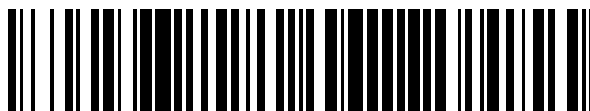


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 437**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

C07D 243/14 (2006.01)

C07D 267/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2015 PCT/EP2015/078058**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016 WO16087370**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2015 E 15801467 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3227263**

54 Título: **Moduladores del receptor de CXCR7**

30 Prioridad:

01.12.2014 WO PCT/EP2014/076126

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

22.11.2019

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**GUERRY, PHILIPPE;
LEHEMBRE, FRANCOIS;
POTHIER, JULIEN y
SIENDT, HERVÉ**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 732 437 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

Moduladores del receptor de CXCR7

La presente invención se refiere a novedosos moduladores del receptor de CXCR7 de fórmula (I) y su uso como composiciones farmacéuticas. La invención se refiere también a aspectos relacionados, incluyendo los procesos para la preparación de los compuestos, las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I), y su uso como moduladores del receptor de CXCR7. La invención se refiere además a los compuestos de fórmula (I) y su uso como composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más agentes terapéuticos y/o radioterapia en el tratamiento de cánceres, especialmente en el tratamiento del glioma maligno, en particular glioblastoma multiforme.

Los receptores de las quimioquinas son un grupo de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) que unen ligandos peptídicos de quimioquinas con alta afinidad. La función predominante de los receptores de las quimioquinas es guiar el tráfico de leucocitos a los órganos y tejidos linfáticos en condiciones de reposo así como durante la inflamación, pero se ha reconocido también un papel para determinados receptores de las quimioquinas en células no hematopoyéticas y sus precursores.

Las redes de señalización y los perfiles metabólicos de las células cancerosas difieren de una manera dependiente del microentorno. Este es un motivo principal para la ausencia de respuesta terapéutica de tumores en determinados sitios orgánicos y de metástasis tumorales en comparación con tumores primarios. CXCL12 (alias factor 1 derivado de células estromales, SDF-1; alias factor estimulador del crecimiento de los linfocitos Pre-B, PBSF), un quimioattractor derivado de estroma, ejerce efectos antiapoptóticos, presenta propiedades proangiogénicas y juega un papel clave en la siembra de células tumorales en circulación en sitios metastásicos. CXCL12 se une y activa dos receptores, CXCR7 (alias ACKR3, alias RDC1, alias CMKOR1, alias GPR159) y CXCR4 (alias Fusina, alias receptor del dominio transmembrana 7 derivado de leucocitos; LESTR, alias D2S201E, alias receptor del segmento transmembrana siete, alias HM89, alias proteína 3 asociada con lipopolisacáridos; lap3, alias proteína 3 asociada a LPS).

La expresión del receptor CXCL12 en CXCR7 se correlaciona con progresión de las enfermedades en cáncer (entre otros, en el cáncer de próstata refractario a hormonas, en el carcinoma de células renales, cáncer de cuello de útero, carcinoma tiroideo papilar, cáncer de vejiga, sarcoma de Ewing, cánceres colorrectales, cáncer de pulmón, meningiomas, linfoma MALT y tumores en el cerebro). CXCR7 se expresa también en el carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, osteosarcoma, leucemia, cánceres de la vejiga biliar, rhabdomyosarcoma alveolar, mieloma, cáncer de pulmón no microcítico, cánceres orales y cáncer de páncreas (para una revisión véase Sun y col.; CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis and Cancer Progression; Cancer Metastasis Rev. 2010, 29(4), 709-722).

el silenciamiento y el direccionamiento de CXCR7 han mostrado reducir el crecimiento tumoral en modelos experimentales de la enfermedad como agentes únicos, o combinados con terapias citotóxicas [Wang y col.; The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine Receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer; Journal of Biochemical Chemistry 2008, 293(7), 4283-4294; Ebsworth y col.; The effect of the CXCR7 inhibitor CCX662 on survival in the ENU rat model of glioblastoma; J Clin Oncol 2012, 30, (supl.; resumen e13580); Zheng y col.; Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells; Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2010, 29: 31; Miao y col.; CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth *in vivo* and is expressed on tumor associated vasculature; PNAS 2007, 104(40), 15735-15740; Burns y col.; A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development; Journal of Experimental Medicine 2006, 203(9), 2201-2213; Walters y col.; "Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats", British Journal of Cancer (2014), 1-10 | doi: 10.1038/bjc.2013.830], incluyendo entre otros carcinoma hepatocelular, sarcoma de Kaposi, leucemia de linfocitos T, linfoma, carcinomas pulmonares, cáncer de mama, rhabdomyosarcoma, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y glioblastoma; para alterar los vasos sanguíneos asociados a tumor; para reducir la siembra de células tumorales; para reducir las puntuaciones clínicas de la artritis reumatoide; para disminuir la gravedad clínica de la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental; para atenuar la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia crónica, para inducir un comportamiento análogo al ansiolítico, para estimular una respuesta angiocrina para iniciar la regeneración hepática y resolver la fibrosis, y para aumentar los efectos beneficiosos de las terapias basadas en para la lesión de reperfusión por isquemia [Cruz-Orengo y col.; CXCR7 influences leukocyte entry into the CNS parenchyma by controlling abluminal CXCL12 abundance during autoimmunity; Journal of Experimental Medicine 2011, 208(2), 327-339; Sartina y col.; Antagonism of CXCR7 attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension; Pediatric Research 2012, 71(6), 682-688; Watanabe y col.; Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis; Arthritis and Rheumatism 2010, 62(11), 3211-3220; Ding y col, Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis; Nature 2014; 505 (7481): 97-102; Ikeda y col, Modulation of Circadian Glucocorticoid Oscillation via Adrenal Opioid-CXCR7 Signaling Alters Emotional Behavior; Cell 2013, 155(6):1323-36].

Recientes estudios han proporcionado una evidencia creciente de que la activación de la ruta de CXCL12 es un mecanismo potencial de resistencia al tumor en terapias convencionales y con agentes biológicos mediante múltiples acciones complementarias: (i) promoviendo directamente la supervivencia de las células cancerosas, la invasión, y el fenotipo de células iniciadoras del tumor y/o los citoblastos cancerosos; (ii) reclutando el "estroma distal" (es decir, las células derivadas de médula ósea mieloide) para facilitar indirectamente la reincidencia y la metástasis tumoral; y (iii)

promoviendo la angiogénesis directamente o de manera paracrina. Duda DG y col (Clin Cancer Res; 2011, 17(8); 2074-80) discutió recientemente los datos preclínicos y clínicos que apoya el uso potencial de los agentes dirigidos contra CXCL12 incluyendo moduladores de CXCR7 como sensibilizantes para terapias actualmente disponible en tratamientos contra el cáncer.

