4,60(m, 2H), 5,92(s, 1H), 7,27-7,41(m, 5H).

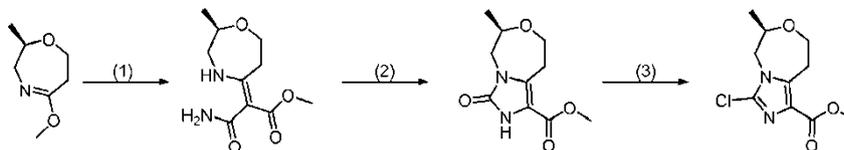
(5) Síntesis de (S)-2-((benciloxi)metil)-5-metoxi-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina

40 Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1,51 g, 10,2 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 7-(4) (2,00 g, 8,50 mmoles) en DCM (40,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un compuesto del título (2,12 g, 8,50 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):2,44(ddd,1,2,4,4,15,5Hz,1H),2,90(ddd,J=3,1,11,6,15,3Hz,1H),3,41-3,65(m,9H),3,97(ddd,J=3,1,4,6,12,2Hz,1H),4,53-4,60(m,2H),7,27-7,42(m,5H).

Ejemplo de producción 8

Síntesis de 3-cloro-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo



5

(1) Síntesis de 3-amino-2-(2-metil-1,4-oxazepan-5-iliden)-3-oxopropanoato de (R)-metilo

Se agitó a 90 °C durante 15 horas una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(6) (16,0 g, 156 mmoles) y carbamoilacetato de metilo (CAS N° 51513-29-2; 18,3 g, 156 mmoles) en THF (40 ml)/DMF (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo → acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (14,2 g, 62,2 mmoles).

10

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,20(d,J=6,3Hz,3H),2,73-2,81(m,1H),3,33-3,66(m,5H),3,77(s,3H),4,04-4,10(m,1H).

(2) Síntesis de 6-metil-3-oxo-2,3,5,6,8,9-hexahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo

Se añadió diacetato de yodobenceno (24,1 g, 74,7 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 8-(1) (14,2 g, 62,2 mmoles) en THF (100 ml)/tolueno (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se añadieron una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (60 ml) y una disolución acuosa saturada de sulfito de sodio (60 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo → acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (9,97 g, 44,1 mmoles).

15

20

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,27(d,J=6,3Hz,3H),2,86(ddd,J=2,4,11,0,16,3Hz,1H),3,45(dd,J=9,0,14,7Hz,1H),3,53-3,70(m,3H),3,83(s,3H),4,13-4,19(m,1H),4,29(d,J=14,7Hz,1H),8,03(s a,1H).

25

ESI-MS m/z 227 [M+H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de 3-cloro-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo

Se agitó a 110 °C durante 4 horas una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 8-(2) (9,97 g, 44,1 mmoles) y oxiclورو de fósforo (60 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (5,94 g, 24,3 mmoles).

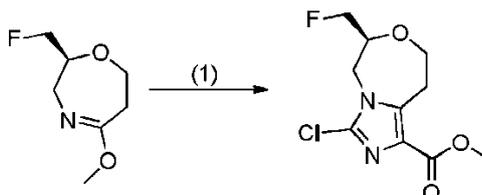
30

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,30(d,J=6,5Hz,3H),3,02(ddd,J=2,7,10,8,16,4Hz,1H),3,55-3,62(m,1H),3,66-3,74(m,1H),3,87(s,3H),3,88-3,98(m,2H),4,13-4,19(m,1H),4,26-4,31(m,1H).

ESI-MS m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de producción 9

35 Síntesis de 3-cloro-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (S)-metilo



Según los Ejemplos de producción 8-(1), 8-(2), y 8-(3), se obtuvo un compuesto del título (1,77 g, 6,74 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 3-(7) (9,39 g, 58,3 mmoles).

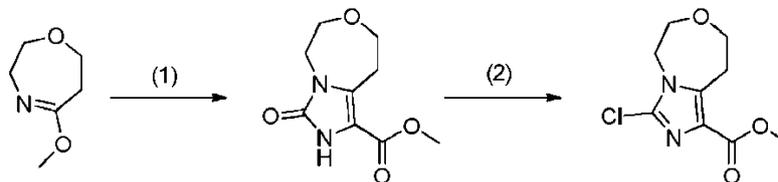
40

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):3,02(ddd,J=2,7,11,4,16,4Hz,1H),3,58-3,65(m,1H),3,71-3,80(m,1H),3,88(s,3H),3,98-4,09(m,2H),4,23-4,28(m,1H),4,33-4,65(m,3H).

ESI-MS m/z 263 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de producción 10

Síntesis de 3-cloro-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de metilo



5 (1) Síntesis de 3-oxo-2,3,5,6,8,9-hexahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de metilo

Según los métodos de los Ejemplos de producción 8-(1) y 8-(2), se obtuvo un compuesto del título (13,0 g, 6,74 mmoles) a partir de 5-metoxi-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepina (CAS N° 384330-36-3; 25,0 g, 194 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):3,26-3,30(m,2H),3,76-3,85(m,4H),3,83(s,3H),4,00-4,03(m,2H),8,20(s a,1H).

ESI-MS m/z 213 [M+H]<sup>+</sup>

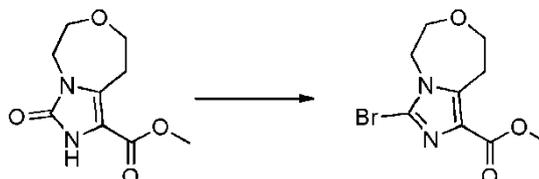
10 (2) Síntesis de 3-cloro-5,6,8,9-hexahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de metilo

Según el método del Ejemplo de producción 8-(3), se obtuvo un compuesto del título (7,58 g, 32,9 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 10-(1) (11 g, 51,8 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):3,51-3,55(m,2H),3,85-3,89(m,4H),3,89(s,3H),4,25-4,28(m,2H).

Ejemplo de producción 11

15 Síntesis de 3-bromo-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de metilo

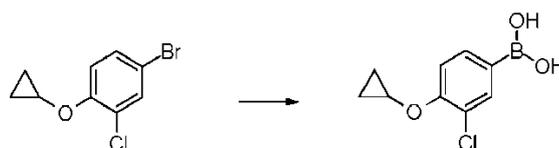


20 Se añadió oxibromuro de fósforo (25,0 g, 87,2 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 10-(1) (7,64 g, 36,0 mmoles) en tolueno (140 ml), y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron hielo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla se agitó durante 3 horas. El sólido se separó por filtración y el filtrado se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces la resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó tres veces con acetato de etilo obteniéndose un compuesto del título (3,18 g, 11,6 mmoles). Se concentró el filtrado y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (0,84 g, 3,1 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):3,42-3,61(m,2H),3,80-3,89(m,4H),3,86(s,3H),4,25(t,J=3,5Hz,2H).

Ejemplo de producción 12

Síntesis de ácido (3-cloro-4-ciclopropoxifenil)borónico



30 Se añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio/n-hexano (2,69 mol/l, 1,70 ml) a una disolución de 4-bromo-2-cloro-1-ciclopropoxibenceno (CAS 869569-68-6; 1,10 g, 4,44 mmoles) en THF (8,5 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió lentamente borato de trietilo (0,980 ml, 5,79 mmoles) a la mezcla de reacción, entonces se retiró la nieve carbónica del baño de refrigeración, y entonces la mezcla se agitó hasta que la temperatura interna subió a 0 °C. Se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla para separar la fase orgánica. La resultante se lavó con una disolución acuosa saturada

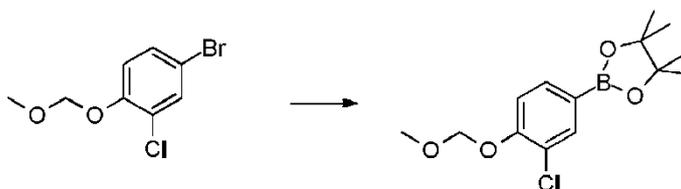
35

de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió éter al residuo resultante, y el sólido resultante se recogió por filtración obteniéndose un compuesto del título (520 mg, 2,45 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):0,85-0,98(m,4H),3,87-3,98(m,1H),7,43(d,J=8,2Hz,1H),8,09(dd,J=1,6,8,2Hz,1H),8,14(d,J=1,6Hz,1H).

Ejemplo de producción 13

Síntesis de 2-(3-cloro-4-(metoximetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

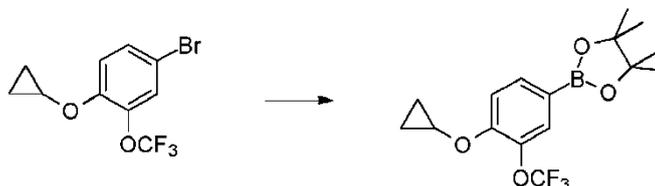


Se agitó en DMSO (76 ml) a 80 °C durante 5 horas una mezcla de 4-bromo-2-cloro-1-(metoximetoxi)benzoceno (CAS 1301146-84-8; 4,85 g, 19,3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (6,87 g, 27,1 mmoles), acetato de potasio (5,73 g, 58,4 mmoles), y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,788 g, 0,964 mmoles). Se añadieron agua y dietil éter a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (4,50 g, 15,1 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,33(s,12H),3,51(s,3H),5,28(s,2H),7,15(d,J=8,2Hz,1H),7,64(dd,J=1,6,8,2Hz,1H),7,82(d,J=1,6Hz,1H).

Ejemplo de producción 14

Síntesis de 2-(4-ciclopropoxi-3-(trifluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

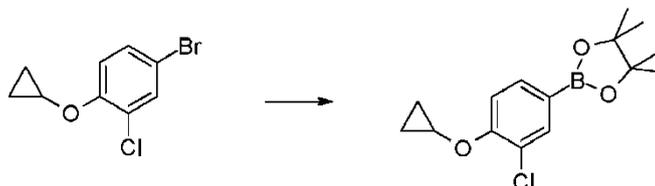


Según el método del Ejemplo de producción 13, se obtuvo un compuesto del título (1,05 g, 3,05 mmoles) a partir de 4-bromo-1-ciclopropoxi-2-(trifluorometoxi)benzoceno (CAS 1337606-89-9; 1,30 g, 4,38 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):0,76-0,84(m,4H),1,33(s,12H),3,76-3,90(m,1H),7,31(d,J=8,2Hz,1H),7,63(qd,J=1,3,1,5Hz,1H),7,70(dd,J=1,5,8,2Hz,1H).

Ejemplo de producción 15

Síntesis de 2-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

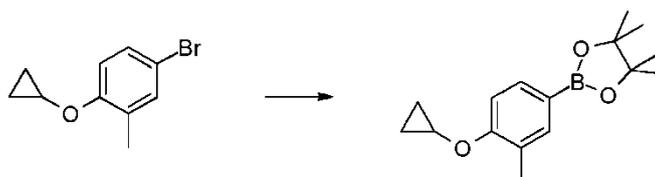


Según el método del Ejemplo de producción 13, se obtuvo un compuesto del título (1,10 g, 3,73 mmoles) a partir de 4-bromo-2-cloro-1-ciclopropoxibenzoceno (CAS 869569-68-6; 1,10 g, 4,44 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):0,74-0,96(m,4H),1,33(s,12H),3,71-3,94(m,1H),7,28(d,J=8,2Hz,1H),7,67(dd,J=1,6,8,2Hz,1H),7,78(d,J=1,6Hz,1H).

Ejemplo de producción 16

Síntesis de 2-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

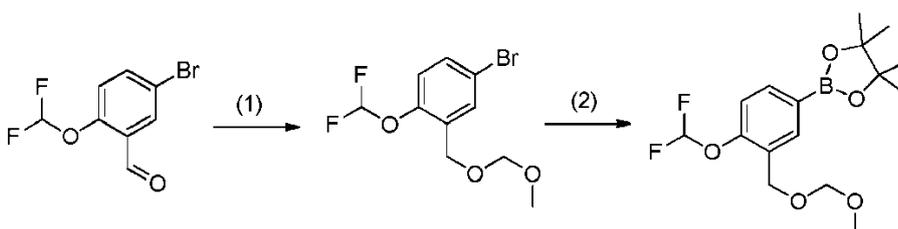


Según el método del Ejemplo de producción 13, se obtuvo un compuesto del título (1,20 g, 4,38 mmoles) a partir de 4-bromo-1-ciclopropoxi-2-metilbenceno (CAS 1243345-41-6; 2,00 g, 8,81 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):0,62-0,85(m,4H),1,33(s,12H),2,16(s,3H),3,71-3,81(m,1H),7,19(d,J=8,2Hz,1H),7,58(s a,1H),7,65(d a,J=8,2Hz,1H).

Ejemplo de producción 17

Síntesis de 2-(4-(difluorometoxi)-3-((metoximetoxi)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



(1) Síntesis de 4-bromo-1-(difluorometoxi)-2-((metoximetoxi)metil)benceno

Se añadió borohidruro de sodio (113 mg, 2,99 mmoles) a una disolución de 5-bromo-2-(difluorometoxi)benzaldehído (CAS N° 329269-64-9; 750 mg, 2,99 mmoles) en metanol (15 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se añadió ácido acético a la mezcla de reacción, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, y entonces el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló tres veces con metanol para la evaporación azeotrópica y se mezcló adicionalmente con cloroformo para la evaporación azeotrópica. El residuo resultante se disolvió en DCM. Se añadió dimetoximetano (5,29 ml, 59,8 mmoles) a la disolución resultante. Se añadió pentaóxido de difósforo (4,24 g, 29,9 mmoles) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se añadió carbonato de potasio (20 g, 145 mmoles) a la disolución de reacción, y entonces la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se filtró la disolución de reacción y entonces el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (622 mg, 2,09 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):3,42(s,3H),4,62(s,2H),4,74(s,2H),6,50(t,J=73,8Hz,1H)7,03(d,J=8,6Hz,1H)7,43(dd,J=2,3,8,6Hz,1H)7,65(d,J=2,3Hz,1H).

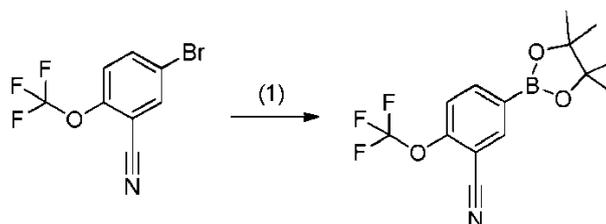
(2) Síntesis de 2-(4-(difluorometoxi)-3-((metoximetoxi)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (171 mg, 209 μmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 17-(1) (622 mg, 2,09 mmoles), acetato de potasio (616 mg, 6,28 mmoles), y bis(pinacolato)diboro (1,06 g, 4,19 mmoles) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, entonces la resultante se lavó cinco veces con agua y entonces con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título en bruto (726 mg).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,34(s,12H),3,42(s,3H),4,64(s,2H),4,73,(s,2H),6,55(dt,J=1,2,74,2Hz,1H),7,11(d,J=8,2Hz,1H),7,77(dd,J=1,6,8,2Hz,1H),7,90(d,J=1,2Hz,1H).

Ejemplo de producción 18

Síntesis de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo



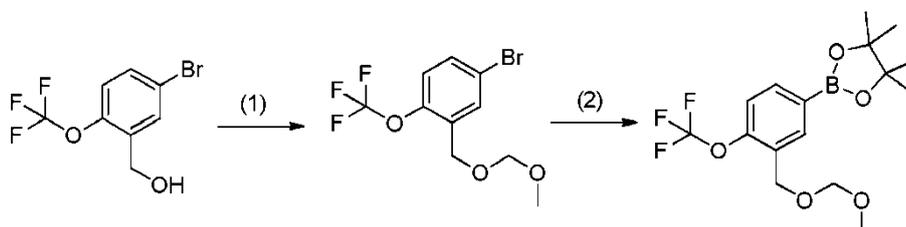
Según el método del Ejemplo de producción 17-(2), se obtuvo un compuesto del título en bruto (744 mg) a partir de 5-bromo-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo (CAS N° 1210906-15-2; 500 mg, 1,88 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

5 δ(ppm):1,35(s,12H),7,37,(qd,J=1,6,8,6Hz,1H),8,04(dd,J=1,4,8,4Hz,1H),8,14(d,J=1,6Hz,1H).

Ejemplo de producción 19

Síntesis de 2-(3-((metoximetoxi)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



(1) Síntesis de 4-bromo-2-((metoximetoxi)metil)-1-(trifluorometoxi)benceno

10 Se añadió clorometil metil éter (2,80 ml, 36,9 mmoles) a una disolución de (5-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)metanol (CAS N° 685126-86-7; 5,00 g, 18,4 mmoles) y DIPEA (9,64 ml, 55,3 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos, entonces se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 13 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces se concentró a presión reducida.

15 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (5,60 g, 17,8 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm):3,42(s,3H),4,63(s,2H),4,74(s,2H),7,12(dd,J=1,6,9,0Hz,1H)7,44(dd,J=2,5,8,8Hz,1H)7,70(d,J=2,0Hz,1H).

(2) Síntesis de 2-(3-((metoximetoxi)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

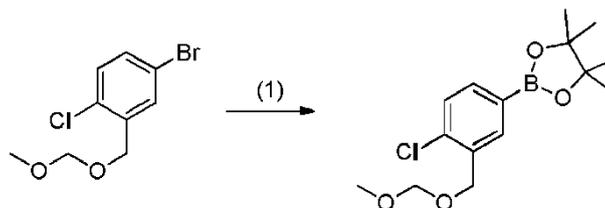
20 Según el método del Ejemplo de producción 17-(2), se obtuvo un compuesto del título en bruto (1,66 g) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 19-(1) (1,12 g, 3,56 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm):1,34(s,12H),3,43(s,3H),4,66(s,2H),4,74,(s,2H),7,24(qd,J=2,0,8,2Hz,1H),7,78(dd,J=1,6,8,2Hz,1H),7,95(d,1,6Hz,1H).

25 Ejemplo de producción 20

Síntesis de 2-(4-cloro-3-((metoximetoxi)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

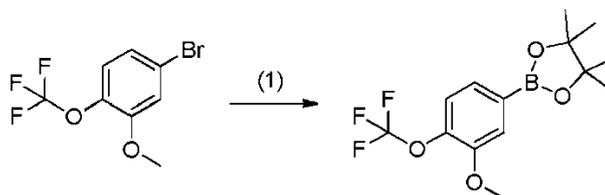


Según el método del Ejemplo de producción 17-(2), se obtuvo un compuesto del título (3,36 g, 10,8 mmoles) a partir de 4-bromo-1-cloro-2-((metoximetoxi)metil)benceno (CAS N° 790228-98-7; 3,95 g, 14,9 mmoles).

30 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm):1,34(s,12H),3,48(s,3H),4,69(s,2H),4,76(s,2H),7,37(d,J=7,8Hz,1H),7,67(dd,J=1,6,7,8Hz,1H),7,89(d,J=1,5Hz,1H).

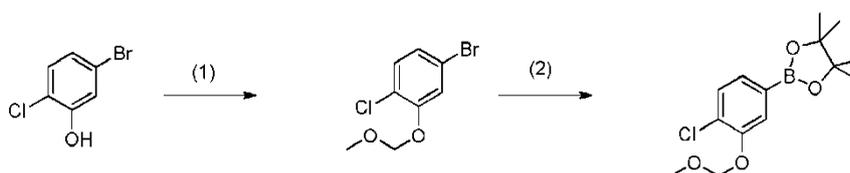
## Ejemplo de producción 21

Síntesis de 2-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

5 Según el método del Ejemplo de producción 17-(2), se obtuvo un compuesto del título (4,58 g, 14,4 mmoles) a partir de 4-bromo-2-metoxi-1-(trifluorometoxi)benceno (CAS N° 672948-65-1; 5,23 g, 19,7 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,35(s,12H),3,92,(s,3H),7,23(qd,J=1,2,8,2Hz,1H),7,40(m,2H).

## Ejemplo de producción 22

Síntesis de 2-(4-cloro-3-(metoximetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano10 (1) Síntesis de 4-bromo-1-cloro-2-(metoximetoxi)benceno

15 Se añadió clorometil metil éter (0,44 ml, 5,78 mmoles) a una mezcla de 5-bromo-2-clorofenol (CAS N° 183802-98-4; 1,00 g, 4,82 mmoles), carbonato de potasio (2,00 g, 14,5 mmoles) y acetona (15,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (1,20 g, 4,77 mmoles).

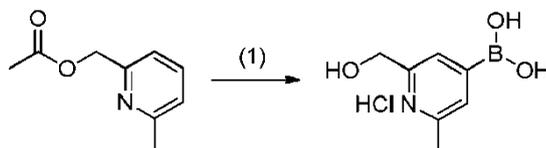
<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):3,52(s,3H),5,23(s,2H),7,08(dd,J=2,2,8,4Hz,1H),7,25(d,J=9,8Hz,1H),7,34-7,38(m,2H),7,53(s,1H).

20 (2) Síntesis de 2-(4-cloro-3-(metoximetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Según el método del Ejemplo de producción 17-(2), se obtuvo un compuesto del título (688 mg, 2,30 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 22-(1) (1,20 g, 4,77 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,34(s,12H),3,54(s,3H),5,29(s,2H),7,34-7,38(m,2H),7,53(s,1H)

## Ejemplo de producción 23

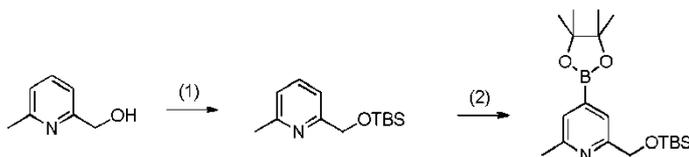
25 Síntesis de clorhidrato de ácido (2-(hidroximetil)-6-metilpiridin-4-il)borónico

30 Se agitó bajo irradiación de microondas a 80 °C durante 30 minutos una disolución que comprende (6-metilpiridin-2-il)acetato de metilo (CAS N° 13287-64-4; 839 mg, 5,08 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,29 g, 5,08 mmoles), bis(1,5-ciclooctadieno)di-μ-metoxidiiridio (I) (337 mg, 0,508 mmoles) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (136 mg, 0,508 mmoles) en TBME (9,08 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (15,1 ml), y se añadió ácido clorhídrico 5 N (5,08 ml) a la mezcla. La disolución resultante se agitó durante 48 horas, y el THF se evaporó a presión reducida. La disolución resultante se lavó cuatro veces con dietil éter y entonces se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con DCM obteniéndose un compuesto del título (514 mg, 2,53 mmoles).