5 De manera específica, el papel potencial de CXCR7 en tumores cerebrales, se conocen el glioma maligno y el glioblastoma multiforme de la literatura. Se han mencionado moduladores de la ruta CXCL12 incluyendo moduladores de CXCR7 como agentes terapéuticos potenciales para tratar el cáncer de cerebro en combinación con agentes quimioterapéuticos o radioterapia. Por ejemplo, Hattermann y col (Cancer research, 2010, 70 (8):3299-3308) enseñan que la estimulación de CXCL12 "evitó la apoptosis inducida por camptotecina y temozolomida y que un antagonista de CXCR7 redujera el efecto antiapoptótico de CXCL12". Los autores concluyeron que " CXCR7 es un receptor funcional para CXCL12 en astrocitomas/glioblastomas y media la resistencia a la apoptosis inducida por fármacos". Además, Hattermann y col (Oncology reports, 27: 1348-1352, 2012) enseñan que " CXCL12 anula el efecto antiproliferativo de temozolomida". Los autores enseñan también que este efecto se puede eliminar casi por completo por un antagonista específico de CXCR7, "indicando que el efecto antiapoptótico de CXCL12 está mediado principalmente por CXCR7". Ebsworth y col (Neuro Oncol (2013) 15 (supl. 3):iii37-iii61. ET-023) enseñan que un antagonista de CXCR7 prolonga significativamente la supervivencia cuando se administra en combinación con radioterapia en un modelo de glioblastoma en rata. Este hallazgo está apoyado por otros estudios (por ejemplo, Ebsworth y col (J Clin Oncol 30, 2012, supl.; resumen e13580; Walters y col.; British Journal of Cancer 2014, 1-10 | doi: 10.1038/bjc.2013.830) desvelan que la inhibición *in vivo* de CXCR7 junto con radioterapia da como resultado una extensión significativa del tiempo de supervivencia en otro modelo de glioblastoma en rata. Además, Liu SC y col (Neuro-Oncology 2014; 16(1):21-28) enseñan que la inhibición de CXCL12 tras irradiación inhibe la reincidencia del tumor en tumores cerebrales autóctonos en ratas. Liu SC y col (Neuro Oncol (2013) 15 (supl. 3):iii189-iii190. RB-002. doi: 10.1093/neumonía/not188) enseñan también que la inhibición de CXCL12 en un modelo de metástasis cerebral tras irradiación produjo una marcada inhibición del crecimiento del tumor y una prolongación de la duración de la vida en comparación con la irradiación solo. Carboxilato C y col (Cancer Biology and Therapy 2011, 11:2, 1-12) enseñan en experimentos *in vitro* que los antagonistas de CXCR7 mostraron una inhibición completa de la proliferación del glioma.

Se notificó también que CXCR7 se expresaba en la metástasis cerebral (Salmaggi y col, Cancer Biology and therapy 2009, 8:17, 1-7). Los autores concluyeron que la ruta CXCL12/CXCR4/CXCR7 podría ser una diana interesante para investigaciones adicionales que investigan el papel de estas moléculas en la invasión y proliferación de células metastásicas.

Además, el agotamiento de CXCL12 sensibiliza las células cancerosas a la quimioterapia *in vivo* y el tratamiento de CXCL12 bloquea la metástasis del carcinoma colónico. CXCR7 es también un receptor de CXCL11 (alias subfamilia b de citoquinas inducibles pequeñas, miembro 11; scyb11, alias proteína 9 inducible por interferón gamma; ip9, alias subfamilia b de citoquinas inducibles pequeñas, miembro 9b; scyb9b) y por tanto, los moduladores de la actividad de CXCR7 pueden también usarse en indicaciones con patologías asociadas a CXCL11. CXCR7 funciona también como un receptor para el péptido BAM22 y sus péptidos relacionados (péptido E, péptidos BAM12, BAM14, BAM18) y por tanto, los moduladores de la actividad de CXCR7 se pueden usar también en indicaciones con patologías asociadas con péptidos opioideos (Ikeda y col Cell 155, 1323-1336, 5 de diciembre de 2013). CXCR7 también ha mostrado funcionar como un receptor secuestrante de CXCL12. Por lo tanto, el direccionamiento de CXCR7 ha mostrado alterar la concentración local de CXCL12 que conduce a una desregulación del gradiente de concentración de CXCL12. Las propiedades biológicas de los moduladores de CXCR7 incluyen por tanto, aunque no de forma limitativa, cualquier función fisiológica y/o función celular vinculada y/o controlada por cualquier CXCL12 (Duda y col.; CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?; Clin. Cancer Res. 2011 17(8) 2074-2080; Naumann y col.; CXCR7 function as a scavenger for CXCL12 and CXCL11; Plos One 2010, 5(2) e9175).

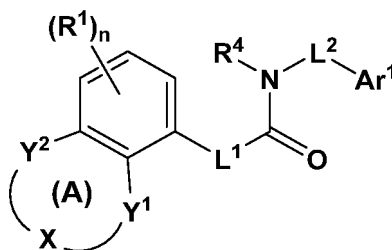
La modulación de CXCR7 (usando moléculas pequeñas que antagonizan la unión de CXCL12 en CXCR7, o anticuerpos dirigidos contra CXCR7, o técnicas de interferencia del ARN para silenciar la expresión de CXCR7), modulación de CXCL12 de la actividad/expresión, o la expresión de CXCR7 se asocia, por tanto, con enfermedades y trastornos incluyendo cáncer, de forma notable carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, gliomas malignos, glioblastoma multiforme, metástasis cerebral, mielomas múltiples, carcinoma renal de células claras, cáncer de próstata, adenocarcinoma de páncreas, melanoma, melanoma metastásico, rabdomiosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumores de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, tumores orales, leucemia de linfocitos T en adultos, cáncer de vesícula biliar, tumores cerebrales, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer de vejiga, meningiomas, linfoma, tumores inducidos por virus, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma MALT, carcinoma tiroideo papilar, cáncer de cuello de útero, osteosarcoma, enfermedad linfoproliferativa, sarcoma de Kaposi, y coriocarcinoma; linfoma de linfocitos B primario intraocular; inflamación; esclerosis múltiple; rechazo al aloinjerto renal; artritis reumatoide; encefalomiелitis autoinmunitaria; enfermedades desmielinizantes; lupus eritematoso sistémico; artrosis; enfermedades vasculares pulmonares; insuficiencia renal aguda; isquemia; síndrome coronario agudo; enfermedad inflamatoria del intestino; lesión en el sistema nervioso central; trasplante de HSC; isquemia cerebral; hipertensión; hipertensión pulmonar; síndrome urémico hemolítico asociado a la toxina Shiga; preeclampsia; rinosinusitis crónica; VIH/ SIDA; aterosclerosis; lesión pulmonar aguda; asma; fibrosis hepática, cirrosis; trastornos relacionados con el estrés; retinopatía diabética proliferativa; Encefalitis del virus del Nilo occidental; lesión vascular;

fibrosis pulmonar; enfermedades que implican péptidos opioideos; y enfermedades que implican metástasis mediada por CXCR7 y/o CXCL12 y/o CXCL11, quimiotaxia, adhesión celular, migración transendotelial, proliferación y/o supervivencia celular.