35 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δ(ppm):2,78(s a,3H),4,93(s a,2H),7,95(s a,1H),8,03(s a,1H).

Ejemplo de producción 24

Síntesis de 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



(1) Síntesis de 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridina

- 5 Se añadió repetidamente imidazol (2,16 g, 31,7 mmoles) y TBSCl (4,04 g, 26,8 mmoles) a una disolución de 6-metil-2-piridinametanol (CAS N° 1122-71-0; 3,00 g, 24,4 mmoles) en DMF (50 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y n-heptano a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por  
10 cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (4,70 g, 19,8 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm):0,12(s,6H),0,96(s,9H),2,52(s,3H),4,81(s,2H),7,00(d,J=7,7Hz,1H),7,32(d,J=7,7Hz,1H),7,59(t,J=7,7Hz,1H).

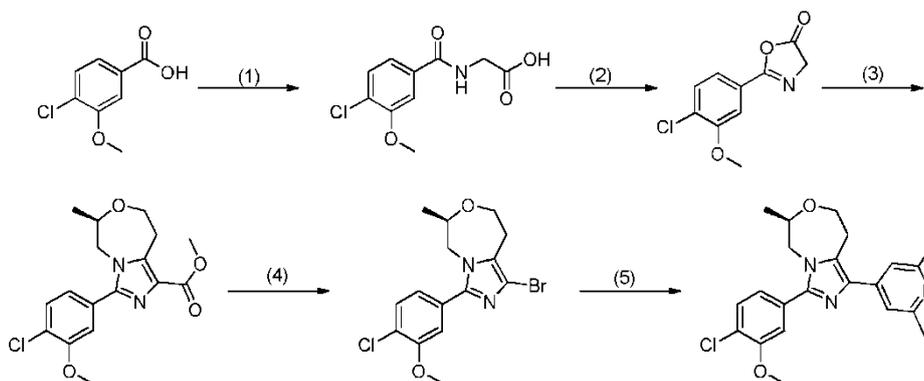
(2) Síntesis de 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

- 15 Se agitó a 85 °C durante 1,5 horas una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 24-(1) (2,00 g, 8,42 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2,14 g, 8,42 mmoles), bis(1,5-ciclooctadieno)di-μ-metoxidiiridio (I) (168 mg, 0,253 mmoles) y 4,4-di-terc-butil-2,2-dipiridilo (68 mg, 0,253 mmoles) en TBME (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó dos  
20 veces por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo → acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (450 mg, 1,24 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):0,12(s,6H),0,96(s,9H),1,35(s,12H),2,52(s,3H),4,82(s,2H),7,37(s,1H),7,63(s,1H).

Ejemplo 1

Síntesis de (R)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



25

(1) Síntesis de ácido 2-(4-cloro-3-metoxibenzamido)acético

- Se agitó en tolueno (428 ml) a 110 °C durante 2 horas una mezcla de ácido 4-cloro-3-metoxibenzoico (CAS N° 85740-98-3; 25,0 g, 134 mmoles), cloruro de tionilo (19,6 ml, 268 mmoles) y DMF (1,04 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y entonces el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose el  
30 cloruro de ácido en bruto. El cloruro de ácido en bruto resultante se disolvió en una cantidad adecuada de THF, y se añadió glicina (CAS N° 56-40-6; 17,93 g, 161 mmoles) a la mezcla. Se añadió lentamente una disolución acuosa 3 N de hidróxido sódico (134 ml) a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico, y se añadió acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y las fases orgánicas resultantes se lavaron repetidamente con agua y una disolución  
35 acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida obteniéndose un compuesto del título (31,1 g, 128 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,MeOH-d4) δ(ppm):3,94-3,97(m,3H),4,07-4,12(m,2H),7,40-7,49(m,2H),7,54-7,56(m,1H),8,81(s a,1H).

(2) Síntesis de 2-(4-cloro-3-metoxifenil)oxazol-5(4H)-ona

5 Se enfrió hasta -10 °C una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(1) (30,5 g, 125 mmoles) y NMM (14,5 ml, 131 mmoles) en THF (300 ml). Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (10,2 ml, 131 mmoles) a la disolución de reacción a la misma temperatura. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 hora a temperatura ambiente. Los insolubles generados se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con n-heptano obteniéndose un compuesto del título (24,3 g, 108 mmoles).

10 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl3) δ(ppm):3,97(s,3H),4,43(s,2H),7,45-7,55(m,3H).

(3) Síntesis de 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo

15 Se calentó una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(6) (1,90 g, 13,3 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(2) (3,0 g, 13,3 mmoles) en THF (24 ml) y se agitó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en metanol (30 ml). Se añadió metóxido de sodio (718 mg, 13,3 mmoles) a la mezcla y lo resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se lavó repetidamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (3,47 g, 9,89 mmoles).

20 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl3) δ(ppm):1,22(d,J=6,3Hz,3H), 3,06-3,14(m,1H), 3,60-3,75(m,2H), 3,90(s,3H), 3,94(s,3H), 3,93-3,99(m,1H), 4,06(dd,J=4,7,16,4Hz,1H), 4,17-4,24(m,2H), 6,87(dd,J=2,0,8,2Hz,1H), 7,16(d,J=2,0Hz,1H), 7,43(d,J=8,2Hz,1H).

25 (4) (R)-1-bromo-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

30 Se agitó a 100 °C durante 2 horas una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(3) (3,47 g, 9,89 mmoles) y una disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico (9,9 ml, 49,5 mmoles) en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 5 N. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron DMF (20 ml), carbonato de potasio (2,32 g, 16,8 mmoles) y NBS (1,99 g, 11,2 mmoles) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadieron una disolución acuosa de tiosulfato de sodio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se separó la fase orgánica y se lavó repetidamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (2,42 g, 6,51 mmoles).

35 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl3) δ(ppm):1,23(d,J=6,6Hz,3H),2,93-3,11(m,2H),3,57-3,74(m,2H),3,89-3,97(m,1H),3,94(s,3H),4,14-4,26(m,2H),6,85(dd,J=2,0,8,2Hz,1H),7,15(d,J=2,0Hz,1H),7,43(d,J=8,2Hz,1H).

(5) Síntesis de (R)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

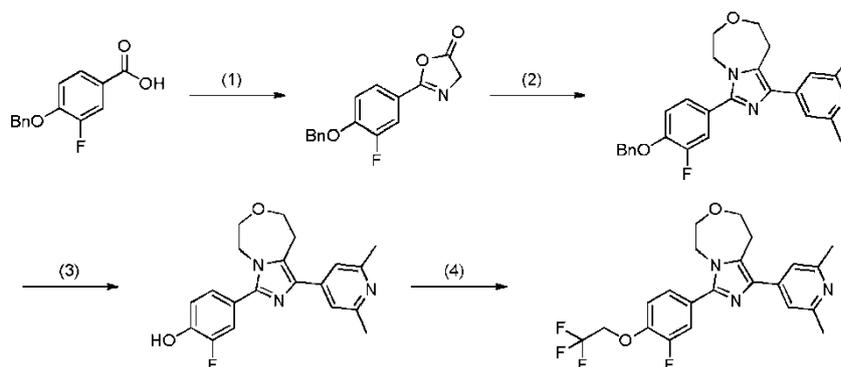
40 Se agitó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 1 hora una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(4) (570 mg, 1,53 mmoles), ácido 2,6-dimetil-piridin-4-borónico (CAS N° 846548-44-5; 463 mg, 3,07 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (89 mg, 0,077 mg), una disolución acuosa de carbonato sódico (2 M, 2,3 ml) y DME (8 ml). Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo → acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (388 mg, 0,975 mmoles).

45 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl3) δ(ppm):1,27(d,J=6,6Hz,3H),2,56(s,6H),3,19(ddd,J=2,4,10,6,16,0Hz,1H),3,37(dd,J=3,9,16,0Hz,1H),3,63-3,70(m,1H),3,75-3,82(m,1H),3,94-4,01(m,1H),3,97(s,3H),4,19-4,28(m,2H),6,93(dd,J=2,0,8,2Hz,1H),7,18(d,J=2,0Hz,1H),7,21(s,2H),7,46(d,J=8,2Hz,1H).

50 ESI-MS m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 2

Síntesis de 1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

(1) Síntesis de 2-(4-benciloxi-3-fluorofenil)oxazol-5(4H)-ona

Según los métodos de los Ejemplos 1-(1) y 1-(2), se obtuvo un compuesto del título (1,58 g, 5,54 mmoles) a partir de 4-benciloxi-3-fluorobenzoato (CAS N° 152552-64-2; 2,00 g, 8,12 mmoles).

5  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 4,39(s,2H), 5,22(s,2H), 7,03-7,09(m,1H), 7,33-7,48(m,5H), 7,67-7,78(m,2H).

(2) Síntesis de 3-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según los métodos de los Ejemplos 1-(3), 1-(4) y 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (0,112 g, 0,253 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 2-(1) (1,10 g, 3,87 mmoles) y 5-metoxi-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina (0,500 g, 3,87 mmoles).

10  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 2,55(s,6H), 3,27(dd, J=3,7,5,7Hz, 2H), 3,89(td, J=4,3,9,0Hz, 4H), 4,22-4,29(m,2H), 5,20(s,2H), 7,04-7,10(m,1H), 7,15-7,22(m,3H), 7,27-7,46(m,6H).

(3) Síntesis de 4-(1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-3-il)-2-fluorofenol

Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo 2-(2) (105 mg, 0,237 mmoles), 5 % de paladio/carbón (25,2 mg, que incluye 50 % de contenido de agua) y ácido acético (0,014 ml, 0,237 mmoles) en etanol (2,00 ml). Se eliminaron los insolubles, entonces el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (71,0 mg, 0,201 mmoles).

15  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 2,55(s,6H), 3,26(dd, J=3,9,5,5Hz, 2H), 3,86-3,91(m,4H), 4,22-4,29(m,2H), 6,90-6,97(m,1H), 7,05(d, J=8,6Hz, 1H), 7,14-7,23(m,1H), 7,21(s,2H).

20 ESI-MS m/z 354 [M+H]<sup>+</sup>

(4) Síntesis de 1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

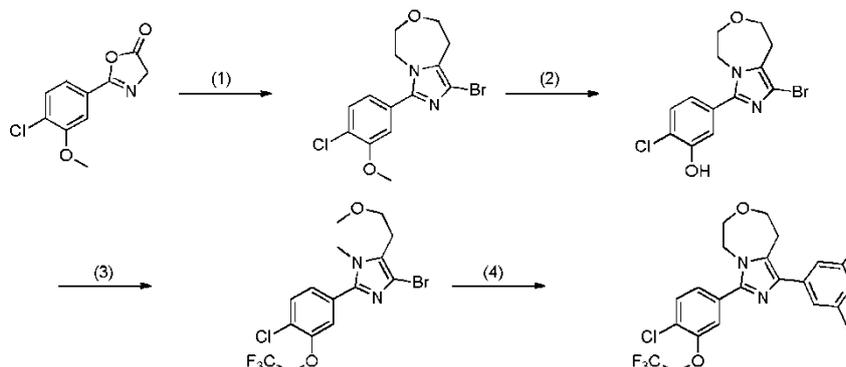
Se añadió 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (16,6 mg, 0,079 mmoles) a una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 2-(3) (14,0 mg, 0,040 mmoles), carbonato de potasio (16,4 mg, 0,119 mmoles) y DMF (500  $\mu\text{l}$ ). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se lavó repetidamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo  $\rightarrow$  acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (4,88 mg, 0,011 mmoles).

30  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 2,56(s,6H), 3,28(dd, J=3,7,5,7Hz, 2H), 3,84-3,95(m,4H), 4,23-4,31(m,2H), 4,45-4,52(m,2H), 7,09-7,16(m,1H), 7,19(s,2H), 7,26-7,29(m,1H), 7,35(dd, J=2,2,11,5Hz, 1H).

ESI-MS m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 3

35 Síntesis de 3-(4-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

(1) Síntesis de 1-bromo-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según los métodos de los Ejemplos 1-(3) y 1-(4), se obtuvo un compuesto del título (73,0 mg, 0,204 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(2) (873 mg, 3,87 mmoles) y 5-metoxi-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina (0,500 g, 3,87 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm}): 3,00-3,08(\text{m}, 2\text{H}), 3,79-3,90(\text{m}, 4\text{H}), 3,94(\text{s}, 3\text{H}), 4,22-4,28(\text{m}, 2\text{H}), 6,87(\text{dd}, J=1,8, 8,0\text{Hz}, 1\text{H}), 7,17(\text{d}, J=1,6\text{Hz}, 1\text{H}), 7,41(\text{d}, J=8,2\text{Hz}, 1\text{H})$ .

(2) Síntesis de 5-(1-bromo-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-3-il)-2-clorofenol

Se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$  una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 3-(1) (68,0 mg, 0,190 mmoles) en DCM (3,00 ml) y se añadió gota a gota una disolución 1 M de tribromuro de boro (0,951 ml, 0,951 mmoles) en DCM. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se añadió una disolución acuosa de amoníaco. Se añadió cloroformo a la mezcla para separar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (41,2 mg, 0,120 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm}): 3,00-3,07(\text{m}, 2\text{H}), 3,78-3,90(\text{m}, 4\text{H}), 4,20-4,27(\text{m}, 2\text{H}), 6,88(\text{dd}, J=2,0, 8,2\text{Hz}, 1\text{H}), 7,24(\text{d}, J=2,0\text{Hz}, 1\text{H}), 7,36(\text{d}, J=8,2\text{Hz}, 1\text{H})$ .

(3) Síntesis de 1-bromo-3-(4-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Se añadió 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (69,8 mg, 0,333 mmoles) a una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 3-(2) (38,1 mg, 0,111 mmoles), carbonato de potasio (61,3 mg, 0,444 mmoles) y DMF (1,00 ml), y la mezcla se agitó a  $120^\circ\text{C}$  durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se lavó repetidamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (31,1 mg, 0,073 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm}): 3,01-3,10(\text{m}, 2\text{H}), 3,80-3,92(\text{m}, 4\text{H}), 4,22-4,30(\text{m}, 2\text{H}), 4,44-4,50(\text{m}, 2\text{H}), 7,02(\text{dd}, J=2,0, 8,2\text{Hz}, 1\text{H}), 7,21(\text{d}, J=1,8\text{Hz}, 1\text{H}), 7,47(\text{d}, J=8,2\text{Hz}, 1\text{H})$ .

(4) Síntesis de 3-(4-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

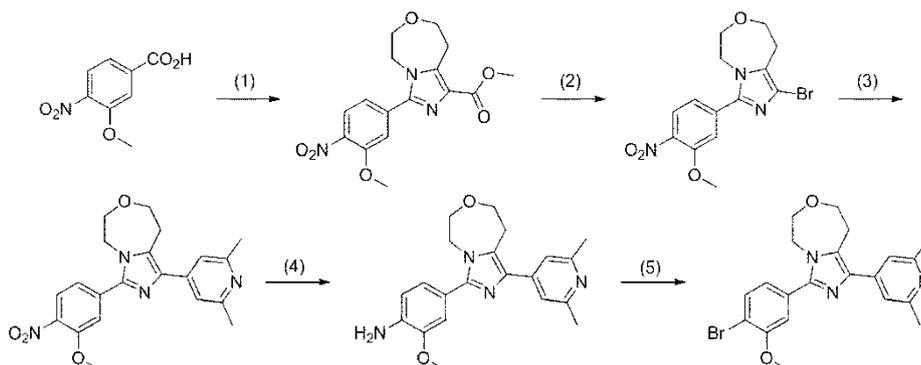
Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (7,20 mg, 0,016 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 3-(3) (31,0 mg, 0,073 mmoles) y ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico (22,0 mg, 0,146 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm}): 2,56(\text{s}, 6\text{H}), 3,28(\text{dd}, J=3,9, 5,5\text{Hz}, 2\text{H}), 3,84-3,95(\text{m}, 4\text{H}), 4,24-4,31(\text{m}, 2\text{H}), 4,45-4,52(\text{m}, 2\text{H}), 7,09(\text{dd}, J=1,8, 8,4\text{Hz}, 1\text{H}), 7,19(\text{s}, 2\text{H}), 7,25(\text{d}, J=1,6\text{Hz}, 1\text{H}), 7,50(\text{d}, J=8,2\text{Hz}, 1\text{H})$ .

ESI-MS m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 4

Síntesis de 3-(4-bromo-3-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



(1) Síntesis de 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de metilo

Según los métodos de los Ejemplos 1-(1) y 1-(2), se obtuvo un compuesto de oxazolona a partir de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (CAS N° 5081-36-7; 3,88 g, 19,7 mmoles). Según el método del Ejemplo 1-(3), se obtuvo un compuesto del título (1,20 g, 3,46 mmoles) a partir del compuesto de oxazolona (3,36 g, 14,2 mmoles) y 5-metoxi-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina (1,82 g, 14,2 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 3,60-3,66(m,2H), 3,82-3,86(m,2H), 3,87-3,93(m,2H), 3,92(s,3H), 4,02(s,3H), 4,26-4,31(m,2H), 7,02(dd, 1,4, 8,0Hz, 1H), 7,39(d, J=1,6Hz, 1H), 7,93(d, J=8,2Hz, 1H).

(2) Síntesis de 1-bromo-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según el método del Ejemplo 1-(4), se obtuvo un compuesto del título (83,4 mg, 0,227 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 4-(1) (111 mg, 0,320 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 3,08(dd, J=4,3,5,9Hz, 2H), 3,86(td, J=4,2,8,0Hz, 4H), 4,02(s,3H), 4,27-4,32(m,2H), 7,00(dd, J=1,6,8,6Hz, 1H), 7,38(d, J=1,6Hz, 1H), 7,92(d, J=8,6Hz, 1H).

ESI-MS m/z 368, 370 [M+H]<sup>+</sup> 390, 392 [M+Na]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de 1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título en bruto (101 mg) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 4-(2) (83 mg, 0,23 mmoles) y ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico (68 mg, 0,45 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 2,57(s,6H), 3,30(dd, J=3,9,5,5Hz, 2H), 3,88-3,95(m,4H), 4,04(s,3H), 4,30-4,36(m,2H), 7,07(dd, 1,6,8,2Hz, 1H), 7,20(s,2H), 7,42(d, J=1,6Hz, 1H), 7,96(d, J=8,6Hz, 1H).

ESI-MS m/z 395 [M+H]<sup>+</sup>

(4) Síntesis de 4-(1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-3-il)-2-metoxianilina

Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 4-(3) (101 mg) y 10 % de paladio/carbón (20 mg, que incluye 50 % de contenido de agua) en etanol (1,0 ml). La disolución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada), y entonces el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (39,8 mg, 0,109 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 2,53(s,6H), 3,22-3,32(m,2H), 3,80-3,94(m,4H), 3,89(s,3H), 3,99(s, 2H), 4,23-4,34(m,2H), 6,73(d, J=7,8Hz, 1H), 6,82(dd, J=1,8,8,0Hz, 1H), 7,02(d, J=2,1Hz, 1H), 7,21(s,2H).

ESI-MS m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>

(5) Síntesis de 3-(4-bromo-3-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

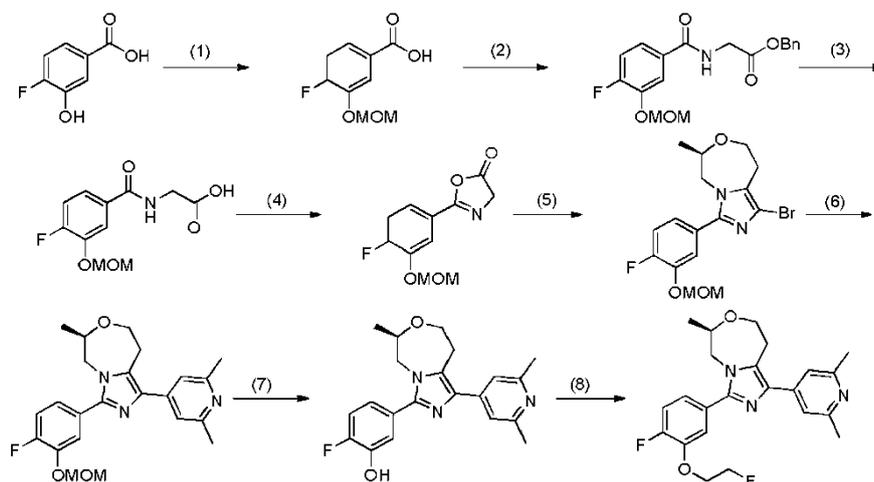
Se añadió una disolución acuosa de nitrito de sodio (1,0 M, 0,11 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 4-(4) (20 mg, 0,055 mmoles), agua (0,10 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,10 ml) en acetonitrilo (0,40 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, entonces se añadió una disolución acuosa de bromuro de cobre (I) (2,0 M, 0,22 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 5 horas, y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, se lavó dos veces con amoníaco acuoso y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina de gel de sílice (acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (16 mg, 0,037 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm):2,55(s,6H),3,27(dd,J=3,9,5,5Hz,2H),3,84-3,93(m,4H),3,95(s,3H),4,25-4,30(m,2H),6,87(dd,J=2,0,8,2Hz,1H),7,16(d,J=2,0Hz,1H),7,20(s,2H),7,62(d,J=7,8Hz,1H).

ESI-MS m/z 428,430 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 5

#### 5 Síntesis de (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(4-fluoro-3-(2-fluoroetoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



#### (1) Síntesis de ácido 4-fluoro-3-(metoximetoxi)benzoico

Se añadió clorometil metil éter (14,5 ml, 192 mmoles) a una disolución de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (CAS N° 51446-31-2; 10,0 g, 64,1 mmoles) y TEA (35,7 ml, 256 mmoles) en THF (150 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo a la mezcla de reacción, se separó la fase orgánica, y la fase orgánica separada se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (gel de sílice, acetato de etilo/n-heptano). El filtrado resultante se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (100 ml), se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico (38,4 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron ácido clorhídrico 5 N y acetato de etilo a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un compuesto del título en bruto (10,1 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm):3,54(s,3H),5,28(s,2H),7,13-7,22(m,1H),7,78(ddd,J=2,0,4,5,8,4Hz,1H),7,93(dd,J=2,0,7,8Hz,1H).