5 El documento WO2009/076404 desvela determinados compuestos de carboxamida que comprenden un anillo bicíclico, que son antagonistas del receptor de la quimioquina CCR2. Los documentos WO1999/042456 y WO2002/046164 desvelan determinados compuestos de tetrahydroisoquinolina que son activos como moduladores positivos del receptor AMPA, respectivamente, como ligandos β del receptor de estrógenos. El documento JP 2002 371042 desvela determinados compuestos de diamina como antagonistas de CXCR4; El documento WO2008/051547 desvela derivados bicíclicos fusionados de 2,4-diaminopirimidina como inhibidores ALK y C-MET; El documento 10 WO2009/080725 desvela determinados derivados de oxadiazol como moduladores de S1P; y el documento US 2005/192272 desvela derivados de benzodiazepina como inhibidores de CXCR4.

La presente invención proporciona novedosos derivados de anillos de siete miembros fusionados de fórmula (I) que son moduladores del receptor de CXCR7, y son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades que responden a la activación de los receptores de CXCL12 y/o los receptores de CXCL11, especialmente cáncer. En la 15 prevención o el tratamiento de cánceres, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse también en combinación con agentes terapéuticos antineoplásicos y/o radioterapia.

1) Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



Fórmula (I)

20 en la que

el anillo (A) representa un anillo de siete miembros, en la que

- Y¹ e Y² representan ambos CH₂; y
 - > X representa -CH₂-NR⁵-CH₂-, o
 - > X representa *-CO-NR⁵-CH₂-, o
 - > X representa *-CH₂-NR⁵-CO-; o
- Y¹ representa O, CH₂, o NR^{Y1} en el que R^{Y1} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃); Y² representa CH₂ o CO; y
 - > X representa *-CH₂-CH₂-NR⁵-; o
 - > X representa *-CH₂-CO-NR⁵-; o
- Y¹ representa CH₂ o CO; Y² representa O, CH₂, o NR^{Y2} en el que R^{Y2} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃); y
 - > X representa *-NR⁵-CH₂-CH₂-; o
 - > X representa *-NR⁵-CO-CH₂-;

en el que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo Y¹;

35 R⁵ representa

- alquilo (C₁₋₆);
- alquilo (C₁₋₄) monosustituido con alcoxi (C₁₋₃), ciano, vinilo; etinilo, o alcocarbonilo (C₁₋₃);
- -CO-R¹⁰ en la que R¹⁰ representa alquilo (C₁₋₅); alcoxi (C₁₋₅); cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃); alquenoxi (C₃₋₄); alquinoxio (C₃₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₃); hidroxialquilo (C₁₋₅); alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃); cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente monosustituido o disustituido en el que los sustituyentes independientemente son flúor o fluoroalquilo (C₁); o -NR^{10a}R^{10b} en el que R^{10a} y R^{10b} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o cicloalquilo (C₃₋₆), o R^{10a} y R^{10b} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros;

- fluoroalquilo (C₂₋₄);
 - cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
 - cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que el grupo cicloalquilo (C₃₋₆) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
- 5 en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes metilo;

(R¹)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir n representa el número entero 0, 1, o 2) seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo), alcoxi (C₁₋₄) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C₁₋₃) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;

10 L¹ representa un grupo enlazador de dos miembros seleccionado entre -NH-CH₂-*; -O-CH₂-*; -CH₂-CH₂-; y -CH=CH-; en el que los asteriscos indican el enlace con que el grupo L¹ está unido al grupo carbonilo;

L² representa -alquilen (C₁₋₃) (especialmente un grupo enlazador seleccionado entre -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-, y -CH₂-CH₂-CH₂-, preferentemente -CH₂-);

15 Ar¹ representa fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente piridinilo); en el que dicho fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente no sustituido, monosustituido, disustituido o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo); alcoxi (C₁₋₄) (especialmente metoxi); fluoroalquilo (C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo); fluoroalcoxi (C₁₋₃) (especialmente trifluorometoxi); halógeno; o ciano; y

R⁴ representa

- alquilo (C₂₋₆);
- alquilo (C₂₋₆) que está monosustituido con alcoxi (C₁₋₄), ciano, o hidroxilo; o disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alcoxi (C₁₋₃), o hidroxilo;
- fluoroalquilo (C₂₋₃) que está además opcionalmente sustituido con un hidroxilo;
- -alquilen (C₂₋₄)-NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno; alquilo (C₁₋₄); -CO-alcoxi (C₁₋₄); -SO₂-alquilo (C₁₋₃); fluoroalquilo (C₂₋₃); cicloalquilo (C₃₋₆) o cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que los grupos anteriores independientemente del grupo cicloalquilo (C₃₋₆) contienen opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y en el que dicho grupo cicloalquilo (C₃₋₆) de forma independiente está opcionalmente sustituido con metilo;
- -alquilen (C₁₋₃)-CO-R⁸, en el que R⁸ representa alcoxi (C₁₋₄) (especialmente etoxi); o R⁸ representa NR⁸¹R⁸² en el que R⁸¹ y R⁸² de forma independiente representan hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), o R⁸¹ y R⁸² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con dos sustituyentes flúor (especialmente dicho N de R⁸¹R⁸² representa amino, 3,3-difluoroazetidil);
- cicloalquilo (C₃₋₆) o cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que en los grupos anteriores el grupo cicloalquilo de forma independiente está opcionalmente monosustituido con hidroxilo;
- heterociclilo (C₄₋₇) o heterocicilil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃), en el que en los grupos anteriores, el heterociclilo (C₄₋₇) contiene de forma independiente uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno; en el que en los grupos anteriores, dicho heterociclilo (C₄₋₇) está, de forma independiente no sustituido, o monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de forma independiente entre:

40 > un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo (formando por tanto junto con el nitrógeno un grupo amida, o, en el caso de un oxígeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de un segundo nitrógeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o

> dos sustituyentes oxo en un átomo de azufre del anillo (formando por tanto un grupo -SO₂-); y/o

45 > alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y/o

> dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono del anillo; y/o

> en el caso de un grupo heterocicilil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃), el metilo se une a un átomo de carbono del anillo que está unido al enlace del grupo alquilo (C₁₋₃).

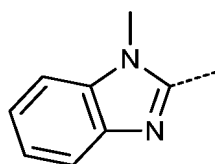
50 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o centros asimétricos, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula (I) pueden por tanto estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de una forma conocida por el experto en la técnica.