#### (2) Síntesis de 2-(4-fluoro-3-(metoximetoxi)benzamido)acetato de bencilo

Se añadió EDC (11,1 g, 57,8 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(1) (8,90 g), p-toluenosulfonato de éster bencilico de glicina (CAS N° 28607-46-7; 19,5 g; 57,8 mmoles), HOBT (7,81 g, 57,8 mmoles) y TEA (16,1 ml, 116 mmoles) en DCM (100 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, y entonces se añadieron ácido clorhídrico 1 N y cloroformo. Se separó la fase orgánica, se lavó repetidamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (14,2 g, 40,9 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm):3,52(s,3H),4,27(d,J=5,1Hz,2H),5,23(s,2H),5,26(s,2H),6,61(s,1H),7,14(dd,J=8,4,10,4Hz,1H),7,30-7,51(m,6H),7,68(dd,J=2,2,8,0 Hz,1H).

#### (3) Síntesis de ácido 2-(4-fluoro-3-(metoximetoxi)benzamida)acético

Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(2) (14,2 g, 40,9 mmoles) y 5 % de paladio/carbón (0,44 g, que incluye 50 % de contenido de agua) en etanol (100 ml). Se retiró el catalizador de paladio y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un compuesto del título en bruto (10,3 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$ (ppm):3,51(s,3H),4,02-4,12(m,2H),5,27(s,2H),7,21(dd,J=8,4,10,7Hz,1H),7,51-7,54(m,1H),7,75(ddd,J=2,2,8,0Hz,1H).

(4) Síntesis de 2-(4-fluoro-3-(metoximetoxi)fenil)oxazol-5(4H)-ona

Según el método del Ejemplo 1-(2), se obtuvo un compuesto del título (9,11 g, 26,7 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(3) (10,3 g).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

5 δ(ppm):3,54(s,3H),4,42(s,2H),5,28(s,2H),7,20(dd,J=8,5,10,5Hz,1H),7,63(ddd,J=2,1,4,4,8,5Hz,1H),7,84(dd,J=2,1,7,9 Hz,1H).

(5) Síntesis de (R)-1-bromo-3-(4-fluoro-3-(metoximetoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

10 Según los métodos de los Ejemplos 1-(3) y 1-(4), se obtuvo un compuesto del título (388,0 mg, 1,01 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(4) (1,50 g, 6,27 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(6) (0,898 g, 6,27 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm):1,23(d,J=6,6Hz,3H),2,93-3,10(m,2H),3,52(s,3H),3,58-3,65(m,1H),3,68-3,76(m,1H),3,90(dd,J=8,4,14,7Hz,1H),4,14-4,24(m,2H),5,22-5,28(m,2H),7,03-7,07(m,1H),7,16(dd,J=8,4,10,6Hz,1H),7,32(dd,J=2,1,7,8Hz,1H).

(6) Síntesis de (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(4-fluoro-3-(metoximetoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

15 Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (78 mg, 0,190 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(5) (330 mg, 0,857 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

20 δ(ppm):1,27(d,J=6,4Hz,3H),2,55(s,6H),3,12-3,22(m,1H),3,32-3,38(m,1H),3,53(s,3H),3,63-3,68(m,1H),3,76-3,83(m,1H),3,92-3,98(m,1H),4,18-4,27(m,2H),5,24-5,30(m,2H),7,09-7,13(m,1H),7,17-7,22(m,3H),7,36(dd,J=2,0,7,8Hz,1H).

(7) Síntesis de clorhidrato de (R)-5-(1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-3-il)-2-fluorofenol

25 Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,474 ml, 1,90 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(6) (78 mg, 190 μmoles) en metanol, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un compuesto del título en bruto (68 mg).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>)

δ(ppm):1,26(d,J=6,3Hz,3H),2,84(s,6H),3,35-3,39(m,1H),3,46-3,51(m,1H),3,74-3,86(m,1H),4,00(t=6,8Hz,1H),4,22-4,25(m,1H),4,35-4,45(m,2H),7,21(ddd,J=2,3,4,1,8,4Hz,1H),7,29-7,48(m,2H),7,95(s,2H).

(8) Síntesis de (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(4-fluoro-3-(2-fluoroetoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

35 Se añadió tosilato de 2-fluoroetilo (24,3 mg, 0,111 mmoles) a una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(7) (30,0 mg, 0,074 mmoles), carbonato de potasio (30,8 mg, 0,223 mmoles) y DMF (300 μl). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se lavó repetidamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (24,3 mg, 0,059 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

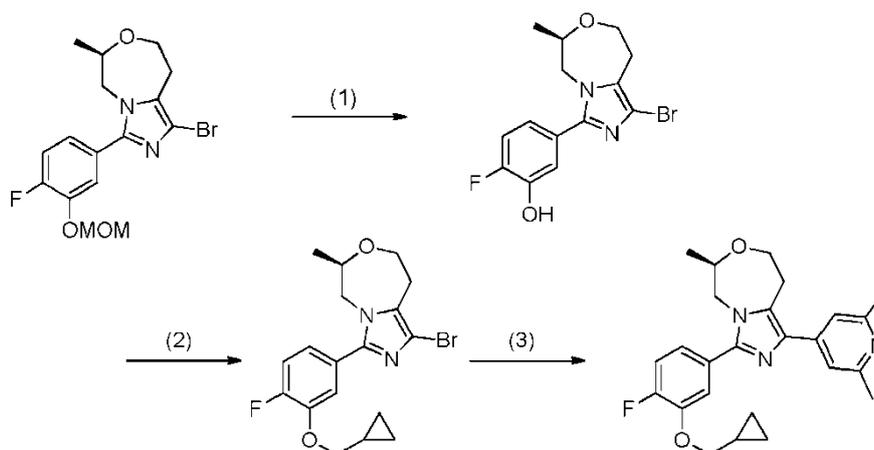
40 δ(ppm):1,24-1,27(m,3H),2,55(s,6H),3,11-3,23(m,1H),3,36(dd,J=4,3,16,0Hz,1H),3,60-3,82(m,2H),3,96(dd,J=8,4,15,0Hz,1H),4,17-4,27(m,2H),4,29-4,44(m,2H),4,69-4,89(m,2H),7,00-7,02(m,1H),7,14-7,25(m,4H).

ESI-MS m/z 414[M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 6

Síntesis de (R)-3-(3-ciclopropilmetoxi-4-fluorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

45



(1) Síntesis de clorhidrato de (R)-5-(1-bromo-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-3-il-2-fluorofenol

Se agitó a 80 °C durante 2 horas una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(5) (170 mg, 0,441 mmoles) en cloruro de hidrógeno 4 M/metanol (1,10 ml, 4,41 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un compuesto del título en bruto (166 mg).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ(ppm): 1,21(d, J=6,6Hz, 3H), 3,07-3,16(m, 2H), 3,62-3,69(m, 1H), 3,83-3,89(m, 1H), 4,13-4,20(m, 2H), 4,25-4,36(m, 1H), 7,05-7,10(m, 1H), 7,19(d, J=8,2Hz, 1H), 7,31-7,39(m, 1H).

(2) Síntesis de (R)-1-bromo-3-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (64,2 μl, 0,662 mmoles) a una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 6-(1) (50,0 mg, 0,132 mmoles), carbonato de potasio (110 mg, 0,794 mmoles) y DMF (400 μl), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se lavó repetidamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (20,8 mg, 0,053 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0,28-0,42(m, 2H), 0,59-0,75(m, 2H), 1,13-1,25(m, 3H), 1,26-1,40(m, 1H), 2,87-3,13(m, 2H), 3,51-3,74(m, 2H), 3,84-3,96(m, 3H), 4,10-4,27(m, 2H), 6,85(ddd, J=2,0,4,2,8, 3Hz, 1H), 7,07-7,20(m, 2H).

(3) Síntesis de (R)-3-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

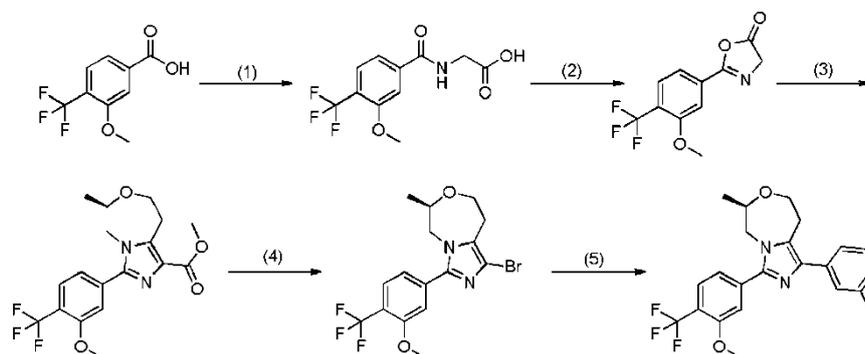
Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (6,80 mg, 0,016 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 6-(2) (19,5 mg, 0,049 mmoles) y ácido 2,6-dimetil-piridin-4-borónico (8,94 mg, 0,059 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0,29-0,42(m, 2H), 0,62-0,73(m, 2H), 1,25(d, J=6,3Hz, 3H), 1,28-1,38(m, 1H), 2,55(s, 6H), 3,19(dd, J=2,3, 10,5Hz, 1H), 3,35(dd, J=3,9, 16,0Hz, 1H), 3,60-3,82(m, 2H), 3,88-4,01(m, 3H), 4,17-4,28(m, 2H), 6,93(ddd, J=2,3, 4, 1,8, 4Hz, 1H), 7,11-7,23(m, 4H).

ESI-MS m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 7

Síntesis de (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

(1) Síntesis de ácido 2-(3-metoxi-4-(trifluorometil)benzamido)acético

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (9,59 ml, 112 mmoles) a una suspensión de ácido 3-metoxi-4-(trifluorometil)benzoico (CAS N° 276861-63-3; 20,5 g, 93,1 mmoles) y DMF (0,205 ml, 2,65 mmoles) en THF (41 ml)/DCM (164 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose el cloruro de ácido en bruto correspondiente. Se añadió gota a gota una disolución del cloruro de ácido en bruto en THF (40 ml) a una mezcla de glicina (8,39 g, 112 mmoles), una disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico (93 ml) y THF (200 ml) durante un periodo de 15 minutos con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 5 N con enfriamiento con hielo. Se añadió acetato de etilo a la mezcla para separar la fase orgánica. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un compuesto del título (25,6 g, 92,0 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,DMSO-d6)

δ(ppm):3,94(s,2H),3,96(s,3H),7,57(d,J=8,2Hz,1H),7,67(s,1H),7,75(d,J=8,2Hz,1H),9,05(s,1H).

(2) Síntesis de 2-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)oxazol-5(4H)-ona

Se añadió cloroformiato de metilo (2,34 ml, 30,3 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 7-(1) (8,00 g, 28,9 mmoles) y NMM (3,33 ml, 30,3 mmoles) en THF (150 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y entonces se agitó durante 2 horas mientras que se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente. El sólido resultante se separó por filtración a través de Celite (marca registrada). El filtrado se concentró a presión reducida obteniéndose un compuesto del título (7,48 g, 28,9 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl3) δ(ppm):3,95(s,3H),4,44(s,2H),7,32-7,39(m,1H),7,58-7,63(m,3H).(3) Síntesis de 3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo

Se calentó a reflujo durante 6 horas una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 7-(2) (4,16 g, 16,1 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(6) (2,00 g, 14,0 mmoles) en tolueno (25 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (30 ml). Se añadió metóxido de sodio (755 mg, 14,0 mmoles) a la mezcla, entonces lo resultante se calentó a reflujo. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los insolubles se separaron a través de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (3,18 g, 8,27 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl3)

δ(ppm):1,24(d,J=6,6Hz,3H),3,11(ddd,J=2,4,10,9,16,4Hz,1H),3,61-3,74(m,2H),3,91(s,3H),3,96(s,3H),3,96-4,03(m,1H),4,07(dd,J=4,7,16,4Hz,1H),4,17-4,25(m,2H),6,97(d,J=8,2Hz,1H),7,25(s,1H),7,64(d,J=8,2Hz,1H).

ESI-MS m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>(4) Síntesis de (R)-1-bromo-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Se añadió una disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico (3,31 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 7-(3) (3,18 g, 8,23 mmoles) en etanol (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 5 N. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (50 ml) al residuo resultante y los insolubles se separaron a través de filtración. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y se disolvió en etanol (5 ml) y DMF (50 ml). Se

añadieron carbonato de potasio (2,86 g, 20,7 mmoles) y NBS (2,21 g, 12,4 mmoles) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla para separar la fase orgánica. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los insolubles se separaron a través de filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (2,73 g, 6,74 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ (ppm): 1,24(d, J=6,3Hz, 3H), 2,95-3,12(m, 2H), 3,57-3,65(m, 1H), 3,67-3,75(m, 1H), 3,92-4,00(m, 1H), 3,95(s, 3H), 4,16-4,28(m, 2H), 6,95(d, J=8,2Hz, 1H), 7,24(s, 1H), 7,63(d, J=8,2Hz, 1H).

ESI-MS m/z 405, 407 [M+H]<sup>+</sup>

10 (5) Síntesis de (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

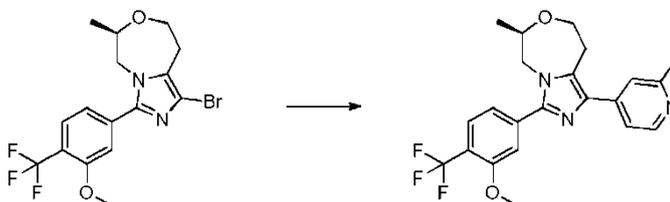
Se agitó a 130 °C durante 2,5 horas una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 7-(4) (900 mg, 2,22 mmoles), ácido 2,6-dimetil-piridin-4-borónico (402 mg, 2,67 mmoles), (A-taPhos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (79 mg, 0,111 mmoles), una disolución acuosa de carbonato sódico (1 M, 5,55 ml) y DMF (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y entonces se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla para separar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó repetidamente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo → acetato de etilo/metanol) y cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (750 mg, 1,74 mmoles).

20  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   
 $\delta$ (ppm): 1,28(d, J=6,6Hz, 3H), 2,56(s, 6H), 3,20(ddd, J=2,4, 10,5, 16,0Hz, 1H), 3,38(dd, J=4,3, 16,0Hz, 1H), 3,64-3,71(m, 1H), 3,76-3,84(m, 1H), 3,96-4,05(m, 1H), 3,97(s, 3H), 4,20-4,31(m, 2H), 7,03(d, J=8,2Hz, 1H), 7,21(s, 2H), 7,28(s, 1H), 7,67(d, J=8,2Hz, 1H).

ESI-MS m/z 432 [M+H]<sup>+</sup>

25 Ejemplo 8

Síntesis de (R)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



30 Según el método del Ejemplo 7-(5), se obtuvo un compuesto del título (8,0 mg, 0,019 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7-(4) (18 mg, 0,044 mmoles) y ácido 2-picolin-4-borónico (CAS N° 579476-63-4; 18 mg, 0,13 mmoles).

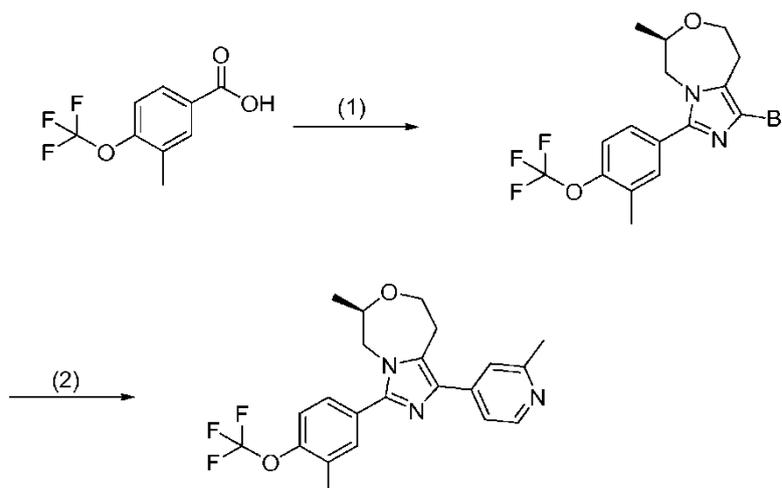
$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   
 $\delta$ (ppm): 1,28(d, J=6,6Hz, 3H), 2,60(s, 3H), 3,21(ddd, J=2,3, 10,5, 16,4Hz, 1H), 3,38(dd, J=3,9, 15,6Hz, 1H), 3,64-3,72(m, 1H), 3,76-

35 3,85(m, 1H), 3,98(s, 3H), 4,02(dd, J=8,6, 14,8Hz, 1H), 4,23(ddd, J=2,3, 4,7, 12,1Hz, 1H), 4,28(d, J=14,8Hz, 1H), 7,04(d, J=7,8Hz, 1H), 7,28(s, 1H), 7,30(dd, J=1,6, 5,1Hz, 1H), 7,46(s, 1H), 7,67(d, J=7,8Hz, 1H), 8,50(d, J=5,1Hz, 1H).

ESI-MS m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 9

40 Síntesis de (R)-6-metil-3-(3-metil-4-(trifluoromethoxy)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



(1) Síntesis de (R)-1-bromo-6-metil-3-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según los métodos de los Ejemplos 7-(1) y 7-(2), se obtuvo un compuesto de oxazolona a partir de ácido 3-metil-4-(trifluorometoxi)benzoico. Según los métodos de los Ejemplos 7-(3) y 7-(4), se obtuvo un compuesto del título (44,0 mg, 0,151 mmoles) a partir del compuesto de oxazolona (300 mg, 1,16 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(6) (166 mg, 1,16 mmoles).

ESI-MS m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (R)-6-metil-3-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

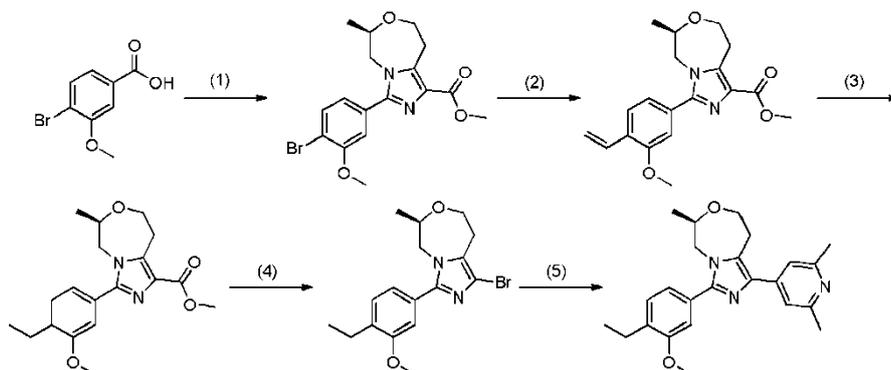
Según el método del Ejemplo 7-(5), se obtuvo un compuesto del título (7,20 mg, 0,017 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 9-(1) (14,0 mg, 0,0350 mmoles) y ácido 2-picolin-4-borónico (9,46 mg, 0,069 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1,28(d, J=6,3Hz, 3H), 2,38(s, 3H), 2,59(s, 3H), 3,13-3,25(m, 1H), 3,31-3,42(m, 1H), 3,62-3,72(m, 1H), 3,75-3,84(m, 1H), 3,95-4,04(m, 1H), 4,18-4,28(m, 2H), 7,28-7,34(m, 3H), 7,44-7,52(m, 2H), 8,47-8,52(m, 1H).

ESI-MS m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 10

Síntesis de (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(4-etil-3-metoxifenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



(1) Síntesis de 3-(4-bromo-3-metoxifenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo

Según los métodos de los Ejemplos 7-(1), 7-(2), y 7-(3), se sintetizó un compuesto del título (224 mg, 0,567 mmoles) a partir de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (CAS N° 56256-14-5).

ESI-MS m/z 395 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 3-(3-metoxi-4-vinilfenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo

5 Se agitó a 130 °C durante 3 horas una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 10-(1) (214 mg, 0,541 mmoles), tributilvinilestaño (0,190 ml, 0,65 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (25,0 mg, 0,022 mmoles) y DMF (3,00 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, entonces el disolvente se concentró por soplado de nitrógeno y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 1/1 a 0/1) obteniéndose un compuesto del título en bruto (190 mg).

ESI-MS m/z 343 [M+H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de 3-(4-etil-3-metoxifenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo

10 Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno una mezcla de un producto en bruto del compuesto obtenido en el Ejemplo 10-(2) (182 mg), 10 % de paladio/carbón (30 mg, que incluye 50 % de contenido de agua) y metanol (3,00 ml). Se añadió adicionalmente 10 % de paladio/carbón (100 mg, que incluye 50 % de contenido de agua), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 días. Después del fin de la reacción, los insolubles se separaron por filtración a través de Celite (marca registrada). El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un compuesto del título (157 mg, 0,456 mmoles).

15 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,18-1,24(m,6H),2,67(q,J=7,4Hz,2H),3,05-3,15(m,1H),3,61-3,68(m,1H),3,69-3,74(m,1H),3,86(s,3H),3,90(s,3H),3,94(dd,J=8,4,15,0Hz,1H),4,06(dd,J=4,7,16,4Hz,1H),4,16-4,24(m,1H),4,29(d,J=15,2Hz,1H),6,87(dd,J=1,6,7,4,1H),7,04(d,J=1,6Hz,1H),7,19(d,J=7,4Hz,1H).

ESI-MS m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>

(4) Síntesis de (R)-1-bromo-3-(4-etil-3-metoxifenil)-6-metil-5,6,8,9,-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

20 Según el método del Ejemplo 7-(4), se obtuvo un compuesto del título (90,0 mg, 0,246 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 10-(3) (157 mg, 0,456 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,18-1,24(m,6H),2,67(q,J=7,3Hz,2H),2,99(dd,J=2,6,10,6Hz,1H),3,03-3,11(m,1H),3,62(ddd,J=1,5,10,6,12,1Hz,1H),3,66-3,76(m,1H),3,82-3,97(m,4H),4,13-4,23(m,1H),4,31(d,J=14,6Hz,1H),6,85(dd,J=1,7,7,5Hz,1H),7,03(d,J=1,5Hz,1H),7,19(d,J=7,7Hz,1H).