55 Se entiende que el átomo de nitrógeno de NR⁵ no estará directamente unido a más de dos grupos CO o SO₂; especialmente se une a un máximo de dos grupos CO, o de un grupo SO₂ y no un grupo CO; preferentemente se une a un máximo de a) un grupo CO o b) un grupo SO₂.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, especialmente, compuestos marcados con ²H (deuterio) de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 28), donde los compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula (I) excepto que uno o más átomos se han sustituido por un átomo que tiene el mismo número

atómico, pero una masa atómica diferente de la de la masa atómica que se encuentra usualmente en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente, especialmente los compuestos marcados con ^2H (deuterio) de fórmula (I) y sus sales están comprendidos en el alcance de la presente invención. La sustitución del hidrógeno por el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, dando como resultado, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos, o puede conducir a una inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, dando como resultado, por ejemplo, un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados, o están marcados solo con uno o más átomos de deuterio. En una realización secundaria, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente de forma alguna. Se pueden preparar compuestos de fórmula I isotópicamente marcados en analogía con los procedimientos descritos a partir de ahora en el presente documento, pero utilizando la variación isotópica apropiada de los reactivos o materiales de partida adecuados.

En esta solicitud de patente, un enlace dibujado como una línea punteada muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación



es el grupo 1-metil-1H-benzimidazol-2-ilo.

Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende que signifique también un único compuesto, sal, o similar.

Cualquier referencia a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 28) debe entenderse que se refiere también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según sea adecuado y apropiado.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto sujeto y presentan mínimos efectos toxicológicos indeseados. Dichas sales incluyen sales y sales de adición de ácido y/o base tanto orgánicas como inorgánicas dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto sujeto. Como referencia véase por ejemplo "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; y "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters y Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Se pretende que las definiciones proporcionadas en el presente documento se apliquen uniformemente a los compuestos de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), y, *mutatis mutandis*, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones salvo que se muestre de forma expresa de otra manera, la definición proporciona una definición más amplia o más estrecha. Debe entenderse que la definición o definición preferida de un término define y puede sustituir el respectivo término de forma independiente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los términos diferentes que se definen en el presente documento.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, o bromo, preferentemente flúor o cloro. Para los sustituyentes del grupo **Ar**¹ el término preferentemente significa cloro o bromo.

El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo (C_{x-y})" (x e y son cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C₁₋₆) contiene de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 3-metil-butilo, 2,2-dimetil-propilo y 3,3-dimetil-butilo. Para evitar dudas, en el caso en que un grupo se cite como, por ejemplo propilo o butilo, se pretende que sea n-propilo, respectivamente n-butilo. Se prefieren metilo y etilo. Lo más preferido es metilo. Los ejemplos de grupos alquilo (C₂₋₆) que se usan para **R**⁴ son etilo, 3-metil-butilo y 3,3-dimetil-butilo. Los ejemplos de grupos alquilo (C₁₋₆) que se usan para **R**⁵ son metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo, 1-metil-propilo, y 1,2-dimetil-propilo; los grupos alquilo **R**⁵ preferidos son etilo, propilo, e isobutilo. Los ejemplos de grupos alquilo (C₁₋₅) que se usan para **R**¹⁰ son metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, y 2,2-dimetil-propilo; son preferidos metilo y etilo.

Los ejemplos de grupos alquilo (C₂₋₅) sustituidos que se usan para **R**⁴ son 2-metoxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 3-hidroxi-3-metil-butilo, y 2-hidroxi-3-metoxi-propilo; especialmente 2-hidroxi-3-metoxi-propilo y 2-hidroxi-2-metil-propilo. Son preferidos los grupos alquilo (C₂₋₄) monosustituidos con hidroxilo, tales como especialmente 2-hidroxi-2-metil-propilo.

El término "-alquileno(C_{x-y})", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido de forma bivalente como se ha definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Preferentemente, los puntos de unión de un grupo -alquileno (C_{1-y}) están en una disposición 1,1-diilo, 1,2-diilo, o 1,3-diilo. Preferentemente, los puntos de unión de un

grupo -alquileo (C_{2-y}) están en una disposición 1,2-diilo o en una disposición 1,3-diilo. Para el enlazador L^2 , los ejemplos de grupos -alquileo (C_{1-3}) son metileno, etileno, etano-1,1-diilo, y propileno. Para el sustituyente -alquileo (C_{2-4})- NR^6R^7 como se usa para R^4 los ejemplos de grupos -alquileo (C_{2-4}) son de forma notable etileno y propileno, se prefiere etileno.

- 5 Los ejemplos de grupos -alquileo (C_{1-3})-CO- R^8 que se usan para R^4 son etoxicarbonil-metilo, 3-amino-3-oxopropilo, y (3,3-difluoroazetidil)-3-oxo-propilo.

Los ejemplos de grupos -alquileo (C_{2-4})- NR^6R^7 que se usan para R^4 son 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 2-(butilmetilamino)-etilo, 3-dimetilamino-propilo, 2-[(*terc*-butoxicarbonil)-amino]-etilo, 2-[(*terc*-butoxicarbonil)-metilamino]-etilo, 2-[(*terc*-butoxicarbonil)-etilamino]-etilo, 2-[(*terc*-butoxicarbonil)-isopropilamino]-etilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropilamino)-etilo, 2-(isopropilmetilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-[(*terc*-butil)-amino]-etilo, 2-(alil-metilamino)-etilo, 2-(metil-prop-2-inil-amino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-metanosulfonilamino-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo, 2-[metil-(tetrahydrofurano-3-il)-amino]-etilo, 2-[etil-(3-metil-oxetan-3-il-metil)-amino]-etilo. Se prefieren 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-etilamino-etilo, 2-(isopropilamino)-etilo, 2-[(*terc*-butil)-amino]-etilo, y 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo; notablemente 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-etilamino-etilo, y 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo; especialmente 2-dimetilamino-etilo.

El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. El término "alcoxi (C_{x-y})" (siendo cada x e y un entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxi (C_{1-4}) significa un grupo de la fórmula alquil-O- (C_{1-4}) en que el término "alquilo (C_{1-4})" tiene el significado dado previamente. Ejemplos de grupos alcoxi son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefieren etoxi y especialmente metoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi (C_{1-5}) que se usan para R^{10} son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, y 2,2-dimetil-propoxi.

El término "alqueno", usado solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene dos a cinco átomos de carbono y un doble enlace carbono-carbono. El término "alqueno (C_{x-y})" (siendo cada x e y un número entero), se refiere a un grupo alqueno como se ha definido antes que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alqueno (C_{2-C_5}) contiene de dos a cinco átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno son vinilo, prop-1-en-1-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, y especialmente alilo.