25 ESI-MS m/z 367 [M+H]<sup>+</sup>

(5) Síntesis de (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(4-etil-3-metoxifenil)-6-metil-5,6,8,9,-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

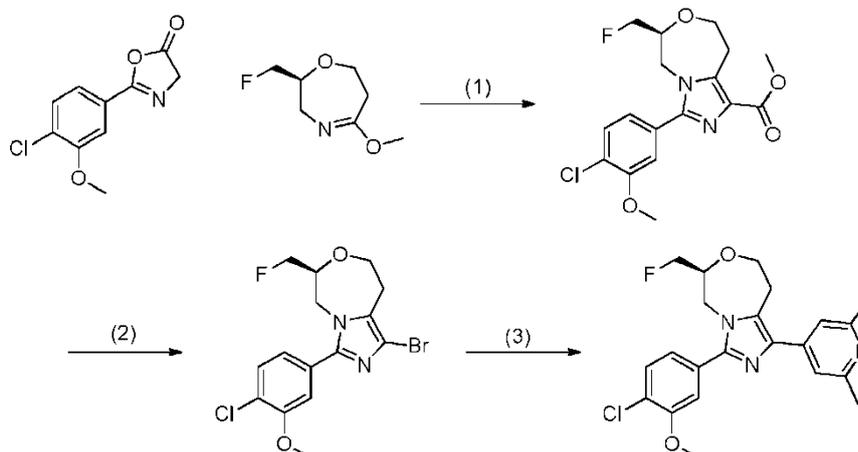
Según el método del Ejemplo 7-(5) (DME se usó como disolvente), se obtuvo un compuesto del título (22,8 mg, 0,058 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 10-(4) (30 mg, 0,082 mmoles).

30 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,22(t,J=7,6Hz,3H),1,27(d,J=6,6Hz,3H),2,55(s,6H),2,69(q,J=7,6Hz,2H),3,14-3,23(m,1H),3,33-3,40(m,1H),3,64-3,71(m,1H),3,76-3,82(m,1H),3,88(s,3H),3,92-4,00(m,1H),4,19-4,25(m,1H),4,33(d,J=14,7Hz,1H),6,92(dd,J=1,6,7,6Hz,1H),7,06(d,J=1,6Hz,1H),7,22(d,J=7,6Hz,1H),7,24(s,2H).

ESI-MS m/z 392 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 11

35 Síntesis de (S)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-fluorometil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



(1) Síntesis de 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-fluorometil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (S)-metilo

5 Según el método del Ejemplo 1-(3), se obtuvo un compuesto del título (1,10 g, 2,98 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(2) (1,39 g, 6,18 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 3-(7) (830 mg, 5,15 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):3,04-3,14(m,1H),3,68(t,J=11,9Hz,1H),3,76-3,86(m,1H),3,91(s,3H),3,94(s,3H),4,03(dd,J=8,6,14,8Hz,1H),4,17(dd,J=4,3,16,4Hz,1H),4,23-4,57(m,4H),6,94(dd,J=1,8,8,0Hz,1H),7,14(d,J=2,0Hz,1H),7,44(d,J=8,2Hz,1H).

(2) Síntesis de (S)-1-bromo-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-fluorometil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

10 Según el método del Ejemplo 1-(4), se obtuvo un compuesto del título (858 mg, 2,20 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 11-(1) (1,10 g, 2,98 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):2,94-3,06(m,1H),3,08-3,16(m,1H),3,65(ddd,J=1,4,10,9,12,3Hz,1H),3,74-3,87(m,1H),3,94(s,3H),3,99(dd,J=8,4,14,6Hz,1H),4,23-4,40(m,2H),4,43-4,60(m,2H),6,91(dd,J=2,0,8,2Hz,1H),7,13(d,J=2,0Hz,1H),7,43(d,J=8,2Hz,1H).

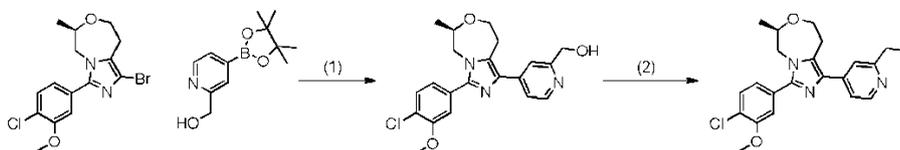
(3) Síntesis de (S)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-fluorometil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (364 mg, 1,28 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 11-(2) (500 mg, 1,28 mmoles) y ácido 2,6-dimetil-piridin-4-borónico (232 mg, 1,54 mmoles).

20 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):2,56(s,6H),3,15-3,26(m,1H),3,38(d,J=3,9Hz,1H),3,69(t,J=11,7Hz,1H),3,89(d,J=7,0Hz,1H),3,95(s,3H),4,03(d,J=15,2Hz,1H),4,27-4,42(m,2H),4,47-4,65(m,2H),6,99(dd,J=1,8,8,0Hz,1H),7,16(d,J=2,0Hz,1H),7,21(s,2H),7,46(d,J=7,8Hz,1H).

ESI-MS m/z 416 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 12

Síntesis de (R)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2-(fluorometil)piridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina(1) Síntesis de (R)-4-(3-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-1-il)piridin-2-il)metanol

30 Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (53,0 mg, 0,133 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(4) (100 mg, 0,269 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metanol (CAS N° 1314135-84-6; 76,0 mg, 0,323 mmoles).

ESI-MS m/z 400 [M+H]<sup>+</sup>

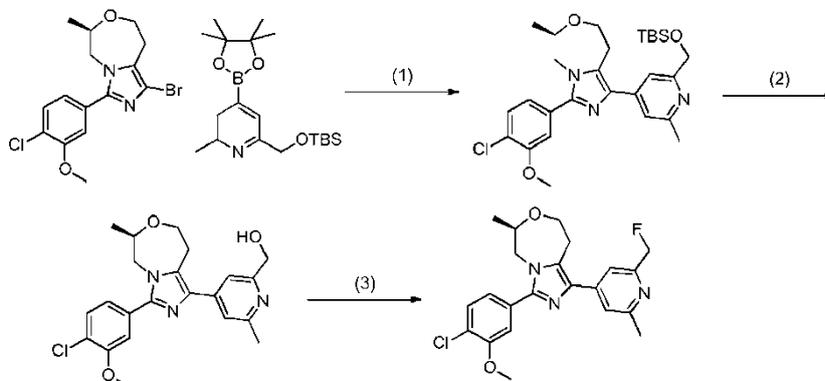
(2) Síntesis de (R)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2-(fluorometil)piridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

35 Se añadió BAST (32,0 µl, 175 µmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 12-(1) (50,0 mg, 125 µmoles) en DCM (2 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 13 horas. Se añadieron una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y DCM a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía  
40 en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (9,5 mg, 24 µmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,27(d,J=6,2Hz,3H),3,17-3,26(m,1H),3,34-3,41(m,1H),3,63-3,71(m,1H),3,75-3,83(m,1H),3,95-4,03(m,1H),3,97(s,3H),4,20-4,30(m,2H),5,52(d,J=46,9Hz,2H),6,94(dd,J=2,0,8,0Hz,1H),7,19(d,J=2,0Hz,1H),7,45-7,52(m,2H),7,70(s,1H),8,58(d,J=5,2Hz,1H).

45 ESI-MS m/z 402 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 13

Síntesis de (R)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2-(fluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina5 (1) Síntesis de (R)-1-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-4-il)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (283 mg, 0,536 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(4) (300 mg, 0,807 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 24 (440 mg, 1,21 mmoles).

10  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 0,10-0,16(m,6H), 0,92-1,02(m,9H), 1,26(d, J=6,6Hz, 3H), 2,54(s, 3H), 3,10-3,24(m, 1H), 3,42(dd, J=4,7, 16,4Hz, 1H), 3,61-3,72(m, 1H), 3,74-3,84(m, 1H), 3,92-4,04(m, 1H), 3,96(s, 3H), 4,15-4,30(m, 2H), 4,83(s, 2H), 6,91-6,97(m, 1H), 7,20(d, J=1,6Hz, 1H), 7,41-7,50(m, 3H).

(2) Síntesis de (R)-(4-(3-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)metanol

15 Se añadió lentamente TBAF (una disolución 1 M de THF, 0,818 ml, 0,818 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 13-(1) (360 mg, 0,682 mmoles) en THF (5,00 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio. Se añadió acetato de etilo a la mezcla para separar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo  $\rightarrow$  acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (228 mg, 0,551 mmoles).

20  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 1,26(d, J=6,3Hz, 3H), 2,58(s, 3H), 3,19(ddd, J=2,3, 10,6, 16,3Hz, 1H), 3,30-3,40(m, 1H), 3,60-3,71(m, 1H), 3,73-3,82(m, 1H), 3,88(s, 3H), 3,88-4,03(m, 1H), 4,15-4,30(m, 2H), 4,74(s, 2H), 6,92(dd, J=1,8, 8,0Hz, 1H), 7,17(d, J=1,6Hz, 1H), 7,26(s, 1H), 7,33(s, 1H), 7,46(d, J=8,2Hz, 1H).

25 ESI-MS m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de (R)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2-(fluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

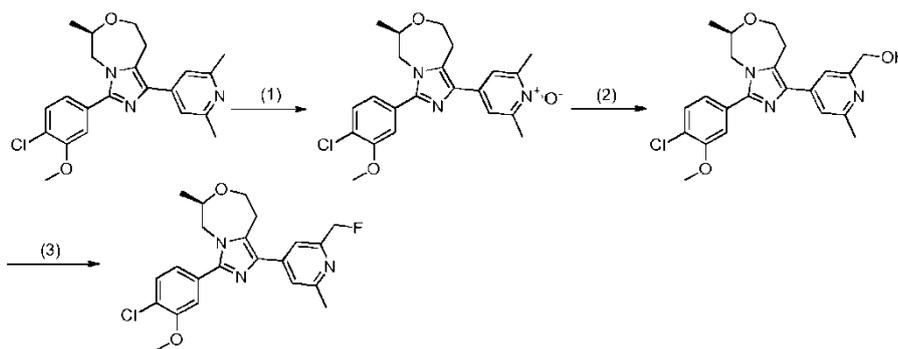
30 Se añadió BAST (97,0  $\mu\text{l}$ , 0,524 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 13-(2) (31 mg, 75  $\mu\text{moles}$ ) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 13 horas y se añadieron una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y DCM a la mezcla de reacción. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo  $\rightarrow$  acetato de etilo/metanol) y cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (3,5 mg, 8,4  $\mu\text{moles}$ ).

35  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 1,27(d, J=6,2Hz, 3H), 2,58(s, 3H), 3,16-3,25(m, 1H), 3,34-3,41(m, 1H), 3,63-3,71(m, 1H), 3,75-3,83(m, 1H), 3,95-4,02(m, 1H), 3,97(s, 3H), 4,20-4,29(m, 2H), 5,50(d, J=47,1Hz, 2H), 6,94(dd, J=1,8, 7,9Hz, 1H), 7,19(d, J=1,8Hz, 1H), 7,42-7,48(m, 3H).

ESI-MS m/z 416 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 13-A (un método alternativo del Ejemplo 13)

40 Síntesis de (R)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2-(fluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina (Ejemplo 13)



(1) Síntesis de 1-óxido de (R)-4-(3-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,6-dimetilpiridina

5 Se añadió mCPBA (75 % en peso, 24,0 mg, 0,138 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(5) (50,0 mg, 0,126 mmoles) en DCM (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo → acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (45,0 mg, 0,109 mmoles).

ESI-MS m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>

10 (2) Síntesis de (R)-(4-(3-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)metanol

15 Se agitó a 100 °C durante 3 horas una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 13-A-(1) (45,0 mg, 109 µmoles) en anhídrido acético (2 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo resultante para separar la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió carbonato de potasio (45,1 mg, 326 µmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó repetidamente por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo → acetato de etilo/metanol) y cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (3,5 mg, 8,4 µmoles).

ESI-MS m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>

25 (3) Síntesis de (R)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2-(fluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

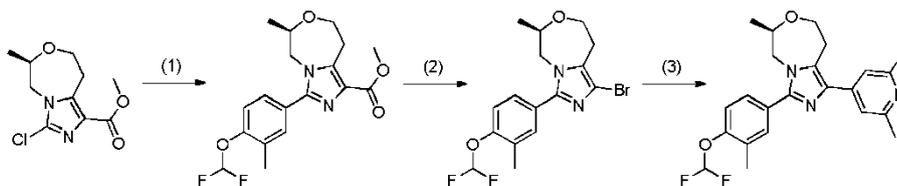
30 Se añadió BAST (97,0 µl, 0,524 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 13-A-(2) (31 mg, 75 µmoles) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 13 horas y entonces se añadieron una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y DCM a la mezcla de reacción. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó repetidamente por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) y cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (3,5 mg, 8,4 µmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,27(d,J=6,2Hz,3H),2,58(s,3H),3,16-3,25(m,1H),3,34-3,41(m,1H),3,63-3,71(m,1H),3,75-3,83(m,1H),3,95-4,02(m,1H),3,97(s,3H),4,20-4,29(m,2H),5,50(d,J=47,1Hz,2H),6,94(dd,J=1,8,7,9Hz,1H),7,19(d,J=1,8Hz,1H),7,42-7,48(m,3H).

35 ESI-MS m/z 416 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 14

Síntesis de (R)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



(1) Síntesis de 3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo

5 Se agitó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 8-(3) (300 mg, 1,23 mmoles), ácido 4-difluorometoxi-3-metil-bencenoborónico (CAS N° 958451-72-4; 297 mg, 1,47 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (142 mg, 0,123 mmoles), una disolución acuosa de carbonato sódico (1 M, 2,45 ml, 2,45 mmoles) y DME (6 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los insolubles se separaron a través de filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (290 mg, 0,792 mmoles).

ESI-MS m/z 367 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (R)-1-bromo-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

15 Se añadió una disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,317 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 14-(1) (290 mg, 0,792 mmoles) en etanol (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 5 N. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió DMF (4 ml) al residuo. Se añadieron carbonato de potasio (273 mg, 1,98 mmoles) y NBS (211 mg, 1,19 mmoles) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla para separar la fase orgánica. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los insolubles se separaron a través de filtración y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (135 mg, 0,349 mmoles).

25 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,22(d,J=6,5Hz,3H),2,32(s,3H),2,97-3,10(m,2H),3,57-3,74(m,2H),3,92(dd,J=8,4,14,7Hz,1H),4,14-4,23(m,2H),6,55(t,J=73,4Hz,1H),7,14(d,J=8,4Hz,1H),7,23(dd,J=2,3,8,4Hz,1H),7,40(d,J=2,0Hz,1H).

ESI-MS m/z 387 [M+H]<sup>+</sup>

30 (3) Síntesis de (R)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

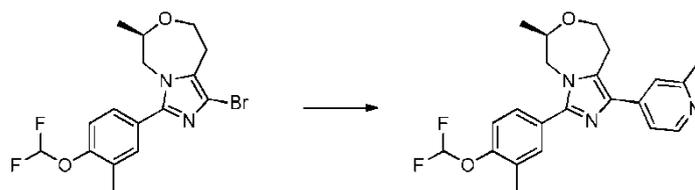
35 Se agitó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 1 hora una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 14-(2) (135 mg, 0,349 mmoles), ácido 2,6-dimetil-piridin-4-borónico (73,7 mg, 0,488 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20,1 mg, 0,017 mmoles), una disolución acuosa de carbonato sódico (1 M, 0,697 ml) y DME (3,00 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se purificó repetidamente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo → acetato de etilo/metanol) y cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (104 mg, 0,252 mmoles).

40 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,26(d,J=6,7Hz,3H),2,35(s,3H),2,55(s,6H),3,14-3,22(m,1H),3,32-3,39(m,1H),3,63-3,70(m,1H),3,74-3,82(m,1H),3,94-4,01(m,1H),4,19-4,26(m,2H),6,55(t,J=73,5Hz,1H),7,18(d,J=8,4Hz,1H),7,21(s,2H),7,28(dd,J=2,3,8,4Hz,1H),7,46(d,J=1,9Hz,1H).

ESI-MS m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 15

Síntesis de (R)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



Según el método del Ejemplo 8, se obtuvo un compuesto del título (8,1 mg, 0,020 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 14-(2) (24 mg, 0,062 mmoles).

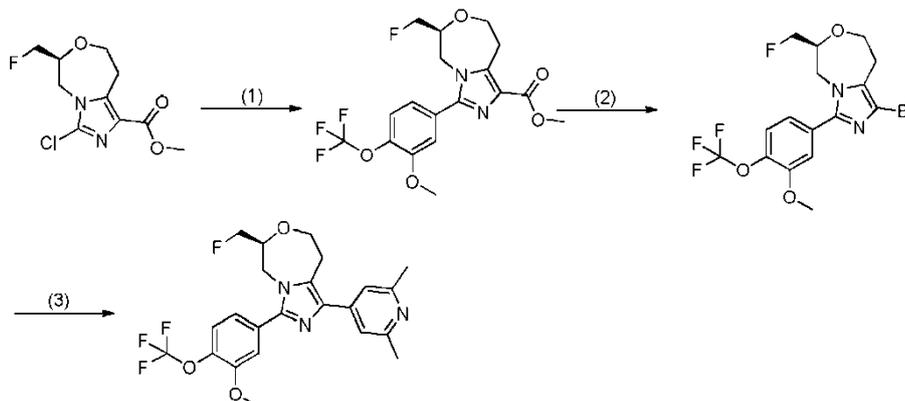
<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

- 5 δ(ppm):1,26(d,J=6,2Hz,3H),2,35(s,3H),2,58(s,3H),3,19(ddd,J=2,3,10,5,16,0Hz,1H),3,36(dd,J=3,9,16,0Hz,1H),3,62-3,71(m,1H),3,74-3,84(m,1H),3,98(dd,J=8,4,14,6Hz,1H),4,22(ddd,J=2,3,5,1,12,1Hz,1H),4,24(d,J=14,4Hz,1H)6,56(t,J=73,8Hz,1H),7,15-7,22(m,1H),7,26-7,32(m,2H),7,44-7,48(m,2H),8,47-8,50(m,1H).

ESI-MS m/z 400 [M+H]<sup>+</sup>

10 Ejemplo 16

Síntesis de (S)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



15 (1) Síntesis de 6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (S)-metilo

Según el método del Ejemplo 14-(1), se obtuvo un compuesto del título en bruto (319 mg) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 9 (200 mg, 0,761 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 21 (484 mg, 1,52 mmoles).

ESI-MS m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>.

20 (2) Síntesis de (S)-1-bromo-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según el método del Ejemplo 1-(4), se obtuvo un compuesto del título (138 mg, 0,314 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 16-(1) (319 mg).

- 25 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):2,98-3,17(m,2H),3,62-3,70(m,1H),3,78-3,88(m,1H),3,92(s,3H),3,98-4,06(m,1H),4,24-4,63(m,4H),6,96(dd,J=2,0,8,2Hz,1H),7,20(d,J=2,0Hz,1H),7,28-7,33(m,1H).

(3) Síntesis de (S)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

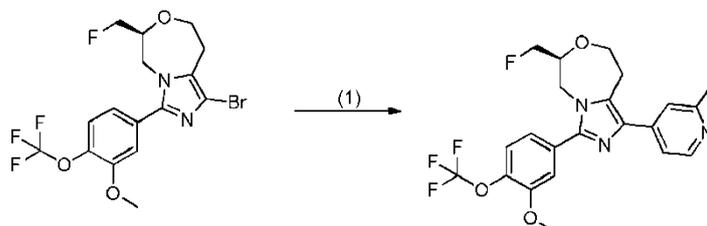
- 30 Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (42 mg, 0,09 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 16-(2) (69,0 mg, 0,157 mmoles) y ácido 2,6-dimetil-piridin-4-borónico (35,6 mg, 0,236 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm):2,56(s,6H),3,24(dd,J=2,3,10,9Hz,1H),3,42(dd,J=3,9,16,4Hz,1H),3,71(t,J=11,5Hz,1H),3,84-3,97(m,1H),3,93(s,3H),4,06(dd,J=8,6,14,8Hz,1H),4,28-4,66(m,4H),7,04(dd,J=2,0,8,2Hz,1H),7,22(s,2H),7,24(d,J=2,0Hz,1H),7,34(m,1H).

ESI-MS m/z 466 [M+H]<sup>+</sup>

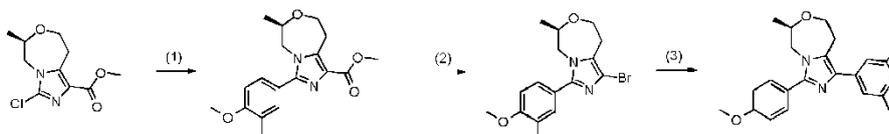
Ejemplo 17

Síntesis de (S)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

5 Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (36 mg, 0,08 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 16-(2) (69 mg, 0,157 mmoles) y ácido 2-picolin-4-borónico (32 mg, 0,24 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):2,59(s,3H),3,23(ddd,J=2,5,11,1,16,4Hz,1H),3,37-3,46(m,1H),3,72(t,J=11,3Hz,1H),3,85-3,95(m,1H),3,94(s,3H),4,07(dd,J=9,0,14,8Hz,1H),4,29-4,66(m,4H),7,04(dd,J=2,0,8,2Hz,1H),7,24(d,J=2,0Hz,1H),7,29(dd,J=1,2,5,1Hz,1H),7,34(dq,J=1,3,8,4Hz,1H),7,45-7,48(m,1H),8,51(d,J=4,7Hz,1H).