El término "alquino", usado solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene dos a cinco átomos de carbono y un triple enlace carbono-carbono. El término "alquino (C_{x-y})" (siendo cada x e y un entero), se refiere a un grupo alquino como se ha definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquino (C_{2-C_5}) contiene de dos a cinco átomos de carbono. Un ejemplo de un grupo alquino es prop-2-in-1-ilo.

El término "fluoroalquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno a tres átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han sustituido con flúor. El término "fluoroalquilo (C_{x-y})" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo (C_{1-3}) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno a siete átomos de hidrógeno se han sustituido con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren los grupos fluoroalquilo (C_1) tales como trifluorometilo. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo (C_{2-4}) que se usan para R^5 son 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo 3-fluoropropilo. Los ejemplos de fluoroalquilo (C_{1-3}) que se usan para el sustituyente R^{10} son trifluorometilo y 1,1-difluoroetilo. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo (C_{2-3}) opcionalmente sustituidos que se usan para R^4 son 3,3,3-trifluoro-propilo y 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-propilo.

El término "fluoroalcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene uno a tres átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han sustituido con flúor. El término "fluoroalcoxi (C_{x-y})" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se ha definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxi (C_{1-3}) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno a siete átomos de hidrógeno se han sustituido con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefieren grupos fluoroalcoxi (C_1) tales como trifluorometoxi y difluorometoxi.

55 El término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

El término "cicloalquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado que contiene tres a seis átomos de carbono. El término "cicloalquilo (C_{x-y})" (siendo cada x e y un entero), se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo

cicloalquilo (C₃₋₆) contiene de tres a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo; especialmente ciclopropilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo (C₃₋₆) que se usan para el grupo **R**⁵ son ciclobutilo y ciclopentilo; especialmente ciclobutilo. Cuando el grupo cicloalquilo (C₃₋₆) que se usa para el grupo **R**⁴ está opcionalmente monosustituido con hidroxilo, un ejemplo es 4-hidroxilo-ciclohexilo.

El término "cicloalquil (C_{x-y})-alquilo(C_{x-y})" se refiere a un grupo cicloalquilo (C_{x-y}) como se ha definido anteriormente, que está unido a través de un grupo alquileo (C_{x-y}) como se ha definido anteriormente al resto de la molécula. Un ejemplo concreto de dichos grupos es ciclopropilmetilo. Los ejemplos de grupos cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃) que se usan para el grupo **R**⁵ son ciclopropilmetilo y ciclohexilmetilo; se prefiere ciclopropil-metilo. Un ejemplo de grupos cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃) que se usan para el grupo **R**¹⁰ es ciclohexilmetilo. Un ejemplo de grupos cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃) que se usan para el grupo **R**⁴ es ciclopropilmetilo. Cuando el cicloalquilo de un grupo cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃) que se usa para el grupo **R**⁴ está opcionalmente monosustituido con hidroxilo, un ejemplo es (1-hidroxilo-ciclohexil)-metilo.

La expresión "cicloalquilo que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente. Además, un átomo de carbono del anillo de dicho cicloalquilo puede sustituirse por un átomo de oxígeno. Los ejemplos de dichos grupos son especialmente los grupos cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo; así como los grupos que contienen oxígeno tales como oxetanilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidro-2H-piranilo. Como se usa para el sustituyente **R**⁵ (es decir dicho cicloalquilo que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo está unido a un átomo de nitrógeno) un átomo de oxígeno del anillo, si está presente, está preferentemente separado de dicho átomo de nitrógeno por al menos dos átomos de carbono del anillo. Los ejemplos de dichos grupos que se usan para el sustituyente **R**⁵ son especialmente los grupos cicloalquilo tales como ciclobutilo y ciclopentilo; así como oxetan-3-ilo, y tetrahidrofurano-3-ilo. Se prefiere ciclobutilo. Los ejemplos de cicloalquilo opcionalmente sustituido que contienen opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo que se usa para el grupo **R**¹⁰ son ciclopropilo, ciclobutilo, 2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, y tetrahidrofurano-3-ilo. Se prefieren 2-fluorociclopropilo, y 2,2-difluorociclopropilo.

Los ejemplos de grupos de cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃) opcionalmente sustituidos que contienen opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo que se usa para el sustituyente **R**⁵ son ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclohexil-metilo, y 1-ciclopropil-etilo; especialmente ciclopropil-metilo y ciclobutilmetilo.

El término "heterociclilo", usado solo o en combinación, y si no se define explícitamente de una manera más estrecha, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado que contiene uno o dos (especialmente uno) heteroátomos del anillo seleccionados de forma independiente entre nitrógeno, azufre, y oxo (especialmente un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno; preferentemente dicho heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno del anillo). El término "heterociclilo (C_{x-y})" se refiere a dicho grupo heterociclilo que contiene de x a y átomos del anillo. Los grupos heterociclilo están no sustituido o sustituidos como se define explícitamente. Los ejemplos de grupos heterociclilo que se usan para el grupo **R**⁴ son pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, y 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo. Se prefieren 1-metil-pirrolidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, y especialmente pirrolidin-3-ilo.

La expresión "heterociclil (C_{x-y})-alquilo (C_{x-y})" se refiere a un grupo heterociclilo (C_{x-y}) como se ha definido anteriormente, que está unido a través de un grupo alquileo (C_{x-y}) como se ha definido anteriormente al resto de la molécula. Para los grupos heterociclil (C₄₋₆)-alquilo (C₁₋₃) que se usan para los **R**⁴, los ejemplos de grupos -alquileo (C₁₋₃) son especialmente metileno, y etileno. Los ejemplos de parte de los grupos heterociclilo de dichos grupos heterociclil (C₄₋₆)-alquilo (C₁₋₃) que se usan para el grupo **R**⁴ son pirrolidin-1-ilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 1-metil-piperidin-2-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, [1,4]dioxan-2-ilo, piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, 3,3-difluoroazetidín-1-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 3,3-difluoropiperidin-1-ilo, y 4,4-difluoropiperidin-1-ilo. Los ejemplos concretos de grupos heterociclil (C₄₋₆)-alquilo (C₁₋₃) que se usan para **R**⁴ son 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, 3-metil-oxetan-3-il-metilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-etilo, y 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo. Se prefieren 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, y 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo; especialmente 2-(pirrolidin-1-il)-etilo.

El término "arilo", usado solo o en combinación, significa fenilo o naftilo, especialmente fenilo. Los grupos arilo anteriormente mencionados son no sustituidos o sustituidos como se define explícitamente.

Los ejemplos del sustituyente **Ar**¹ que representan fenilo son especialmente aquellos que están no sustituido o monosustituidos, o disustituidos (especialmente monosustituidos, o disustituidos) en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; y ciano. En una realización secundaria, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); y halógeno; especialmente entre fluoroalquilo (C₁₋₃); y halógeno. Los ejemplos particulares son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-

fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo. Se prefieren 2,4-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-clorofenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, y 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilo; especialmente 2-cloro-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, y 2-bromofenilo.