Ejemplo 18

Síntesis de (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

15 (1) Síntesis de 3-(4-metoxi-3-metilfenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo

20 Según el método del Ejemplo 14-(1), se obtuvo un compuesto del título (143 mg, 0,433 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 8-(3) (150 mg, 0,613 mmoles) y ácido 4-metoxi-3-metilfenilborónico (CAS N° 175883-62-2; 122 mg, 0,736 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,16-1,24(m,3H),2,24(s,3H),3,01-3,17(m,1H),3,56-3,76(m,2H),3,87(s,3H),3,89(s,3H),3,90-3,98(m,1H),4,00-4,09(m,1H),4,16-4,28(m,2H),6,87(d,J=8,4Hz,1H),7,24(dd,J=2,2,8,4Hz,1H),7,31(d,J=2,2 Hz,1H).

(2) Síntesis de (R)-1-bromo-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

25 Se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico (433 µl, 2,16 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 18-(1) (143 mg, 0,433 mmoles) en metanol (2,0 ml)/THF (2,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió ácido clorhídrico 5 N a la mezcla de reacción para la neutralización y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron DMF (2,0 ml) y etanol (2,0 ml) al residuo, y se añadieron carbonato de potasio (59,8 mg, 0,433 ml) y NBS (108 mg, 0,606 mmoles) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente, entonces se añadieron sulfito de sodio (510 mg, 4,04 ml) y agua a la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (81,0 mg, 0,231 mmoles).

35 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,15-1,24(m,3H),2,24(s,3H),2,91-3,11(m,2H),3,55-3,75(m,2H),3,87(s,3H),3,83-3,96(m,1H),4,12-4,30(m,2H),6,87(d,J=8,4Hz,1H),7,22(dd,J=22,8,4Hz,1H),7,28(d,J=2,2Hz,1H).

(3) Síntesis de (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

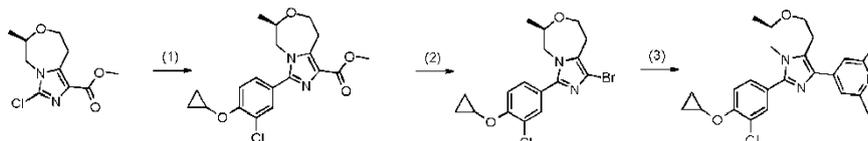
40 Según el método del Ejemplo 14-(3), se obtuvo un compuesto del título (9,1 mg, 0,024 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 18-(2) (30,0 mg, 0,085 mmoles) y ácido 2,6-dimetil-piridin-4-borónico (20,6 mg, 0,137 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 1,18-1,32(m,3H), 2,26(s,3H), 2,55(s,6H), 3,09-3,24(m,1H), 3,30-3,41(m,1H), 3,60-3,71(m,1H), 3,73-3,83(m,1H), 3,89(s,3H), 3,90-4,00(m,1H), 4,15-4,32(m,2H), 6,90(d,  $J=8,4\text{Hz}$ , 1H), 7,22(s,2H), 7,27(dd,  $J=2,1,8,4\text{Hz}$ , 1H), 7,33(d,  $J=2,1\text{Hz}$ , 1H).

ESI-MS  $m/z$  378  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 5 Ejemplo 19

Síntesis de (R)-3-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



### 10 (1) Síntesis de 3-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo

Según el método del Ejemplo 14-(1), se obtuvo un compuesto del título (89,0 mg, 0,236 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 8-(3) (115 mg, 0,470 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 12 (115 mg, 0,541 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 0,84-0,93(m,4H), 1,21-1,26(m,3H), 3,00-3,21(m,1H), 3,56-3,76(m,2H), 3,81-3,88(m,1H), 3,90(s,3H), 3,93-4,10(m,2H), 4,16-4,24(m,2H), 7,34(dd,  $J=1,8,8,6\text{Hz}$ , 1H), 7,36(dd,  $J=0,6,8,6\text{Hz}$ , 1H), 7,51(dd,  $J=0,6,1,8\text{Hz}$ , 1H).

### (2) Síntesis de (R)-1-bromo-3-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según el método del Ejemplo 18-(2), se obtuvo un compuesto del título (48,0 mg, 0,121 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 19-(1) (89,0 mg, 0,236 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 0,84-0,91(m,4H), 1,21-1,26(m,3H), 2,88-3,15(m,2H), 3,55-3,76(m,2H), 3,80-3,88(m,1H), 3,89-3,98(m,1H), 4,13-4,25(m,2H), 7,32(dd,  $J=2,0,8,5\text{Hz}$ , 1H), 7,36(d,  $J=8,5\text{Hz}$ , 1H), 7,48(d,  $J=2,0\text{Hz}$ , 1H).

### (3) Síntesis de (R)-3-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

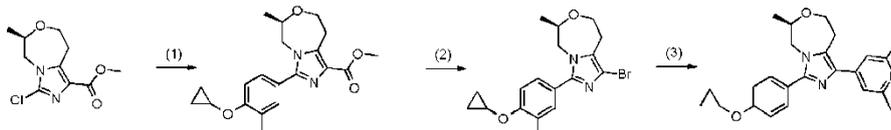
Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (15 mg, 0,035 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 19-(2) (25,0 mg, 0,063 mmoles) y ácido 2,6-dimetil-piridin-4-borónico (15,2 mg, 0,101 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 0,85-0,93(m,4H), 1,24-1,32(m,3H), 2,55(s,6H), 3,11-3,24(m,1H), 3,28-3,42(m,1H), 3,59-3,71(m,1H), 3,72-3,90(m,2H), 3,92-4,05(m,1H), 4,16-4,30(m,2H), 7,21(s,2H), 7,37-7,40(m,2H), 7,52-7,55(m,1H).

ESI-MS  $m/z$  424  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## Ejemplo 20

Síntesis de (R)-3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



### 35 (1) Síntesis de 3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo

Según el método del Ejemplo 14-(1), se obtuvo un compuesto del título (248 mg, 0,696 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 8-(3) (200 mg, 0,817 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 16 (269 mg, 0,981 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 0,69-0,92(m,4H), 1,12-1,33(m,3H), 2,19(s,3H), 3,00-3,18(m,1H), 3,58-3,80(m,3H), 3,89(s,3H), 3,90-3,98(m,1H), 4,00-4,09(m,1H), 4,15-4,31(m,2H), 7,22-7,25(m,2H), 7,28-7,30(m,1H).

(2) Síntesis de (R)-1-bromo-3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según el método del Ejemplo 18-(2), se obtuvo un compuesto del título (115 mg, 0,305 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 20-(1) (248 mg, 0,696 mmoles).

5  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 0,73-0,90(m,4H), 1,17-1,27(m,3H), 2,19(s,3H), 2,90-3,01(m,1H), 3,02-3,11(m,1H), 3,57-3,65(m,1H), 3,66-3,81(m,2H), 3,84-3,96(m,1H), 4,12-4,21(m,1H), 4,22-4,32(m,1H), 7,17-7,31(m,3H).

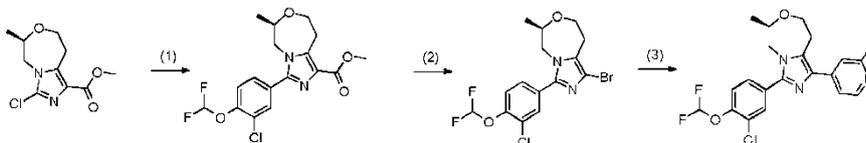
(3) Síntesis de (R)-3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

10 Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (2,7 mg, 6,7  $\mu\text{moles}$ ) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 20-(2) (30,0 mg, 0,080 mmoles) y ácido 2,6-dimetil-piridin-4-borónico (19,2 mg, 0,127 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 0,73-0,90(m,4H), 1,21-1,32(m,3H), 2,21(s,3H), 2,55(s,6H), 3,11-3,24(m,1H), 3,28-3,43(m,1H), 3,60-3,72(m,1H), 3,73-3,86(m,2H), 3,88-4,03(m,1H), 4,16-4,35(m,2H), 7,22(s,2H), 7,25-7,28(m,2H), 7,29-7,32(m,1H).

ESI-MS m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>

## 15 Ejemplo 21

Síntesis de (R)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina20 (1) Síntesis de 3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo

Según el método del Ejemplo 14-(1), se obtuvo un compuesto del título (177 mg, 0,458 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 8-(3) (150 mg, 0,613 mmoles) y 2-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS N° 1310949-92-8; 224 mg, 0,736 mmoles).

25  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 1,16-1,30(m,3H), 3,01-3,22(m,1H), 3,59-3,77(m,2H), 3,90(s,3H), 3,95-4,11(m,2H), 4,14-4,28(m,2H), 6,60(t, J=72,8Hz, 1H), 7,33(d, J=8,4Hz, 1H), 7,37(dd, J=2,0, 8,4Hz, 1H), 7,66(d, J=2,0Hz, 1H).

(2) Síntesis de (R)-1-bromo-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según el método del Ejemplo 18-(2), se obtuvo un compuesto del título (98,0 mg, 0,240 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 21-(1) (177 mg, 0,458 mmoles).

30  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 1,13-1,34(m,3H), 2,91-3,03(m,1H), 3,04-3,16(m,1H), 3,56-3,79(m,2H), 3,89-4,03(m,1H), 4,14-4,25(m,2H), 6,59(t, J=72,8Hz, 1H), 7,32(d, J=8,4Hz, 1H), 7,35(dd, J=1,9, 8,4Hz, 1H), 7,62(d, J=1,9Hz, 1H).

(3) Síntesis de (R)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

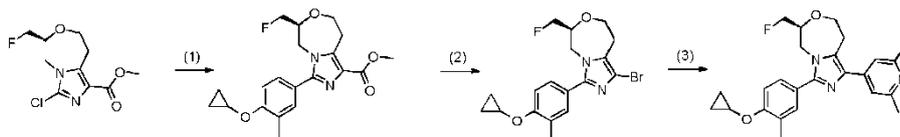
Según el método del Ejemplo 17, se obtuvo un compuesto del título (13,8 mg, 0,033 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 21-(2) (30,0 mg, 0,074 mmoles) y ácido 2-picolin-4-borónico (15,1 mg, 0,110 mmoles).

35  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ : 1,22-1,38(m,3H), 2,59(s,3H), 3,12-3,29(m,1H), 3,31-3,43(m,1H), 3,61-3,72(m,1H), 3,74-3,87(m,1H), 3,96-4,08(m,1H), 4,16-4,28(m,2H), 6,60(t, J=72,9Hz, 1H), 7,28(d, a, J=5,2Hz, 1H), 7,36(d, a, J=8,4Hz, 1H), 7,41(dd, J=2,0, 8,4Hz, 1H), 7,44(s, 1H), 7,68(d, J=2,0Hz, 1H), 8,50(d, J=5,2Hz, 1H).

ESI-MS m/z 420 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 22

40 Síntesis de (S)-3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



(1) Síntesis de 3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-oxazepina-1-carboxilato de (S)-metilo

5 Según el método del Ejemplo 14-(1), se obtuvo un compuesto del título (107 mg, 0,286 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 9 (200 mg, 0,761 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 16 (251 mg, 0,914 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):0,73-0,87(m,4H),2,18(s,3H),2,97-3,19(m,1H),3,63-3,72(m,1H),3,73-3,85(m,2H),3,90(s,3H),3,96-4,06(m,1H),4,12-4,20(m,1H),4,24-4,64(m,4H),7,22-7,27(m,2H),7,29-7,32(m,1H).

10 (2) Síntesis de (S)-1-bromo-3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según el método del Ejemplo 18-(2), se obtuvo un compuesto del título (75,0 mg, 0,190 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 22-(1) (107 mg, 0,286 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):0,72-0,87(m,4H),2,18(d,J=0,8Hz,3H),2,94-3,18(m,2H),3,57-3,70(m,1H),3,71-3,88(m,2H),3,91-4,05(m,1H),4,20-4,63(m,4H),7,24(d,J=1,4Hz,2H),7,28(qd,J=0,8,1,4Hz,1H).

15 (3) Síntesis de (S)-3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

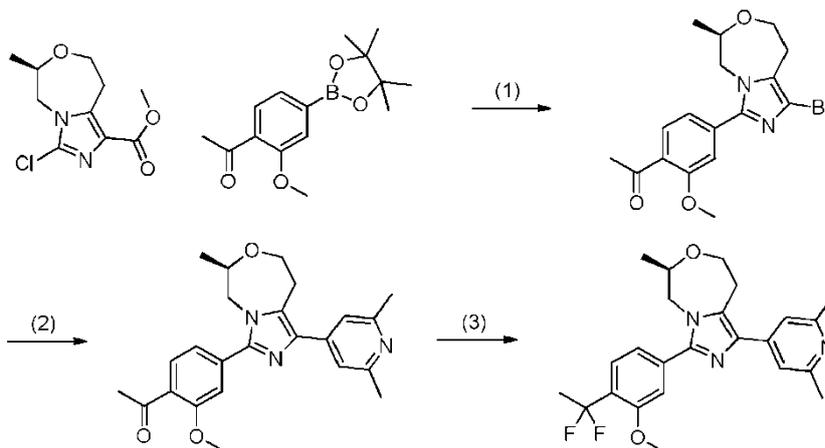
Según el método del Ejemplo 14-(3), se obtuvo un compuesto del título (12,0 mg, 0,028 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 22-(2) (26 mg, 0,066 mmoles) y ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico (15,9 mg, 0,105 mmoles).

20 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):0,70-0,93(m,4H),2,20(s,3H),2,55(s,6H),3,12-3,29(m,1H),3,33-3,45(m,1H),3,64-3,74(m,1H),3,75-3,94(m,2H),3,97-4,09(m,1H),4,23-4,66(m,4H),7,22(s,2H),7,25-7,35(m,3H).

ESI-MS m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 23

25 Síntesis de (R)-3-(4-(1,1-difluoroetil)-3-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



(1) Síntesis de (R)-1-(4-(1-bromo-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-3-il)-2-metoxifenil)etanona

30 Según los métodos de los Ejemplos 14-(1) y 18-(2), se obtuvo un compuesto del título (79,4 mg, 0,209 mmoles) a partir de 1-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanona (CAS N° 638214-65-0; 293 mg, 1,06 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 8-(3) (173 mg, 0,707 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,23(d,J=6,2Hz,3H), 2,64(s,3H), 2,99(ddd,J=2,7,10,9,16,4Hz,1 H), 3,09(ddd,J=1,6,4,3,16,4Hz,1H), 3,62(ddd,J=1,4,10,6,12,2Hz,1H), 3,67-3,76(m,1H), 3,95(dd,J=8,2,14,8Hz,1H),

3,97(s,3H), 4,19(ddd,J=2,7,3,9,12,5Hz,1H), 4,28(d,J=14,4Hz,1H), 6,93(dd,J=1,6,7,8Hz,1H), 7,24(d,J=1,2Hz,1H), 7,79(d,J=7,8Hz,1H).

ESI-MS m/z 379, 381 [M+H]<sup>+</sup>, 401, 403 [M+Na]<sup>+</sup>

5 (2) Síntesis de (R)-1-(4-(1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-3-il)-2-metoxifenil)etanona

Según el ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (35 mg, 0,086 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 23-(1) (39 mg, 0,10 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

10 δ(ppm):1,27(d,J=6,6Hz,3H),2,56(s,6H),2,65(d,J=0,8Hz,3H),3,19(ddd,J=2,3,10,9,16,0Hz,1H),3,37(dd,J=4,5,16,2Hz,1H),3,67(t,J=11,5Hz,1H),3,75-3,85(m,1H),3,96-4,05(m,1H),3,99(s,3H),4,23(ddd,J=2,3,4,3,12,5Hz,1H),4,30(d,J=14,8Hz,1H),6,96-7,04(m,1H),7,22(s,2H),7,28(d,J=0,8Hz,1H),7,82(d,J=7,8Hz,1H).

ESI-MS m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>, 428 [M+Na]<sup>+</sup>

15 (3) Síntesis de (R)-3-(4-(1,1-difluoroetil)-3-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

20 Se añadió DAST (23 µl, 0,17 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 23-(2) (35 mg, 0,073 mmoles) en DCM (1,0 ml), a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, y entonces se añadieron DCE (1 ml) y BAST (0,080 ml, 0,43 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas, y entonces se añadió BAST (0,20 ml, 1,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas, y entonces se añadió BAST (0,50 ml, 2,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, y entonces se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo). El compuesto resultante se purificó repetidamente por cromatografía en capa fina de gel de sílice (acetato de etilo) y cromatografía en capa fina de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (3,4 mg, 0,0080 mmoles).

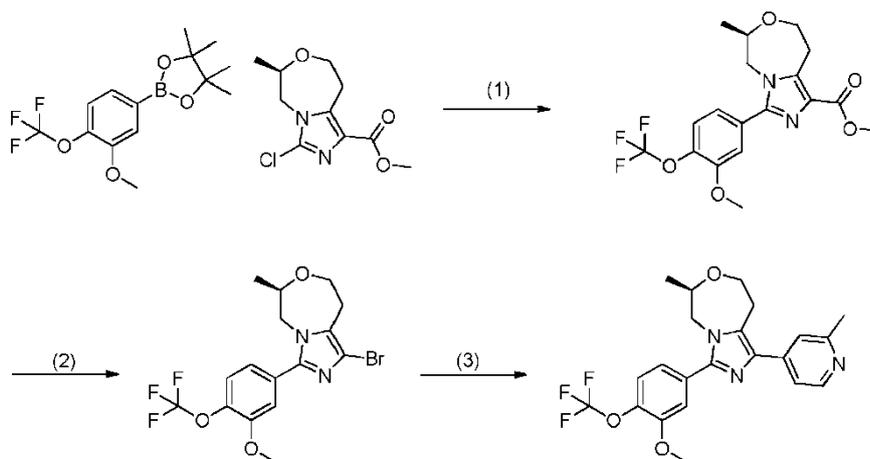
25 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm):1,28(d,J=6,2Hz,3H),2,03(t,J=18,7Hz,3H),2,63(s,6H),3,21(ddd,J=2,3,10,7,16,2Hz,1H),3,38(dd,J=3,9,16,0Hz,1H),3,68(t,J=11,1Hz,1H),3,76-3,84(m,1H),3,95(s,3H),4,00(dd,J=8,2,14,8Hz,1H),4,24(ddd,J=2,3,4,7,12,1Hz,1H),4,30(d,J=14,8Hz,1H),7,00(dd,J=1,6,7,8Hz,1H),7,21(s,1H),7,30(s,2H),7,62(d,J=7,8Hz,1H).

30 ESI-MS m/z 428[M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 24

Síntesis de (R)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



35 (1) Síntesis de (R)-metil 3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato

Se agitó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 8-(3) (600 mg, 2,45 mmoles), el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 21 (1,56 g, 4,90 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (283 mg, 0,245 mmoles), una disolución acuosa de carbonato

sódico (2 M, 4,9 ml) y DME (15 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y entonces se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Los insolubles se separaron por filtración a través de Celite (marca registrada) y se separó la fase orgánica del filtrado resultante. La resultante fases orgánicas se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por filtración el agente secante, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (982 mg, 2,45 mmoles).

ESI-MS m/z 401 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (R)-1-bromo-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico (0,981 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 24-(1) (982 mg, 2,45 mmoles) en etanol (10,0 ml). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 45 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, entonces se añadió ácido clorhídrico 5 N (0,98 ml) para la neutralización. Los insolubles se separaron por filtración, entonces el filtrado se concentró a presión reducida, y entonces se añadió DMF (5 ml) al residuo resultante. Se añadieron carbonato de potasio (678 mg, 4,91 mmoles) y NBS (480 mg, 2,70 mmoles) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla para separar la fase orgánica. Las fases orgánicas resultantes se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por filtración el agente secante, y entonces el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (640 mg, 1,52 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,24(d,J=6,3Hz,3H),2,94-3,12(m,2H),3,58-3,66(m,1H),3,67-3,76(m,1H),3,93(s,3H),3,94-3,99(m,1H),4,15-4,22(m,1H),4,23-4,30(m,1H),6,83-6,93(m,1H),7,20-7,24(m,1H),7,27-7,33(m,1H).

(3) Síntesis de (R)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

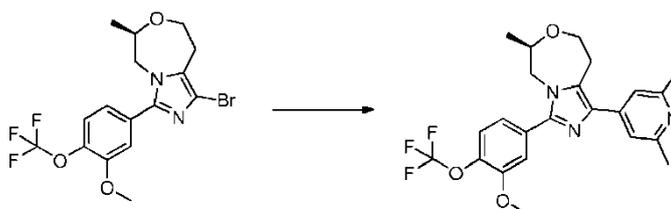
Se agitó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 30 minutos una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 24-(2) (640 mg, 1,52 mmoles), ácido 2-picolin-4-borónico (312 mg, 2,28 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (176 mg, 0,152 mmoles), una disolución acuosa de carbonato sódico (2 M, 3,04 ml, 6,08 mmoles) y DME (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio para la separación. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por filtración el agente secante, y entonces el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó repetidamente por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (heptano-acetato de etilo) y cromatografía en columna de gel de sílice (metanol-acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (152 mg, 0,351 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,28(d,J=6,3Hz,3H),2,59(s,3H),3,16-3,26(m,1H),3,33-3,42(m,1H),3,64-3,73(m,1H),3,76-3,85(m,1H),3,95(s,3H),3,96-4,05(m,1H),4,19-4,32(m,2H),6,95-7,00(m,1H),7,25-7,36(m,3H),7,45-7,48(m,1H),8,47-8,52(m,1H).

ESI-MS m/z 434 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 25

Síntesis de (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



Según el método del Ejemplo 7-(5), se obtuvo un compuesto del título (6,7 mg, 0,015 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 24-(2) (19 mg, 0,045 mmoles) y ácido 2,6-dimetil-piridin-4-borónico (14 mg, 0,093 mmoles).

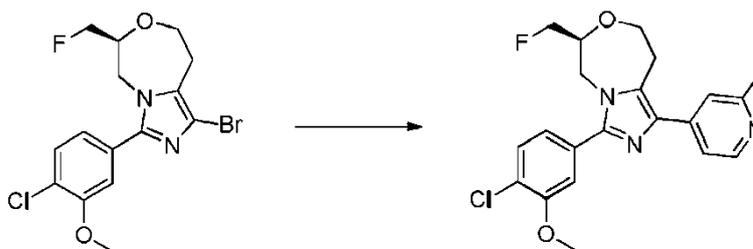
<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,28(d,J=6,2Hz,3H),2,56(s,6H),3,19(ddd,J=2,3,10,5,16,0Hz,1H),3,37(dd,J=3,9,16,0Hz,1H),3,67(t,J=11,3Hz,1

H), 3,75-3,84(m, 1H), 3,94(s, 3H), 4,00(dd, J=8,6, 14,8Hz, 1H), 4,23(ddd, J=2,3,4,7, 12,5Hz, 1H), 4,27(d, J=14,8Hz, 1H), 6,97(dd, J=2,0, 8,6Hz, 1H), 7,22(s, 2H), 7,26(d, J=2,0Hz, 1H), 7,33(d, J=1,2,8,2Hz, 1H).