El término "aril-alquilo (C_{x-y})" se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente; en el caso particular de un grupo "fenil-alquilo (C_{x-y})" este se refiere a un grupo fenilo, que se une al resto de la molécula a través de un grupo alquileo (C_{x-y}) como se ha definido anteriormente (especialmente a través de un grupo metileno o etileno). La parte del grupo arilo/fenilo de aril/fenil-alquilo (C_{x-y}) está no sustituida o sustituida como se define explícitamente. Los ejemplos de grupos fenil-alquilo (C_{1-3}) que se usan para el sustituyente R^4 son bencilo, 2-trifluorometil-bencilo, y 2-(4-fluoro-fenil)-etilo.

El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno a un máximo de cuatro heteroátomos, seleccionados cada uno de forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, e imidazotiazolilo. Los grupos heteroarilo anteriormente mencionados están no sustituidos o sustituidos como se define explícitamente. en el caso de que Ar^1 represente "un heteroarilo de 5 o 6-miembros", el término significa los grupos de 5 o 6 miembros anteriormente mencionados. De forma notable, el término se refiere a un heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, tal como pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo; o un heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno tales como pirimidinilo, pirazinilo, o piridinilo. Especialmente, el término se refiere a piridinilo. Para el sustituyente Ar^1 , tal como un grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros está no sustituido o monosustituido, o disustituido (especialmente monosustituido, o disustituido) en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); fluoroalquilo (C_{1-3}); fluoroalcoxi (C_{1-3}); halógeno; y ciano. En una realización secundaria, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); fluoroalquilo (C_{1-3}); y halógeno; especialmente alquilo (C_{1-4}); fluoroalquilo (C_{1-3}); y halógeno. Son ejemplos 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 5-cloro-1-metil-3-trifluorometil-pirazol-4-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 2-trifluorometil-tiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo; pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-5-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-2-ilo; se prefieren 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo.

El término "heteroarilalquilo (C_{x-y})" se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente que está unido al resto de la molécula a través de un grupos alquileo (C_{x-y}) que se ha definido anteriormente (especialmente mediante un grupo metileno o etileno). La parte del grupo heteroarilo del heteroarilalquilo (C_{x-y}) está no sustituido o sustituida como se define explícitamente. Especialmente está no sustituido o monosustituido con alquilo (C_{1-4}). Los ejemplos de grupos heteroarilalquilo (C_{1-3}) que se usan para el sustituyente R^4 son (1-metil-imidazol-2-il)-metilo, 1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-etan-1-ilo, (4-metil-tiazol-2-il)-metilo, (piridin-2-il)-metil e isoxazol-5-ilmetilo.

A partir de ahora en el presente documento se presentan las realizaciones adicionales de la invención:

2) Una segunda realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en los que el anillo (**A**) representa un anillo de siete miembros, en la que

- Y^1 e Y^2 representan ambos CH_2 ; y

- > X representa $-CH_2-NR^5-CH_2-$, o

- > X representa $^*-CO-NR^5-CH_2-$, o

- > X representa $^*-CH_2-NR^5-CO-$; o

- Y^1 representa O, CH_2 , o NR^{Y1} en el que R^{Y1} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3});

- Y^2 representa CH_2 ; y

- > X representa $^*-CH_2-CH_2-NR^5-$; o

- > X representa $^*-CH_2-CO-NR^5-$; o

- Y^1 representa O, CH_2 , o NR^{Y1} en el que R^{Y1} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); Y^2 representa CO; y

- X representa $^*-CH_2-CH_2-NR^5-$; o

- Y^1 representa CH_2 ;

Y^2 representa O, CH_2 , o NR^{Y2} en el que R^{Y2} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); y

- > X representa $^*-NR^5-CH_2-CH_2-$; o
- > X representa $^*-NR^5-CO-CH_2-$; o

- Y^1 representa CO;
- 5 Y^2 representa O, CH_2 , o NR^{Y2} en el que R^{Y2} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); y
- X representa $^*-NR^5-CH_2-CH_2-$;

en el que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo Y^1 .

3) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en los que el anillo (**A**) representa un anillo de siete miembros, en la que

- 10 • Y^1 e Y^2 representan ambos CH_2 ; y X representa $-CH_2-NR^5-CH_2-$, o
- Y^1 e Y^2 representan ambos CH_2 ; y X representa $^*-CO-NR^5-CH_2-$, o
- Y^1 e Y^2 representan ambos CH_2 ; y X representa $^*-CH_2-NR^5-CO-$; o
- Y^1 representa O, CH_2 , o NR^{Y1} en el que R^{Y1} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); Y^2 representa CH_2 ; y X representa $^*-CH_2-CH_2-NR^5-$; o
- 15 • Y^1 representa O, CH_2 , o NR^{Y1} en el que R^{Y1} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); Y^2 representa CH_2 ; y X representa $^*-CH_2-CO-NR^5-$; o
- Y^1 representa O, CH_2 , o NR^{Y1} en el que R^{Y1} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); Y^2 representa CO; y X representa $^*-CH_2-CH_2-NR^5-$; o
- Y^1 representa CH_2 ; Y^2 representa CH_2 , O, o NR^{Y2} en el que R^{Y2} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); y X representa $^*-NR^5-CH_2-CH_2-$; o
- 20 • Y^1 representa CH_2 ; Y^2 representa CH_2 ; y X representa $^*-NR^5-CO-CH_2-$; o
- Y^1 representa CO; Y^2 representa CH_2 , O, o NR^{Y2} en el que R^{Y2} representa hidrógeno alquilo (C_{1-3}); y X representa $^*-NR^5-CH_2-CH_2-$;

en el que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo Y^1 ;

- 25 en el que en una realización secundaria, el anillo (**A**) representa especialmente un anillo de siete miembros, en la que

- Y^1 e Y^2 representan ambos CH_2 ; y X representa $-CH_2-NR^5-CH_2-$, o
- Y^1 representa O, CH_2 , NH, o NR^{Y1} en el que R^{Y1} representa alquilo (C_{1-3}); Y^2 representa CH_2 ; y X representa $^*-CH_2-CH_2-NR^5-$; o
- 30 • Y^1 representa O, Y^2 representa CH_2 ; y X representa $^*-CH_2-CO-NR^5-$; o
- Y^1 representa O, o NR^{Y1} en el que R^{Y1} representa alquilo (C_{1-3}); Y^2 representa CO; y X representa $^*-CH_2-CH_2-NR^5-$; o
- Y^1 representa CH_2 ; Y^2 representa O, o CH_2 ; y X representa $^*-NR^5-CH_2-CH_2-$; o
- Y^1 representa CO; Y^2 representa O; y X representa $^*-NR^5-CH_2-CH_2-$;

- 35 en el que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo Y^1 .

4) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en los que

- Y^1 e Y^2 representan ambos CH_2 ; y X representa $-CH_2-NR^5-CH_2-$, o
- Y^1 representa O, CH_2 , NH, o; Y^2 representa CH_2 ; y X representa $^*-CH_2-CH_2-NR^5-$; o
- 40 • Y^1 representa O; Y^2 representa CO; y X representa $^*-CH_2-CH_2-NR^5-$; o
- Y^1 representa CH_2 ; Y^2 representa O, o CH_2 ; y X representa $^*-NR^5-CH_2-CH_2-$; o
- Y^1 representa CO; Y^2 representa O; y X representa $^*-NR^5-CH_2-CH_2-$;

en el que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo Y^1 .

5) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en los que R^5 representa

- 45 • alquilo (C_{1-6}) [en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo];
- alquilo (C_{1-4}) monosustituido con alcoxi (C_{1-3}) [en particular 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo];
- $-CO-R^{10}$ en la que R^{10} representa alquilo (C_{1-5}); alcoxi (C_{1-5}); cicloalquil (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}); fluoroalquilo (C_{1-3}); fluoroalcoxi (C_{1-3}); alcoxi (C_{1-3})-alcoxi (C_{2-3}); hidroxialquilo (C_{1-3}); alcoxi (C_{1-3})-alquilo (C_{1-3}); cicloalquilo (C_{3-6})
- 50 que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor; o $-NR^{10a}R^{10b}$ en el que R^{10a} y R^{10b} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}) o cicloalquilo (C_{3-6}), o R^{10a} y R^{10b} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros; [en particular dicho $-CO-R^{10}$ es metil-carbonilo, etil-carbonilo, propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, isobutil-carbonilo, *terc*-butil-carbonilo, (2,2-dimetil-propil)-carbonilo, hidroximetil-carbonilo, metoximetil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo, (2-fluorociclopropil)-carbonilo,
- 55

(ciclohexil-metil)-carbonilo, (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo, (tetrahidrofurano-3-il)-carbonilo, trifluorometil-carbonilo, (1,1-difluoroetil)-carbonilo, carbamoilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butilcarbamoilo, *terc*-butil-carbamoilo, ciclohexil-carbamoilo, dimetilcarbamoilo, (pirrolidin-1-il)-carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, (2,2-dimetil-propoxi)-carbonilo, (2-fluoro-etoxi)-carbonilo, (2-metoxi-etoxi)-carbonilo]

- fluoroalquilo (C₂₋₄) [en particular 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo];
- cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo [en particular ciclobutilo, oxetan-3-ilo, ciclopentilo, tetrahidrofurano-3-ilo];
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que el grupo cicloalquilo (C₃₋₆) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo [en particular dicho cicloalquil (C₃₋₆)-(C₁₋₃)alquilo es ciclopropil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclohexil-metilo, 1-ciclopropil-etilo];

en el que en una realización secundaria, R⁵ representa especialmente etilo, propilo, isobutilo, metil-carbonilo, metoximetil-carbonilo, trifluorometil-carbonilo, o ciclopropil-metilo.

6) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en los que R⁵ representa

- alquilo (C₁₋₆) [en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo];
- alquilo (C₁₋₄) monosustituido con alcoxi (C₁₋₃) [en particular 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo];
- -CO-R¹⁰ en la que R¹⁰ representa alquilo (C₁₋₅); alcoxi (C₁₋₅); cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₃); hidroxialquilo (C₁₋₃); alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃); o cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor; [especialmente R¹⁰ representa alquilo (C₁₋₅), fluoroalquilo (C₁₋₃), o alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃); en particular, dicho -CO-R¹⁰ es metil-carbonilo, etil-carbonilo, propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, isobutil-carbonilo, *terc*-butil-carbonilo, (2,2-dimetil-propil)-carbonilo, hidroximetil-carbonilo, metoximetil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo, (2-fluorociclopropil)-carbonilo, (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo, (tetrahidrofurano-3-il)-carbonilo, trifluorometil-carbonilo, (1,1-difluoroetil)-carbonilo; especialmente metil-carbonilo, etil-carbonilo, hidroximetil-carbonilo, metoximetil-carbonilo, (2-fluorociclopropil)-carbonilo, o (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo];
- fluoroalquilo (C₂₋₄) [en particular 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo];
- cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo [en particular ciclobutilo, oxetan-3-ilo, ciclopentilo, tetrahidrofurano-3-ilo];
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que el grupo cicloalquilo (C₃₋₆) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo [en particular dicho cicloalquil (C₃₋₆)-(C₁₋₃)alquilo es ciclopropil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclohexil-metilo, 1-ciclopropil-etilo];

en el que en una realización secundaria, R⁵ representa especialmente etilo, propilo, isobutilo, metil-carbonilo, metoximetil-carbonilo, trifluorometil-carbonilo, o ciclopropil-metilo.

7) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en los que R⁵ representa

- alquilo (C₁₋₆); [en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo; especialmente etilo, propilo, o isobutilo];
- -CO-R¹⁰ en la que R¹⁰ representa alquilo (C₁₋₅); hidroxialquilo (C₁₋₃); alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃); o cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está no sustituido, o monosustituido o disustituido con flúor; [especialmente R¹⁰ representa alquilo (C₁₋₅) o alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃); en particular, dicho -CO-R¹⁰ es metil-carbonilo, etil-carbonilo, propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, isobutil-carbonilo, *terc*-butil-carbonilo, (2,2-dimetil-propil)-carbonilo, hidroximetil-carbonilo, metoximetil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo, (2-fluorociclopropil)-carbonilo, (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo, (tetrahidrofurano-3-il)-carbonilo, (1,1-difluoroetil)-carbonilo; especialmente metil-carbonilo, etil-carbonilo, hidroximetil-carbonilo, metoximetil-carbonilo, (2-fluorociclopropil)-carbonilo, o (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo];
- fluoroalquilo (C₂₋₄); [en particular 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo; especialmente 3-fluoropropilo];
- cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; [en particular ciclobutilo, oxetan-3-ilo, ciclopentilo, tetrahidrofurano-3-ilo; especialmente ciclobutilo]; o
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃) [en particular ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclohexil-metilo, 1-ciclopropil-etilo; especialmente ciclopropil-metilo, o ciclobutil-metilo];

en el que en una realización secundaria R⁵ representa especialmente etilo, propilo, isobutilo, metil-carbonilo, metoximetil-carbonilo, o ciclopropil-metilo.

8) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en las que (R¹)_n representa un sustituyente opcional (es decir n representa el entero 0, o 1) seleccionado independientemente

alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo), alcoxi (C₁₋₄) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C₁₋₃) (especialmente trifluorometoxi), y ciano; (especialmente (R¹)_n está ausente, o representa un sustituyente metilo, metoxi, halógeno, o trifluorometilo; preferentemente (R¹)_n está ausente).