ESI-MS m/z 448 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 26

Síntesis de (S)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-fluorometil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



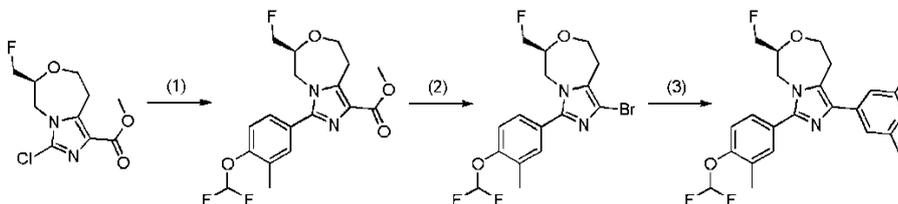
10 Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (13,3 mg, 0,033 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 11-(2) (30,0 mg, 0,077 mmoles) y ácido 2-picolin-4-borónico (21,1 mg, 0,154 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 2,59(s, 3H), 3,15-3,28(m, 1H), 3,41(dd, J=4,1, 16,2Hz, 1H), 3,70(t, J=11,5Hz, 1H), 3,84-3,93(m, 1H), 3,95(s, 3H), 4,04(dd, J=9,0, 14,8Hz, 1H), 4,26-4,44(m, 2H), 4,47-4,64(m, 2H), 6,96-7,03(m, 1H), 7,16(d, J=2,0Hz, 1H), 7,30(d, J=5,1Hz, 1H), 7,44-7,51(m, 2H), 8,50(d, J=5,5Hz, 1H).

15 ESI-MS m/z 402 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 27

Síntesis de (S)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



20 (1) Síntesis de 3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (S)-metilo

25 Se agitó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 9 (203 mg, 0,773 mmoles), ácido 4-difluorometoxi-3-metil-bencenoborónico (234 mg, 1,16 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (89 mg, 0,077 mmoles) y una disolución acuosa de carbonato sódico (1 M, 1,47 ml) en DME (3,09 ml). Se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa de cloruro sódico a la mezcla. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, entonces la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (281 mg, 0,731 mmoles).

30 ESI-MS m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (S)-1-bromo-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

35 Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 27-(1) (281 mg, 0,731 mmoles) y una disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico (0,731 ml, 3,66 mmoles) en THF (1,8 ml)-metanol (1,8 ml). La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno. Se añadieron DMF (3,6 ml), etanol (3,6 ml), carbonato de potasio (101 mg, 0,731 mmoles) y NBS (260 mg, 1,46 mmoles) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió sulfito de sodio a la mezcla de reacción y se evaporó el etanol a presión reducida. Se añadió acetato de etilo a la disolución resultante, y entonces la mezcla se lavó cinco veces con

agua y luego con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (140 mg, 0,346 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

- 5 δ(ppm):2,33(s,3H),3,02(ddd,J=2,7,10,9,16,4Hz,1H),3,12(ddd,J=1,2,3,5,16,4Hz,1H),3,65(dt,J=1,2,11,7Hz,1H),3,74-3,86(m,1H),4,00(dd,J=8,8,14,6Hz,1H),4,23-4,30(m,1H),4,40(ddd,J=6,6,9,4,46,9Hz,1H)4,51(ddd,J=4,7,9,8,46,1Hz,1H),4,53(d,J=14,8Hz,1H),6,55(t,J=73,4Hz,1H),7,15(d,J=8,6Hz,1H),7,27(dd,J=2,0,8,2Hz,1H),7,41(d,J=2,0Hz,1H).

ESI-MS m/z 405, 407 [M+H]<sup>+</sup> 427, 429 [M+Na]<sup>+</sup>

- 10 (3) Síntesis de (S)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Se agitó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 30 minutos una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 27-(2) (28 mg, 0,069 mmoles), ácido 2,6-dimetil-piridin-4-borónico (20,9 mg, 0,138 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,0 mg, 0,0069 mmoles), una disolución acuosa de carbonato sódico (1 M, 0,35 ml) y DME (0,70 ml). Se añadió acetato de etilo a la mezcla, entonces la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (NH-gel de sílice), y entonces el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina de gel de sílice (acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (21,0 mg, 0,049 mmoles).

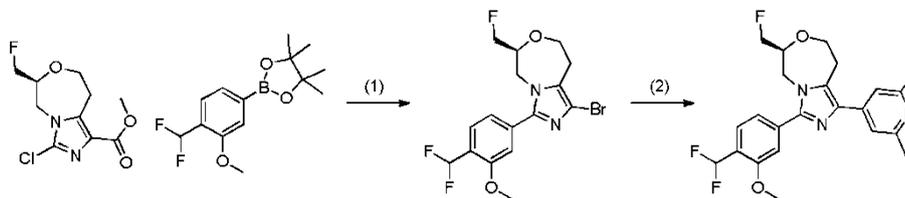
<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

- 20 δ(ppm):2,35(s,3H),2,56(s,6H),3,21(ddd,J=2,7,11,3,16,4Hz,1H),3,41(dd,J=3,9,16,0Hz,1H),3,70(t,J=11,3Hz,1H),3,83-3,94(m,1H),4,05(d,J=9,0,14,8Hz,1H),4,28-4,46(m,2H),4,55(ddd,J=5,1,9,8,46,5Hz,1H),4,55(d,J=14,8Hz,1H),6,56(t,J=73,4Hz,1H),7,17-7,21(m,1H),7,21(s,2H),7,33(d,J=2,1,8,4Hz,1H),7,47(d,J=2,0Hz,1H).

ESI-MS m/z 432 [M+H]<sup>+</sup>

- 25 Ejemplo 28

Síntesis de (S)-3-(4-(difluorometil)-3-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



- 30 (1) Síntesis de (S)-1-bromo-3-(4-(difluorometil)-3-metoxifenil)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según los métodos de los Ejemplos 27-(1) y 27-(2), se obtuvo un compuesto del título (107 mg, 0,264 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 9 (140 mg, 0,533 mmoles) y 2-(4-(difluorometil)-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS N° 1310949-77-9; 267 mg, 0,940 mmoles).

ESI-MS m/z 405, 407 [M+H]<sup>+</sup> 427, 429 [M+Na]<sup>+</sup>

- 35 (2) Síntesis de (S)-3-(4-(difluorometil)-3-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según el método del Ejemplo 27-(3), se obtuvo un compuesto del título (16 mg, 0,037 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 28-(1) (21 mg, 0,052 mmoles).

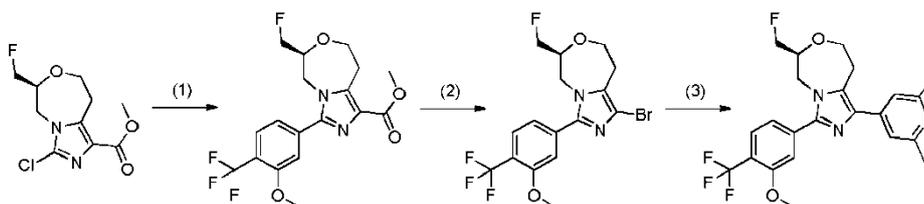
<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

- 40 δ(ppm):2,57(s,6H),3,22(ddd,J=2,3,10,9,16,4Hz,1H),3,42(dd,J=3,7,16,2Hz,1H),3,71(t,J=11,3Hz,1H),3,84-3,96(m,1H),3,93(s,3H),4,06(dd,J=8,6,14,8,1H),4,28-4,66(m,4H),6,98(t,J=55,5Hz,1H),7,10-7,25(m,4H),7,67(d,J=7,8Hz,1H).

ESI-MS m/z 432 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 29

Síntesis de (S)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



(1) Síntesis de 6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (S)-metilo

Se agitó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 9 (202 mg, 0,769 mmoles), 2-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS N° 1004775-33-0; 465 mg, 1,54 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (89 mg, 0,077 mmoles) y una disolución acuosa de carbonato sódico (1 M, 1,46 ml) en DME (3,08 ml). Se añadieron acetato de etilo y cloruro sódico a la mezcla. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, y entonces la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título en bruto (391 mg).

ESI-MS m/z 403 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (S)-1-bromo-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 29-(1) (391 mg) y una disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico (0,972 ml) en THF (2,4 ml)/metanol (2,4 ml). La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno. Se añadieron DMF (2,4 ml), etanol (2,4 ml), carbonato de potasio (134 mg, 0,972 mmoles) y NBS (346 mg, 1,94 mmoles) al residuo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió NBS (346 mg, 1,94 mmoles) a la mezcla de reacción y entonces la mezcla se agitó durante 5 horas. Se añadió sulfito de sodio a la mezcla de reacción y el etanol se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo a la disolución resultante y la mezcla se lavó cinco veces con agua y entonces con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose un compuesto del título (179 mg, 0,423 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm):3,06(ddd,J=2,7,10,9,16,0Hz,1H),3,14(ddd,J=1,6,3,9,16,4Hz,1H),3,66(ddd,J=1,4,10,9,12,3Hz,1H),3,79-3,89(m,1H),3,95(s,3H),4,02(dd,J=8,6,14,8Hz,1H),4,25-4,42(m,2H),4,53(ddd,J=4,7,9,4,46,1Hz,1H),4,59(d,J=15,6Hz,1H),7,03(d,J=7,8Hz,1H),7,22(s,1H),7,64(d,J=7,8Hz,1H).

ESI-MS m/z 423, 425 [M+H]<sup>+</sup> 445, 447 [M+Na]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de (S)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Se agitó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 30 minutos una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 29-(2) (26 mg, 0,061 mmoles), ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico (18,6 mg, 0,123 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,1 mg, 0,0061 mmoles), una disolución acuosa de carbonato sódico (1 M, 0,40 ml) y DME (0,80 ml). Se añadió acetato de etilo a la mezcla, y entonces la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (NH-gel de sílice) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina de gel de sílice (acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (17,3 mg, 0,038 mmoles).

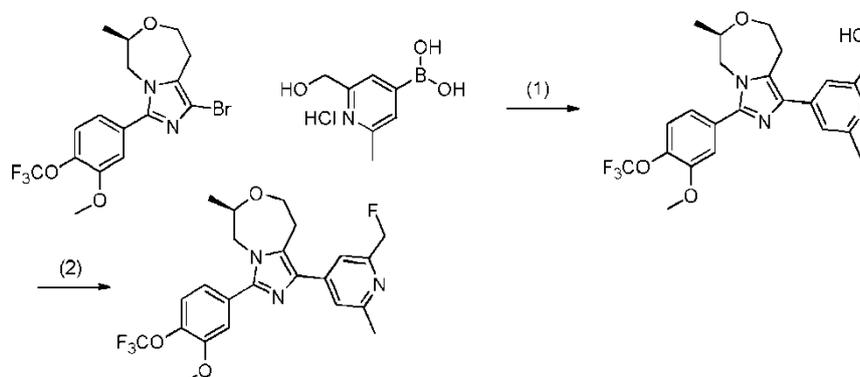
<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm):2,57(s,6H),3,21(ddd,J=2,7,11,3,16,4Hz,1H),3,42(dd,J=4,1,16,2Hz,1H),3,71(t,J=11,7Hz,1H),3,87-3,99(m,1H),3,97(s,3H),4,07(dd,J=9,0,14,8Hz,1H),4,28-4,47(m,2H),4,57(ddd,J=4,5,9,6,46,1Hz,1H),4,62(d,J=14,4Hz,1H),7,10(d,J=7,8Hz,1H),7,21(s,2H),7,26(s,1H),7,67(d,J=7,8Hz,1H).

ESI-MS m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 30

Síntesis de (R)-1-(2-(fluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



(1) Síntesis de (R)-1-(2-(fluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

5 Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (7,1 mg, 0,015 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 24-(2) (39 mg, 0,093 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 23 (37,7 mg, 0,185 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

10 δ(ppm): 1,28(d,J=6,6Hz,3H), 2,59(s,3H), 3,20(ddd,J=2,3,10,5,16,0Hz,1H), 3,37(dd,J=4,1,16,2Hz,1H), 3,67(t,J=11,3Hz,1H), 3,76-3,84(m,1H), 3,95(s,3H), 4,00(dd,J=8,6,14,8Hz,1H), 4,23(ddd,J=2,3,5,1,12,5Hz,1H), 4,28(d,J=14,8Hz,1H), 4,75(s,2H), 6,97(dd,2,0,8,2Hz,1H), 7,25(d,J=1,6Hz,1H), 7,26-7,29(m,1H), 7,31-7,40(m,2H).

ESI-MS m/z 464 [M+H]<sup>+</sup>

15 (2) Síntesis de (R)-1-(2-(fluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

20 Se añadió DAST (12 µl, 0,091 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 30-(1) (7,1 mg, 0,015 mmoles) en DCM (1,0 ml) a -78 °C. La disolución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas, y entonces se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (NH-gel de sílice). El filtrado se concentró a presión reducida, y entonces el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina de gel de sílice (acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (3,5 mg, 0,0075 mmoles).

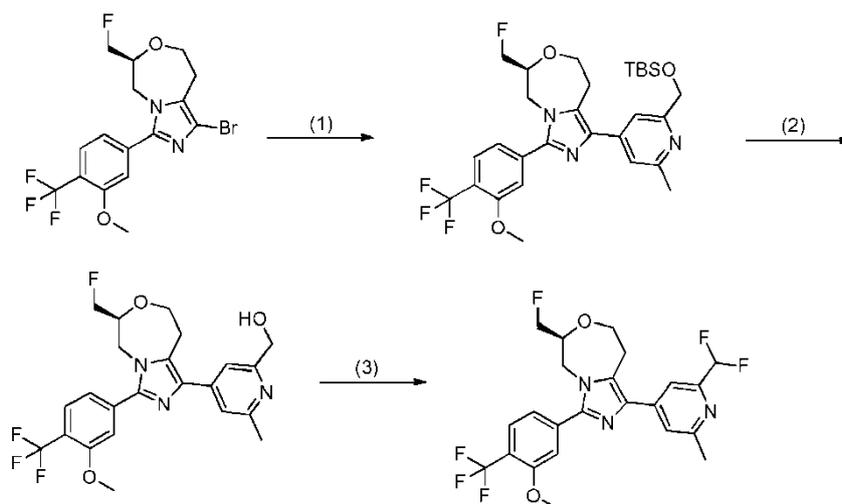
<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

25 δ(ppm): 1,28(d,J=6,6Hz,3H), 2,58(s,3H), 3,22(ddd,J=2,3,10,7,16,2Hz,1H), 3,38(dd,J=4,7,16,4Hz,1H), 3,68(dd,J=10,5,11,7Hz,1H), 3,75-3,84(m,1H), 3,95(s,3H), 4,01(dd,J=8,2,14,8Hz,1H), 4,24(ddd,J=2,3,4,7,12,1Hz,1H), 4,28(d,J=14,4Hz,1H), 5,49(d,J=46,9 Hz,2H), 6,98(dd,2,0,8,6Hz,1H), 7,24-7,27(m,1H), 7,31-7,36(m,1H), 7,43(s,1H), 7,46(s,1H).

ESI-MS m/z 466 [M+H]<sup>+</sup> 488 [M+Na]<sup>+</sup>

Ejemplo 31

30 Síntesis de (S)-1-(2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



(1) Síntesis de (S)-1-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

5 Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título en bruto (148 mg, 0,255 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 29-(2) (140 mg, 0,331 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 24-(2) (162 mg, 0,446 mmoles).

ESI-MS m/z 580 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (S)-1-(2-(6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)metanol

10 Se añadió TBAF (una disolución 1 M de THF, 0,373 ml, 0,373 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 31-(1) (144 mg, 0,248 mmoles) en THF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se añadieron acetato de etilo y agua para separar la fase orgánica. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó por filtración el agente secante y entonces el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (88,0 mg, 0,189 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):2,60(s,3H),3,17-3,29(m,1H),3,42(dd,J=4,0,16,0Hz,1H),3,71(t,J=12,0Hz,1H),3,84-3,95(m,2H),3,97(s,3H),4,08(dd,J=8,0,16,0Hz,1H),4,28-4,66(m,4H),4,76(s,2H),7,10(d,J=7,8Hz,1H),7,24(s,1H),7,27(s,1H),7,33(s,1H),7,68(d,J=7,8Hz,1H).

20 (3) Síntesis de (S)-1-(2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

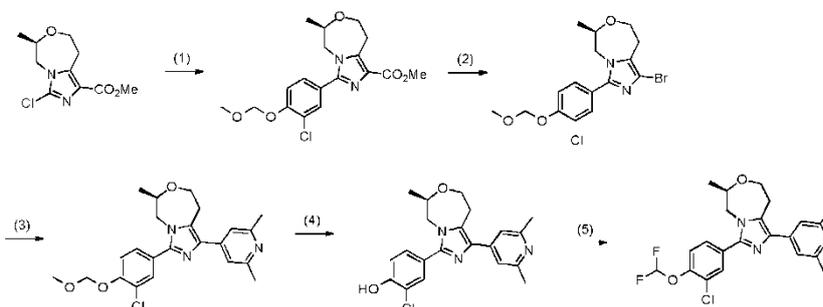
25 Se añadió DMPI (82,0 mg, 0,193 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 31-(2) (60,0 mg, 0,129 mmoles) en DCM (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se añadieron una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo para separar la fase orgánica. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por filtración el agente secante, y entonces el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (2,5 ml), y se añadió gota a gota DAST (0,043 ml, 0,32 mmoles) a la misma a -20 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, se agitó durante 3 horas, y entonces se añadieron agua con hielo, una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por filtración el agente secante, y entonces el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (55,3 mg, 0,114 mmoles).

35 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):2,63(s,3H),3,22-3,32(m,1H),3,42(dd,J=4,0,16,0Hz,1H),3,72(t,J=11,1Hz,1H),3,87-3,96(m,1H),3,97(s,3H),4,09(dd,J=8,6,14,8Hz,1H),4,29-4,66(m,4H),6,64(t,J=56,0Hz,1H),7,09-7,13(m,1H),7,25(s,1H),7,58(s,1H),7,63(s,1H),7,68(d,J=8,2Hz,1H).

ESI-MS m/z 486 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 32

Síntesis de (R)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



(1) Síntesis de 3-(3-cloro-4-(metoximetoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-oxazepina-1-carboxilato de (R)-metilo

Se agitó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 2 horas una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 8-(3) (470 mg, 1,92 mmoles), el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 13 (688 mg, 2,31 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (166 mg, 0,144 mmoles), una disolución acuosa de carbonato sódico (2 M, 1,92 ml) y DME (7,5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y agua para separar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (460 mg, 1,21 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,20-1,26(m,3H),3,02-3,17(m,1H),3,54(s,3H),3,59-3,77(m,2H),3,90(s,3H),3,92-4,09(m,2H),4,16-4,24(m,2H),5,31(s,2H),7,25(d,J=8,6Hz,1H),7,30(dd,J=2,1,8,6Hz,1H),7,57(d,J=2,1Hz,1H).

(2) Síntesis de (R)-1-bromo-3-(3-cloro-4-(metoximetoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Se disolvió en THF (5 ml) y metanol (5 ml) el compuesto obtenido en el Ejemplo 32-(1) (460 mg, 1,21 mmoles), y se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico (1,21 ml, 6,04 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se neutralizó con ácido clorhídrico 5 N y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol (5 ml) y DMF (5 ml), se añadieron carbonato de potasio (167 mg, 1,21 mmoles) y NBS (301 mg, 1,69 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron sulfato de sodio (1,22 g, 9,66 mmoles), agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (240 mg, 0,597 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,20-1,26(m,3H),2,91-3,01(m,1H),3,02-3,14(m,1H),3,54(s,3H),3,56-3,77(m,2H),3,84-4,01(m,1H),4,10-4,28(m,2H),5,30(s,2H),7,24(d,J=8,6Hz,1H),7,28(dd,J=2,0,8,6Hz,1H),7,53(d,J=2,0Hz,1H).

(3) Síntesis de (R)-3-(3-cloro-4-(metoximetoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Se agitó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 1 hora una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 32-(2) (200 mg, 0,498 mmoles), ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico (120 mg, 0,797 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (43,2 mg, 0,0370 mmoles), una disolución acuosa de carbonato sódico (2 M, 0,80 ml) y DME (1,7 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron agua y acetato de etilo para separar la fase orgánica. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo). Lo resultante se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (175 mg, 0,409 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):1,23-1,32(m,3H),2,55(s,6H),3,10-3,25(m,1H),3,29-3,40(m,1H),3,55(s,3H),3,60-3,71(m,1H),3,73-3,85(m,1H),3,91-4,04(m,1H),4,17-4,28(m,2H),5,31(s,2H),7,20(s,2H),7,27(d,J=8,6Hz,1H),7,33(dd,J=2,0,8,6Hz,1H),7,59(d,J=2,0Hz,1H).

(4) Síntesis de (R)-2-cloro-4-[1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-3-il]fenol

Se disolvió el compuesto obtenido en el Ejemplo 32-(3) (175 mg, 0,409 mmoles) en metanol (8 ml), se añadió ácido clorhídrico 5 N (0,818 ml, 4,09 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y entonces se añadió una disolución acuosa saturada de

bicarbonato sódico, y entonces el metanol se evaporó a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido resultante se secó a presión reducida obteniéndose un compuesto del título en bruto (360 mg).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1,23-1,29(m,3H), 2,55(s,6H), 3,10-3,24(m, 1H), 3,29-3,40(m,1H), 3,59-3,85(m,2H), 3,90-4,04(m,1H), 4,16-4,27(m,2H), 7,10(d,J=8,2Hz,1H), 7,20(s,2H), 7,27(dd,J=2,0,8,2Hz,1H), 7,56(d,J=2,0Hz,1H).

(5) Síntesis de (R)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

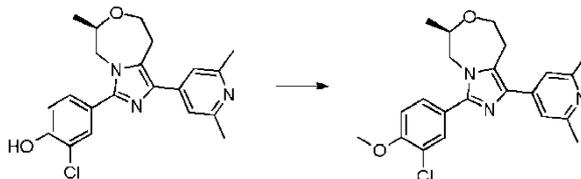
Se agitó a 80 °C durante 4 horas una mezcla de un producto en bruto del compuesto obtenido en el Ejemplo 32-(4) (69 mg), clorodifluoroacetato de sodio (29,8 mg, 0,195 mmoles), carbonato de cesio (33,1 mg, 0,102 mmoles) y agua (35,2 µl, 1,95 mmoles) en DMF (0,30 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se añadieron agua y acetato de etilo para separar la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó repetidamente por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) y cromatografía en capa fina de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) obteniéndose un compuesto del título (6,7 mg, 0,015 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1,22-1,35(m,3H), 2,56(s,6H), 3,11-3,28(m, 1H), 3,29-3,43(m,1H), 3,60-3,72(m,1H), 3,73-3,88(m,1H), 3,93-4,08(m,1H), 4,14-4,29(m,2H), 6,60(t,J=73,0Hz,1H), 7,19(s,2H), 7,35(d,J=8,4Hz,1H), 7,40(dd,J=2,0,8,4Hz,1H), 7,68(d,J=2,0Hz,1H).

ESI-MS m/z 434 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 33

Síntesis de (R)-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



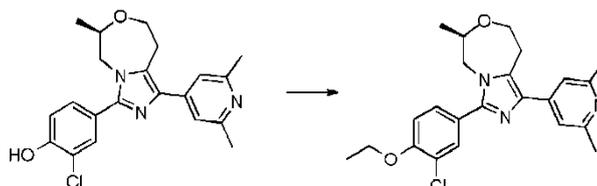
Se añadió carbonato de cesio (34,0 mg, 0,104 mmoles) a una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 32-(4) (46 mg), sulfato de dimetilo (9,86 µl, 0,104 mmoles) y DMF (0,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y el sólido resultante se separó a través de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (8,1 mg, 0,020 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1,23-1,35(m,3H), 2,55(s,6H), 3,10-3,24(m, 1H), 3,28-3,42(m,1H), 3,59-3,71(m,1H), 3,72-3,85(m,1H), 3,89-4,05(m,1H), 3,97(s,3H), 4,16-4,29(m,2H), 7,02(d,J=8,4Hz,1H), 7,20(s,2H), 7,38(dd,J=2,1,8,4Hz,1H), 7,56(d,J=2,1Hz,1H).

ESI-MS m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 34

Síntesis de (R)-3-(3-cloro-4-etoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



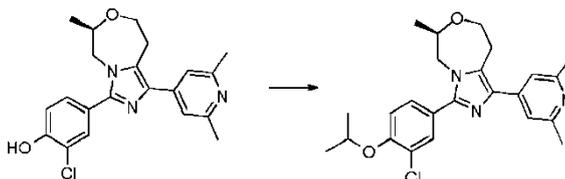
Según el método del Ejemplo 33, se obtuvo un compuesto del título (10,6 mg, 0,026 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 32-(4) (46 mg) y yodoetano (8,33 µl, 0,104 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1,22-1,33(m,3H), 1,51(t,J=7,0Hz,3H), 2,55(s,6H), 3,10-3,25(m,1H), 3,29-3,42(m,1H), 3,59-3,72(m,1H), 3,72-3,84(m,1H), 3,91-4,04(m,1H), 4,17(q,J=7,0Hz,2H), 4,17-4,28(m,2H), 7,00(d,J=8,5Hz,1H), 7,20(s,2H), 7,35(dd,J=2,1,8,5Hz,1H), 7,55(d,J=2,1Hz,1H).

ESI-MS m/z 412 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 35

Síntesis de (R)-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



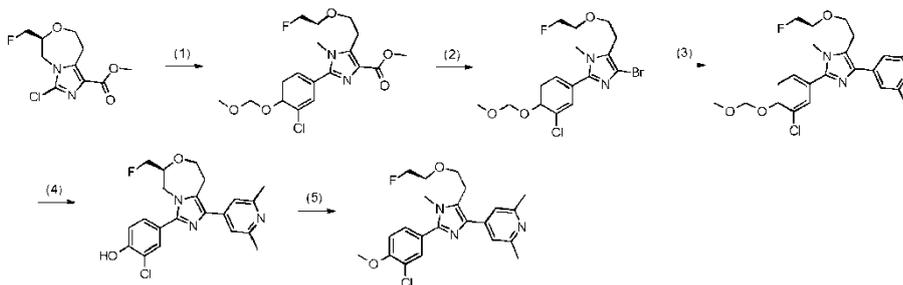
- 5 Se añadió carbonato de cesio (50,9 mg, 0,156 mmoles) a una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 32-(4) (46 mg), 2-bromopropano (9,78  $\mu$ l, 0,104 mmoles) y DMF (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se diluyó con DCM. Los insolubles generados se separaron a través de filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (12,0 mg, 0,028 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1,24-1,30(m,3H), 1,42(d, J=6,1Hz,6H), 2,55(s,6H), 3,09-3,25(m,1H), 3,29-3,42(m,1H), 3,59-3,71(m,1H), 3,72-3,86(m,1H), 3,88-4,04(m,1H), 4,15-4,29(m,2H), 4,63(sep, J=6,1Hz,1H), 7,03(d, J=8,5Hz,1H), 7,21(s,2H), 7,35(dd, J=2,1,8,5Hz,1H), 7,53(d, J=2,1Hz,1H).

ESI-MS m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>

## 15 Ejemplo 36

Síntesis de (S)-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



- 20 (1) Síntesis de 3-(3-cloro-4-(metoximetoxi)fenil)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina-1-carboxilato de (S)-metilo

Según el método del Ejemplo 32-(1), se obtuvo un compuesto del título (760 mg, 1,91 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 9 (600 mg, 2,28 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 13 (818 mg, 2,74 mmoles).

- 25  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 3,00-3,17(m,1H), 3,54(s,3H), 3,62-3,72(m,1H), 3,73-3,86(m,1H), 3,91(s,3H), 3,99-4,10(m,1H), 4,12-4,21(m,1H), 4,23-4,66(m,4H), 5,30(s,2H), 7,25(d, J=8,6Hz,1H), 7,31(dd, J=2,1,8,6Hz,1H), 7,60(d, J=2,1Hz,1H).

(2) Síntesis de (S)-1-bromo-3-(3-cloro-4-(metoximetoxi)fenil)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

- 30 Según el método del Ejemplo 32-(2), se obtuvo un compuesto del título (530 mg, 1,26 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 36-(1) (760 mg, 1,91 mmoles).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2,85-3,18(m,2H), 3,54(s,3H), 3,59-3,70(m,1H), 3,73-3,87(m,1H), 3,95-4,09(m,1H), 4,19-4,63(m,4H), 5,30(s,2H), 7,25(d, J=8,6Hz,1H), 7,29(dd, J=2,1,8,6Hz,1H), 7,56(d, J=2,1Hz,1H).

(3) Síntesis de (S)-3-(3-cloro-4-(metoximetoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

- 35 Según el método del Ejemplo 32-(3), se obtuvo un compuesto del título (154 mg, 0,345 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 36-(2) (200 mg, 0,477 mmoles) y ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico (115 mg, 0,762 mmoles).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm}): 2,56(\text{s}, 6\text{H}), 3,11-3,30(\text{m}, 1\text{H}), 3,33-3,48(\text{m}, 1\text{H}), 3,55(\text{s}, 3\text{H}), 3,62-3,77(\text{m}, 1\text{H}), 3,79-3,95(\text{m}, 1\text{H}), 3,99-4,11(\text{m}, 1\text{H}), 4,24-4,69(\text{m}, 4\text{H}), 5,31(\text{s}, 2\text{H}), 7,20(\text{s}, 2\text{H}), 7,28(\text{d}, J=8,6\text{Hz}, 1\text{H}), 7,35(\text{dd}, J=2,2, 8,6\text{Hz}, 1\text{H}), 7,61(\text{d}, J=2,2\text{Hz}, 1\text{H})$ .

5 (4) Síntesis de (S)-2-cloro-4-(1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-3-il)fenol

Según el método del Ejemplo 32-(4), se obtuvo un compuesto del título en bruto (330 mg) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 36-(3) (154 mg, 0,345 mmoles).

10  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm}): 2,56(\text{s}, 6\text{H}), 3,14-3,28(\text{m}, 1\text{H}), 3,34-3,47(\text{m}, 1\text{H}), 3,62-3,76(\text{m}, 1\text{H}), 3,78-3,94(\text{m}, 1\text{H}), 3,98-4,09(\text{m}, 1\text{H}), 4,24-4,67(\text{m}, 4\text{H}), 7,10(\text{d}, J=8,4\text{Hz}, 1\text{H}), 7,20(\text{s}, 2\text{H}), 7,30(\text{dd}, J=2,1, 8,4\text{Hz}, 1\text{H}), 7,58(\text{d}, J=2,1\text{Hz}, 1\text{H})$ .

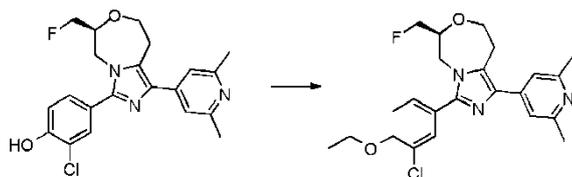
15 (5) Síntesis de (S)-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según el método del Ejemplo 33, se obtuvo un compuesto del título (5,1 mg, 0,012 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 36-(4) (48 mg) y sulfato de dimetilo (9,42  $\mu\text{l}$ , 0,100 mmoles).

15  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm}): 2,56(\text{s}, 6\text{H}), 3,14-3,29(\text{m}, 1\text{H}), 3,33-3,44(\text{m}, 1\text{H}), 3,62-3,76(\text{m}, 1\text{H}), 3,79-3,92(\text{m}, 1\text{H}), 3,97(\text{s}, 3\text{H}), 4,00-4,10(\text{m}, 1\text{H}), 4,25-4,67(\text{m}, 4\text{H}), 7,03(\text{d}, J=8,6\text{Hz}, 1\text{H}), 7,20(\text{s}, 2\text{H}), 7,39(\text{dd}, J=2,1, 8,6\text{Hz}, 1\text{H}), 7,60(\text{d}, J=2,1\text{Hz}, 1\text{H})$ . ESI-MS  $m/z$  416  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 37

20 Síntesis de (S)-3-(3-cloro-4-etoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



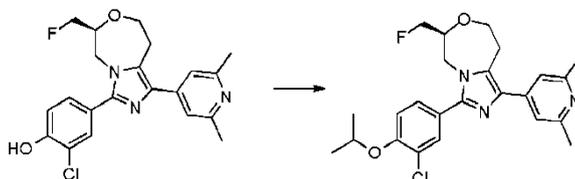
Según el método del Ejemplo 33, se obtuvo un compuesto del título (8,8 mg, 0,020 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 36-(4) (48 mg) y yodoetano (7,96  $\mu\text{l}$ , 0,100 mmoles).

25  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm}): 1,51(\text{t}, J=7,0\text{Hz}, 3\text{H}), 2,56(\text{s}, 6\text{H}), 3,11-3,29(\text{m}, 1\text{H}), 3,33-3,46(\text{m}, 1\text{H}), 3,60-3,77(\text{m}, 1\text{H}), 3,79-3,94(\text{m}, 1\text{H}), 3,98-4,10(\text{m}, 1\text{H}), 4,17(\text{q}, J=7,0\text{Hz}, 2\text{H}), 4,24-4,66(\text{m}, 4\text{H}), 7,01(\text{d}, J=8,6\text{Hz}, 1\text{H}), 7,20(\text{s}, 2\text{H}), 7,36(\text{dd}, J=2,1, 8,6\text{Hz}, 1\text{H}), 7,59(\text{d}, J=2,1\text{Hz}, 1\text{H})$ .

ESI-MS  $m/z$  430  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 38

30 Síntesis de (S)-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



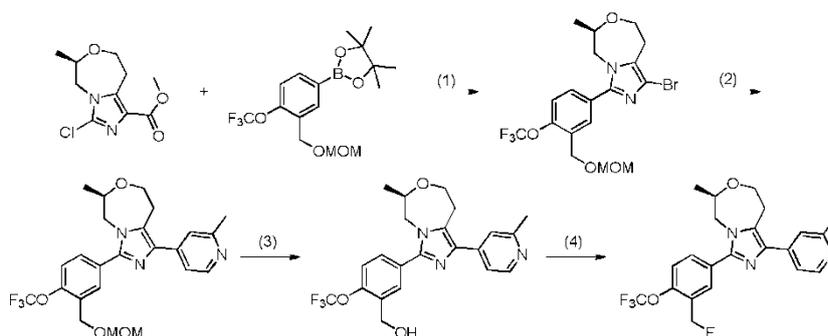
Según el método del Ejemplo 35, se obtuvo un compuesto del título (14,0 mg, 0,032 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 36-(4) (48 mg) y 2-bromopropano (9,35  $\mu\text{l}$ , 0,100 mmoles).

35  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm}): 1,42(\text{d}, J=6,1\text{Hz}, 6\text{H}), 2,56(\text{s}, 6\text{H}), 3,11-3,29(\text{m}, 1\text{H}), 3,33-3,48(\text{m}, 1\text{H}), 3,63-3,75(\text{m}, 1\text{H}), 3,78-3,95(\text{m}, 1\text{H}), 3,98-4,11(\text{m}, 1\text{H}), 4,24-4,63(\text{m}, 4\text{H}), 4,64(\text{sep}, J=6,1\text{Hz}, 1\text{H}), 7,03(\text{d}, J=8,6\text{Hz}, 1\text{H}), 7,20(\text{s}, 2\text{H}), 7,36(\text{dd}, J=2,2, 8,6\text{Hz}, 1\text{H}), 7,57(\text{d}, J=2,2\text{Hz}, 1\text{H})$ .

ESI-MS  $m/z$  444  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 39

Síntesis de (R)-3-(3-(fluorometil)-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



5 (1) Síntesis de (R)-1-bromo-3-(3-((metoximetoxi)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según los métodos de los Ejemplos 27-(1) y 18-(2), se obtuvo un compuesto del título (101 mg, 0,217 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 19 (370 mg, 1,02 mmoles) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de producción 8-(3) (125 mg, 0,511 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

10 δ(ppm): 1,23(d, J=6,6Hz, 3H), 2,97(ddd, J=2,7, 10,5, 16,0Hz, 1H), 3,07(ddd, J=1,2, 3,9, 16,0Hz, 1H), 3,40(s, 3H), 3,61(ddd, J=1,6, 10,5, 12,5Hz, 1H), 3,67-3,79(m, 1H), 3,94(dd, J=8,4, 14,6Hz, 1H), 4,14-4,27(m, 2H), 4,63-4,73(m, 2H), 4,74(s, 2H), 7,28-7,37(m, 1H), 7,43(dd, J=2,3, 8,6Hz, 1H), 7,67(d, J=2,0Hz, 1H).

ESI-MS m/z 465, 467 [M+H]<sup>+</sup>, 487, 489 [M+Na]<sup>+</sup>

15 (2) Síntesis de (R)-3-(3-((metoximetoxi)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

Según el método del Ejemplo 1-(5), se obtuvo un compuesto del título (46,8 mg, 0,098 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 39-(1) (50,0 mg, 0,107 mmoles) y ácido 2-picolin-4-borónico (29,4 mg, 0,215 mmoles).

ESI-MS m/z 478 [M+H]<sup>+</sup>

20 (3) Síntesis de (R)-(5-(6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-3-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)metanol

25 Se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 39-(2) (46,8 mg, 0,098 mmoles) y CSA (68,3 mg, 0,294 mmoles) en metanol (1,0 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió TEA (0,1 ml), y entonces la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (NH-gel de sílice) y entonces el eluato se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por NH-cromatografía en capa fina de gel de sílice (acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (25,2 mg, 0,058 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

30 δ(ppm): 1,26(d, J=6,6Hz, 3H), 2,59(s, 3H), 3,20(ddd, J=2,3, 10,5, 16,4Hz, 1H), 3,36(dd, J=3,9, 15,6, 1H), 3,59-3,73(m, 1H), 3,74-3,87(m, 1H), 4,00(dd, J=8,6, 14,8Hz, 1H), 4,18-4,32(m, 2H), 4,80(s, 2H), 7,29-7,38(m, 2H), 7,43-7,52(m, 2H), 7,77(d, J=2,3Hz, 1H), 8,49(d, J=4,7Hz, 1H).

ESI-MS m/z 434 [M+H]<sup>+</sup>

35 (4) Síntesis de (R)-3-(3-(fluorometil)-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina

40 Se añadió DAST (0,033 ml, 0,25 mmoles) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 39-(3) (21,3 mg, 0,049 mmoles) y TEA (69 µl, 0,50 mmoles) en DCM (1,0 ml) con enfriamiento con hielo. La disolución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 20 horas, y entonces se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (NH-gel de sílice). La disolución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó repetidamente por cromatografía en capa fina de gel de sílice (acetato de etilo) y NH-cromatografía en capa fina de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) obteniéndose un compuesto del título (3,0 mg, 0,0069 mmoles).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)

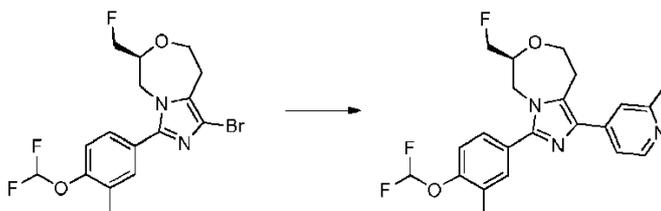
δ(ppm): 1,28(d, J=6,6Hz, 3H), 2,59(s, 3H), 3,21(ddd, J=2,3, 10,5, 16,0Hz, 1H), 3,37(dd, J=4,3, 16,0Hz, 1H), 3,68(t, J=11,1Hz, 1

H), 3,76-3,87(m, 1H), 4,03(dd, J=8,6, 14,8Hz, 1H), 4,19-4,28(m, 2H), 5,55(d, J=46,9Hz, 2H), 7,29(dd, J=1,4,5,3Hz, 1H), 7,37-7,43(m, 1H), 7,45(s, 1H), 7,58(dd, J=1,8,8,4Hz, 1H), 7,71(d, J=2,0Hz, 1H), 8,50(d, J=5,1Hz, 1H).

ESI-MS m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 40

5 Síntesis de (S)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-6-(fluorometil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



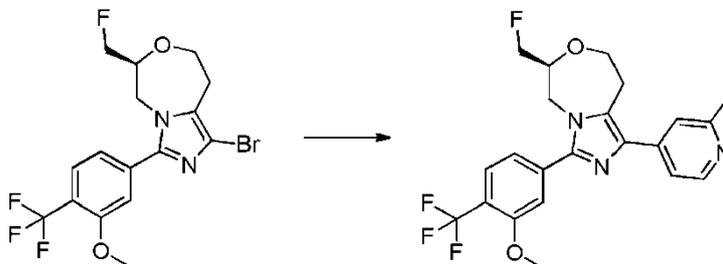
Según el método del Ejemplo 39-(2), se obtuvo un compuesto del título (18 mg, 0,043 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 27-(2) (28 mg, 0,069 mmoles).

10 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 2,35(s, 3H), 2,59(s, 3H), 3,22(ddd, J=2,3, 10,9, 16,0Hz, 1H), 3,41(dd, J=3,7, 16,2Hz, 1H), 3,66-3,75(m, 1H), 3,83-3,95(m, 1H), 4,06(dd, J=8,6, 14,8Hz, 1H), 4,28-4,46(m, 2H), 4,55(ddd, J=4,7, 9,8, 46,1Hz, 1H), 4,56(d, J=14,8Hz, 1H), 6,57(t, J=73,4Hz, 1H), 7,19(d, J=8,2Hz, 1H), 7,29(dd, J=1,4, 4,9Hz, 1H), 7,33(dd, J=2,3, 8,6Hz, 1H), 7,45-7,48(m, 2H), 8,50(d, J=5,1Hz, 1H).

15 ESI-MS m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 41

20 Síntesis de (S)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina



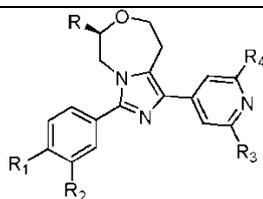
20 Según el método del Ejemplo 39-(2), se obtuvo un compuesto del título (13 mg, 0,030 mmoles) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 29-(2) (26 mg, 0,061 mmoles).

25 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 2,60(s, 3H), 3,19-3,29(m, 1H), 3,42(dd, J=4,3, 16,4Hz, 1H), 3,72(t, J=11,9Hz, 1H), 3,86-4,00(m, 4H), 4,08(dd, J=9,0, 14,8Hz, 1H), 4,28-4,47(m, 2H), 4,48-4,66(m, 2H), 7,11(d, J=8,2Hz, 1H), 7,26(d, J=4,7Hz, 1H), 7,30(d, J=5,1Hz, 1H), 7,46(s, 1H), 7,68(d, J=8,2Hz, 1H), 8,52(d, J=5,1Hz, 1H).

ESI-MS m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>

Cada compuesto ilustrado en las Tablas 1 a 7 se sintetizó según el (los) método(s) de cualesquiera de los ejemplos descritos anteriormente.

[Tabla 1]



Ejemplo N°	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
42	H	OCF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	404
43	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	390
44	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	384
45	H	F	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	422
46	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	364
47	CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH	400
48	H	Cl	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	438
49	H	OBn	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	444
50	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	404
51	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	418
52	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	382
53	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	378
54	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	368
55	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	364
56	CH <sub>3</sub>	Cl	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	386
57	CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	414
58	CH <sub>3</sub>	Cl	F	H	CH <sub>3</sub>	372
59	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	382
60	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	F	H	CH <sub>3</sub>	368
61	CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	368
62	CH <sub>3</sub>	H	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	368
63	CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	354
64	CH <sub>3</sub>	H	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	418
65	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	402
66	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	CH <sub>3</sub>	388
67	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	432
68	CH <sub>3</sub>	Cl	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	452
69	CH <sub>2</sub> F	OCF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	436

ES 2 685 025 T3

70	CH <sub>2</sub> F	OCF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	422
----	-------------------	------------------	---	---	-----------------	-----

[Tabla 2]

Ejemplo N°	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
71	CH <sub>2</sub> F	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	396
72	CH <sub>2</sub> F	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	382
73	CH <sub>2</sub> F	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	400
74	CH <sub>2</sub> F	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	386
75	CH <sub>2</sub> F	Cl	Cl	H	CH <sub>3</sub>	406
76	CH <sub>2</sub> F	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	420
77	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	412
78	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	398
79	CHF <sub>2</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	434
80	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>	414
81	CH <sub>2</sub> F	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>	432
82	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	446
83	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	432
84	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	402
85	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> F	422
86	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	436
87	CH <sub>3</sub>	Cl	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	404
88	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	400
89	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	420
90	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	396
91	CH <sub>2</sub> F	Cl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	434
92	H	F	OCH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	418
93	H	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	436
94	H	F		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	408
95	H	F	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	410
96	H	F	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	396
97	H	F		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	422
98	CH <sub>3</sub>	F		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	436
99	CH <sub>3</sub>	F		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	452
100	CH <sub>3</sub>	F		H	CH <sub>3</sub>	422

ES 2 685 025 T3

Ejemplo N°	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
101	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	378
102	H	Cl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	398

[Tabla 3]

Ejemplo N°	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
103	H	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	388
104	H	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	418
105	H	Cl	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	372
106	H	OCF <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	422
107	H	CF <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	406
108	H	Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	422
109	H	CF <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	422
110	H	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	368
111	H	Cl	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	379
112	H	OCF <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	438
113	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	402
114	CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	384
115	H	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F	408
116	H	OCF <sub>3</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	429
117	H	OCF <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	434
118	H	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	404
119	H	OCHF <sub>2</sub>	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	404
120	H	OCHF <sub>2</sub>	F	H	CH <sub>3</sub>	390
121	H	CHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	400
122	H	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	418
123	H	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	404
124	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	416
125	H	Cl	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	404
126	H	Cl	CHF <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	390
127	H	OCHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	416
128	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	414
129	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	436
130	CH <sub>3</sub>	Cl	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	393
131	CH <sub>3</sub>	Cl	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	418

ES 2 685 025 T3

Ejemplo N°	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
132	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	422
133	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	Cl 106	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	452
134	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	420
135	H		Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	410
136	CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	382
137	H	CHF <sub>2</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	404
138	CH <sub>3</sub>	F	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	386
139	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	F	H	CH <sub>3</sub>	406

[Tabla 4]

Ejemplo N°	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
140	CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	436
141	CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	368
142	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	402
143	CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	420
144	H		OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	460
145	CH <sub>3</sub>	F	Cl	H	CH <sub>3</sub>	372
146	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	418
147	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	436
148	CH <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	430
149	CH <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	416
150	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	F	H	CH <sub>3</sub>	422
151	CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	406
152	CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	422
153	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	438
154	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	448
155	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	434
156	CH <sub>2</sub> F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	466
157	CH <sub>3</sub>	F	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	436
158	CH <sub>3</sub>	F	OCF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	422
159	CH <sub>3</sub>		Cl	H	CH <sub>3</sub>	410
160	CH <sub>2</sub> F	CHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	418
161	CH <sub>2</sub> F	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	450

ES 2 685 025 T3

Ejemplo N°	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
162	CH <sub>2</sub> F	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	436
163	CH <sub>2</sub> F	OCHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	448
164	CH <sub>2</sub> F	OCHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	434
165	CH <sub>2</sub> F	OCF <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	454
166	CH <sub>2</sub> F	OCF <sub>3</sub>	F	H	CH <sub>3</sub>	440
167	CH <sub>2</sub> F		Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	442
168	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	443
169	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CN 108	H	CH <sub>3</sub>	429
170	CH <sub>2</sub> F	OCF <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	470
171	CH <sub>2</sub> F	F	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	404
172	CH <sub>2</sub> F	F	Cl	H	CH <sub>3</sub>	390
173	CH <sub>2</sub> F	F	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	438

[Tabla 5]

Ejemplo N°	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
174	CH <sub>2</sub> F	F	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	424
175	CH <sub>2</sub> F	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	466
176	CH <sub>2</sub> F	Cl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>	452
177	CH <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	430
178	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>	414
179	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	448
180	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	452
181	CH <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	418
182	CH <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	F	H	CH <sub>3</sub>	404
183	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	416
184	CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	418
185	CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	404
186	CH <sub>2</sub> F	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	434
187	CH <sub>2</sub> F	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	420
188	CH <sub>2</sub> F	OCHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>	468
189	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>	450
190	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>	434
191	CH <sub>2</sub> F	OCHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	448
192	CH <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>	466

ES 2 685 025 T3

Ejemplo N°	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
193	CH <sub>2</sub> F	OCHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>	484
194	CH <sub>2</sub> F	OCHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	464
195	CH <sub>2</sub> F	OCF <sub>3</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	461
196	CH <sub>2</sub> F	OCF <sub>3</sub>	CN	H	CH <sub>3</sub>	447
197	CH <sub>2</sub> F	CHF <sub>2</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	436
198	H	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	436
199	CH <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	432
200	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	450
201	CH <sub>2</sub> F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	468
202	CH <sub>2</sub> F	OCF <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	472
203	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	461
204	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	450
205	CH <sub>3</sub>		Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	442
206	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	454
207	CH <sub>2</sub> F	OCHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	450

[Tabla 6]

Ejemplo N°	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
208	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	422
209	CH <sub>2</sub> F	OCHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	466
210	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	466
211	H	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	436
212	H	Cl	OCHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	420
213	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	392
214	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	378
215	H	OCHF <sub>2</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	420
216	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	398
217	H		Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	424
218	H	OCH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	434
219	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	392
220	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	406
221	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	418
222	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	432

ES 2 685 025 T3

Ejemplo N°	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
223	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	378
224	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	404
225	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	392
226	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	418
227	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	420
228	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	462
229	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	448
230	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	H	CH <sub>3</sub>	434
231	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	450
232	CH <sub>3</sub>		Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	440
233	CH <sub>2</sub> F	OCHF <sub>2</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	452
234	CH <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	432
235	CH <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	430

[Tabla 7]

Ejemplo N°	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
236	CH <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> F	H	CH <sub>3</sub>	418
237	CH <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OH	H	CH <sub>3</sub>	416
238	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	400
239	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	430
240	CH <sub>3</sub>	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	414
241	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	392
242	CH <sub>3</sub>	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	406
243	CH <sub>2</sub> F	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	410
244	CH <sub>2</sub> F	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	424
245	CH <sub>2</sub> F	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	396

Ejemplo de prueba 1: Afinidad por GlumR2

- 5 (Preparación de fracción de membrana celular de células HEK293 que expresan establemente el receptor 2 de glutamato metabotrópico humano (GlumR2))

10 Se cultivaron células HEK293 que expresan establemente GlumR2 humano y el transportador de glutamato humano SLC1A3 en un medio Eagle modificado por Dulbecco con 10 % de suero bovino fetal (50 unidades/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomycin, 60 µg/ml de geneticina, 400 µg/ml de higromicina B y 2 mM de glutamina) a 37 °C bajo 5 % de CO<sub>2</sub>. Se lavaron cultivos celulares confluentes dos veces con PBS(-), y luego se rasparon con un raspador de células, y se sometieron a una separación centrífuga a 4 °C y 1500 rpm durante 5 minutos para recoger las células. El sedimento centrifugado (sedimento de células) se homogeneizó en un tampón HEPES 20 mM que contenía EDTA 10 mM (pH 7,4) usando sonicador y se centrifugó a 4 °C y 1500 x g durante 30 minutos. El

5 sobrenadante (fracción soluble) se sometió a separación centrífuga a 4 °C y 40.000 x g durante 30 minutos, y así se obtuvo la fracción insoluble. Después del lavado centrífugo adicional de la fracción obtenida con tampón HEPES 20 mM que contenía EDTA 10 mM (pH 7,4), el sedimento se suspendió por centrifugación con un tampón HEPES 20 mM que contenía EDTA 0,1 mM, y la fracción de membrana celular se obtuvo por la separación centrífuga a 4 °C y 40.000 x g durante 30 minutos. La fracción de membrana celular así obtenida se suspendió en un tampón HEPES 20 mM que contenía EDTA 0,1 mM en una concentración de proteína de 3 mg/ml, que se almacenó a -80 °C.

(Ensayo de unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS)

10 Se descongeló antes de uso la fracción de membrana celular congelada preparada como se ha descrito anteriormente, y lo resultante se diluyó con un tampón para un ensayo de unión (concentraciones finales: HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, GDP 3 μM, 300 μg/ml de saponina, 0,1 % de BSA). El compuesto de cada ejemplo se añadió a una fracción de membrana celular que contenía 1,8 a 3 μg/ensayo de proteína de membrana sobre una placa, seguido por incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A partir de aquí, con ácido glutámico (en una concentración final de 10 μM) añadido a la misma, se realizó la incubación a temperatura ambiente durante 15 minutos, y a partir de aquí, se añadieron [<sup>35</sup>S]GTPγS (en una concentración final de 0,8 kBq) y 588 μg de WGA-perlas de SPA a la misma, seguido por incubación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la incubación, la placa se sometió a separación centrífuga a 2.500 rpm y temperatura ambiente, y entonces se midió la radiactividad de unión a células de la membrana con un Top Count.

20 Se definió una cantidad de unión a [<sup>35</sup>S]GTPγS obtenida realizando la reacción anteriormente descrita en ausencia de ácido glutámico como unión no específica, y se definió como unión específica una diferencia de una cantidad de unión a [<sup>35</sup>S]GTPγS obtenida en presencia de ácido glutámico. Basándose en las relaciones para inhibir la unión específica a diversas concentraciones de los compuestos de los ejemplos respectivos, se obtuvieron curvas de inhibición. Se calcularon las concentraciones de los compuestos de los ejemplos respectivos a los que se suprimió el 50 % (valores de Cl<sub>50</sub>) la cantidad de unión específica [<sup>35</sup>S]GTPγS basándose en las curvas de inhibición y se mostraron en las Tablas 8 y 9.

25

[Tabla 8]

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)	Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)	Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)	Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)
1	10,0	36	10,0	71	18,9	106	20,9
2	97,4	37	6,0	72	29,4	107	54,0
3	13,9	38	5,4	73	24,8	108	19,2
4	31,9	39	2,5	74	35,3	109	9,1
5	26,5	40	4,7	75	31,0	110	64,2
6	13,0	41	4,1	76	20,9	111	25,2
7	4,2	42	45,3	77	11,5	112	17,9
8	13,2	43	90,0	78	3,8	113	27,0
9	1,9	44	22,3	79	30,4	114	19,2
10	4,2	45	73,9	80	6,3	115	61,7
11	11,4	46	65,6	81	7,1	116	33,8
12	28,3	47	242,5	82	1,1	117	22,0
13	5,7	48	40,0	83	1,7	118	10,9
14	5,6	49	11,4	84	25,3	119	31,8
15	7,4	50	14,2	85	29,7	120	47,2
16	2,7	51	7,8	86	4,4	121	40,9
17	3,8	52	20,5	87	22,0	122	22,1

ES 2 685 025 T3

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)	Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)	Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)	Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)
18	12,3	53	21,3	88	16,7	123	36,0
19	3,0	54	19,4	89	13,2	124	4,5
20	3,4	55	21,9	90	12,7	125	16,5
21	7,5	56	21,9	91	16,1	126	8,4
22	4,1	57	28,5	92	95,8	127	12,1
23	19,4	58	41,8	93	28,7	128	9,1
24	4,8	59	96,3	94	34,9	129	15,7
25	3,2	60	119,3	95	49,5	130	26,0
26	13,5	61	21,7	96	59,8	131	25,5
27	3,5	62	37,7	97	25,4	132	33,3
28	16,2	63	78,6	98	3,1	133	4,4
29	3,8	64	31,2	99	103,4	134	27,8
30	5,2	65	14,0	100	25,3	135	36,9
31	7,9	66	12,6	101	7,6	136	33,9
32	2,8	67	4,7	102	22,7	137	18,7
33	5,0	68	13,2	103	26,0	138	21,2
34	2,8	69	20,9	104	19,4	139	47,5
35	2,7	70	25,5	105	92,1	140	5,7

[Tabla 9]

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)	Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)	Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)	Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)
141	51,9	168	4,2	195	3,7	222	17,2
142	20,2	169	4,6	196	3,8	223	16,7
143	13,6	170	43,1	197	15,1	224	50,4
144	27,7	171	26,7	198	13,2	225	3,9
145	45,5	172	38,3	199	5,2	226	10,5
146	22,2	173	19,2	200	4,4	227	22,0
147	10,5	174	24,3	201	2,4	228	82,0
148	9,6	175	18,5	202	14,0	229	18,0
149	18,9	176	38,8	203	4,9	230	19,8
150	18,1	177	29,4	204	4,0	231	2,4
151	26,4	178	17,8	205	5,3	232	9,7

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)	Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)	Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)	Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión de GTPγS (nM)
152	14,5	179	17,9	206	18,7	233	2,0
153	3,0	180	100,5	207	6,0	234	1,9
154	6,7	181	16,1	208	4,7	235	21,7
155	19,2	182	19,3	209	5,1	236	2,9
156	7,3	183	7,4	210	4,7	237	30,3
157	12,7	184	13,7	211	27,1	238	36,8
158	44,6	185	19,5	212	72,5	239	11,9
159	5,0	186	19,3	213	10,7	240	46,9
160	24,1	187	19,3	214	21,0	241	2,9
161	4,0	188	20,8	215	58,1	242	2,4
162	5,0	189	15,1	216	48,0	243	1,7
163	15,8	190	42,2	217	60,6	244	1,8
164	36,8	191	30,3	218	78,8	245	5,2
165	9,4	192	5,0	219	7,9		
166	15,2	193	9,0	220	5,9		
167	1,8	194	108,5	221	26,7		

#### Ejemplo de prueba 2: Prueba de reconocimiento de objetos novedosos (NOR) en ratas

- Se usaron ratas Long-Evans macho de seis semanas de edad para esta prueba. Durante 2 días antes del comienzo de la prueba, las ratas se aclimataron a operaciones experimentales tales como la administración y un dispositivo de prueba (es decir, una jaula de plástico negra o gris con una anchura de 40 cm, una profundidad de 30 cm y una altura de 45 cm). Cada compuesto de prueba se disolvió en ácido clorhídrico 0,1 N que se iba a administrar por vía oral. Treinta minutos después de la administración, se administró por vía intraperitoneal bromhidrato de escopolamina a una dosis de 0,3 mg/kg, para inducir el deterioro cognitivo. Después de otros 30 minutos, cada rata se aclimató en el dispositivo de prueba durante 3 minutos, y a partir de aquí, se pusieron dos bloques en la misma forma en el dispositivo de prueba como ensayo de adquisición, y se midió durante 5 minutos el tiempo de exploración para cada bloque. Dos horas después del ensayo de adquisición, la rata se aclimató en el dispositivo de prueba durante 3 minutos, y a partir de aquí, se pusieron en la jaula para el ensayo de retención el mismo bloque que el usado en el ensayo de adquisición y un nuevo bloque en una forma diferente. El tiempo de exploración para cada bloque se midió durante 3 minutos, y se calculó como índice de discriminación una relación entre el tiempo de exploración para el bloque recién usado y la suma de los tiempos de exploración para los bloques respectivos. Los índices de discriminación así obtenidos se compararon entre un grupo de ratas al que se administró medio solo (grupo de medio), un grupo de ratas al que se administró escopolamina sola (grupo de escopolamina sola) y un grupo de ratas al que se administraron tanto el compuesto de prueba como la escopolamina, para evaluar la acción del compuesto de prueba sobre la función de reconocimiento de objetos novedosos (función cognitiva) de las ratas.
- Cada índice de discriminación se mostró como un promedio y un error estándar. La significación estadística entre el grupo de medio y el grupo de escopolamina sola se analizó por la prueba de la t independiente. La significación estadística entre el grupo de escopolamina sola y cada grupo de muestra se analizó por análisis unilateral de la varianza y entonces por prueba de Dunnett de comparaciones múltiples. El nivel de significancia se estableció al 5 % en ambos lados. Si el índice de discriminación fue significativamente más bajo en el grupo de escopolamina sola que en el grupo de medio, se determinó que el deterioro cognitivo era suficientemente inducido, y por tanto, el compuesto de prueba se evaluó en el grupo correspondiente. El análisis se llevó a cabo usando Prism 5 for Windows for Japanese, ver. 5.03.

Se muestra en la Tabla 10 una dosis eficaz mínima a la que se muestra una diferencia estadísticamente significativa entre un grupo que padece el deterioro cognitivo inducido por escopolamina y un grupo tratado con cada compuesto.

[Tabla 10]

Ejemplo N°	Dosis de prueba (mg/kg, p.o.)	Dosis mínima eficaz (mg/kg, p.o.)
1	0,3, 1, 3	3
7	0,3, 1	0,3
11	0,3, 1	>1*
14	1,3	1
24	0,3, 1	1
44	0,3, 1, 3, 10	1
87	1, 3	3
* No se encontró diferencia estadísticamente significativa a la dosis de prueba.		

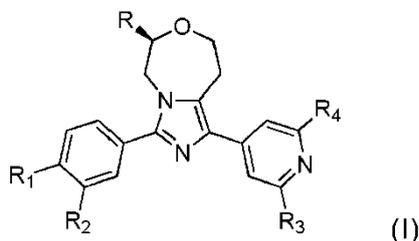
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

5 Como se ha descrito anteriormente, el derivado de tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina de la presente invención o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo es un antagonista contra el receptor de glutamato metabotrópico del grupo II y mostró una acción para suprimir aguas abajo la señalización de GluR2. Además, el compuesto de la presente invención mostró una acción para mejorar la novedosa función de reconocimiento de objetos en ratas que padecen deterioro cognitivo inducido por escopolamina. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es aplicable como un agente terapéutico para trastornos neurológicos relacionados con disfunción de glutamato y enfermedades que implican a GluR2, es decir, un subtipo de los receptores metabotrópicos, tales como enfermedad de Alzheimer.

10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en el que R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, en el que

cuando R es un átomo de hidrógeno,

10 R<sub>1</sub> es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo metoxi sustituido con un grupo fenilo, un grupo metoxi sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo etoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o grupo cicloalquiloxi C<sub>3-8</sub>,

R<sub>2</sub> es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo opcionalmente sustituido con 2 a 3 átomos de flúor, un grupo metoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o un grupo etoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

15 R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y

R<sub>4</sub> es un átomo de flúor o un grupo metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o

cuando R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

20 R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-8</sub>, o un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 6 miembros,

25 R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y

R<sub>4</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>.

30 2. El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que

R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

35 R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-8</sub>, o un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 6 miembros,

R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

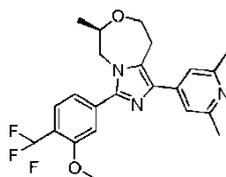
40 R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y

R<sub>4</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>.

3. El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que R es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo fluorometilo o un grupo difluorometilo.
4. El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3,
- 5 en el que R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo etilo, un grupo 1,1-difluoroetilo, un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo etoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2-propiloxi, un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo ciclopropiloxi o un grupo (oxetan-3-il)oxi.
5. El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 4,
- 10 en el que R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroximetilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo etoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2-propiloxi, un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo ciclobutilmetoxi o un grupo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi.
6. El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, en el que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
7. El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 6, en el que R<sub>4</sub> es un grupo metilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo hidroximetilo o un grupo metoxi.
8. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de los siguientes compuestos o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos:
- 20 (R)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 25 (R)-6-metil-3-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 30 (S)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (S)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 35 (R)-3-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 40 (S)-3-(4-ciclopropoxi-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 45 (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (S)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,

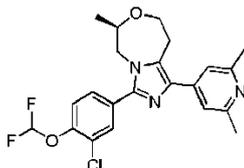
- (S)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 5 (R)-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(3-cloro-4-etoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (S)-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 10 (S)-3-(3-cloro-4-etoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (S)-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- 15 (R)-3-(3-(fluorometil)-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (S)-3-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-6-(fluorometil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina, (S)-6-(fluorometil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina, y
- 20 (S)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina.
- (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina,
- (R)-3-(4-cloro-3-(difluorometil)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina, y
- 25 (S)-3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina.

9. El compuesto según la reivindicación 1, que es (R)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



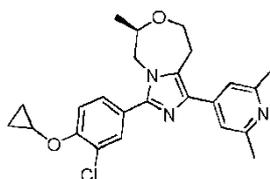
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 10. El compuesto según la reivindicación 1, que es (R)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



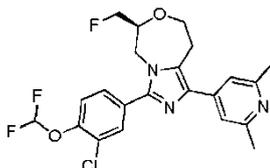
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 11. El compuesto según la reivindicación 1, que es (R)-3-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

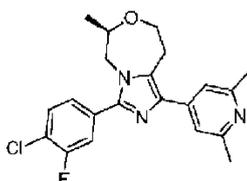
12. El compuesto según la reivindicación 1, que es (S)-3-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



5

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

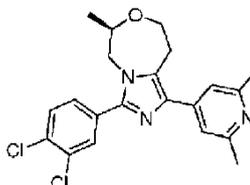
13. El compuesto según la reivindicación 1, que es (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



10

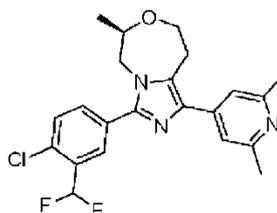
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto según la reivindicación 1, que es (R)-3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



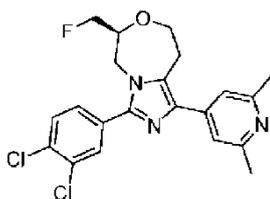
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 15. El compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 8, que es (R)-3-(4-cloro-3-(difluorometil)fenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-metil-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 16. El compuesto según la reivindicación 1, que es (S)-3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(fluorometil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazon[1,5-d][1,4]oxazepina representada por la siguiente fórmula:



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

18. La composición farmacéutica según la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.