5 9) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en las que (R¹)_n está ausente.

10 10) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en las que L¹ representa un grupo enlazador de dos miembros seleccionado entre -NH-CH₂*, -O-CH₂*, y -CH₂CH₂- (de forma notable L¹ representa -NH-CH₂*); en el que los asteriscos indican el enlace con que el grupo L¹ está unido al grupo carbonilo.

11) Otra realización se refiere a compuestos con una cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en las que L¹ representa -NH-CH₂*; en el que el asterisco indica que el enlace con el grupo L¹ está unido al grupo carbonilo.

15 12) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en las que L² representa un grupo enlazador seleccionado entre -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-, y -CH₂-CH₂-CH₂- (de forma notable -CH₂-).

13) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en las que L² representa un grupo enlazador seleccionado entre -CH₂-, -CH(CH₃)-, y -CH₂-CH₂- (de forma notable -CH₂-).

20 14) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en las que L² representa -CH₂-.

25 15) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en las que Ar¹ representa fenilo, o un heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente piridinilo); en el que dicho fenilo o el heteroarilo de 5 o 6 miembros de forma independiente está no sustituido, monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo); alcoxi (C₁₋₄) (especialmente metoxi); fluoroalquilo (C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo); fluoroalcoxi (C₁₋₃) (especialmente trifluorometoxi); halógeno; o ciano;

30 [en particular Ar¹ representa fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo; o Ar¹ representa pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-5-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-2-ilo].

35 16) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en las que Ar¹ representa

- 40 • fenilo que está no sustituido, monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; y ciano (especialmente monosustituido con metilo; metoxi; trifluorometilo, trifluorometoxi; o halógeno); [en particular, dicho Ar¹ representa fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo; especialmente 2-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo]; o
- 50 • heteroarilo de 6 miembros (en particular piridinilo); que está no sustituido, monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; y ciano (especialmente monosustituido con metilo, trifluorometilo o halógeno); [en particular, dicho Ar¹ representa pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-5-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-2-ilo; especialmente 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo]; o
- 55 • heteroarilo de 5 miembros (en particular imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo o isoxazolilo); que está no sustituido, monosustituido, disustituido o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; y ciano (especialmente

monosustituido con (alquilo C₁₋₂); [en particular dicho **Ar**¹ representa 5-cloro-1-metil-3-trifluorometil-pirazol-4-ilo, 2-trifluorometil-tiazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo];

en el que en una realización secundaria **Ar**¹ representa especialmente 2,4-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, o 4-metoxi-piridin-2-ilo.

17) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en las que **Ar**¹ representa

- fenilo que está monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; y ciano (especialmente monosustituido o disustituido con metilo; metoxi; trifluorometilo, trifluorometoxi; o halógeno; preferentemente trifluorometilo o halógeno); [en particular dicho **Ar**¹ representa 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo; especialmente 2-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo]; o
- heteroarilo de 6 miembros (en particular piridinilo); que está monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; y ciano (especialmente monosustituido con metilo, trifluorometilo o halógeno); [en particular dicho **Ar**¹ representa 3-cloropiridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-5-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-2-ilo; especialmente 3-cloropiridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo];

en el que en una realización secundaria **Ar**¹ representa especialmente 2,4-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, o 4-metoxi-piridin-2-ilo; en particular 2-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, o 6-metil-piridin-2-ilo.

18) otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 17), en las que **R**⁴ representa

- alquilo (C₂₋₅) que está monosustituido con alcoxi (C₁₋₄), ciano, o hidroxilo; o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alcoxi (C₁₋₃) o hidroxilo (especialmente monosustituido con hidroxilo; o disustituido, en el que los sustituyentes son independientemente metoxi o hidroxilo); [en particular dicho alquilo (C₂₋₅) es 2-metoxi-etilo, 2-hidroxio-etilo, 2-hidroxio-propilo, 2-hidroxio-2-metil-propilo, 3-hidroxio-3-metil-butilo, 2-hidroxio-3-metoxio-propilo];
- -alquilen (C₂₋₄)-**NR**⁶**R**⁷, en el que **R**⁶ y **R**⁷ representan independientemente hidrógeno; alquilo (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₂₋₃); cicloalquilo (C₃₋₆); o cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃); [en particular dicho -alquilen (C₂₋₄)-**NR**⁶**R**⁷ es 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-(*tert*-butilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo];
- cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente monosustituido con hidroxilo; [en particular ciclopropilo, o 4-hidroxio-ciclohexilo];
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con hidroxilo; [en particular ciclopropil-metilo, (1-hidroxio-ciclopentil)-metilo]; o
- heterociclilo (C₄₋₇) o heterocicilil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃), en el que en los grupos anteriores el heterociclilo (C₄₋₇) contiene, de forma independiente uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados de forma independiente entre nitrógeno y oxígeno; en el que en los grupos anteriores, dicho heterociclilo (C₄₋₇) está, de forma independiente no sustituido, o monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de forma independiente entre:

> un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo (formando por tanto junto con el nitrógeno un grupo amida, o, en el caso de un oxígeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de un segundo nitrógeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o

- > alquilo (C_{1,4}) (especialmente metilo) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; o
- > dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono del anillo;

[en particular dicho heterociclilo (C₄₋₇) es pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, tetrahidro-piran-4-ilo; y dicho heterocicliil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃) es 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-etilo, 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo].

19) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 17), en los que R⁴ representa

- alquilo (C_{2,5}) que esta monosustituido con hidroxil; o disustituido son independientemente metoxil o hidroxil; [en particular dicho alquilo (C_{2,5}) sustituido es 2-hidroxil-etilo, 2-hidroxil-propilo, 2-hidroxil-2-metil-propilo, 3-hidroxil-3-metil-butilo, 2-hidroxil-3-metoxil-propilo];
- -alquilen (C_{2,4})-NR⁶R⁷, en el que R⁶ representa hidrógeno o alquilo (C_{1,4}) (especialmente metilo); y R⁷ representa alquilo (C_{1,4}) (especialmente metilo); fluoroalquilo (C_{2,3}) (especialmente 2,2,2-trifluoroetilo); cicloalquilo (C_{3,6}) (especialmente ciclopropilo); o cicloalquil (C_{3,6})-alquilo (C_{1,3}) (especialmente ciclopropilmetilo); [en particular dicho -alquilen (C_{2,4})-NR⁶R⁷ es 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-(*terc*-butilamino)-etilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo];
- cicloalquil (C_{3,6})-alquilo (C_{1,3}), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con hidroxil; [en particular ciclopropilmetilo, o (1-hidroxil-ciclopentil)-metilo];
- heterociclilo (C₄₋₇) o heterocicliil (C₄₋₇)-alquilo (C_{1,3}), en el que en los grupos anteriores heterociclilo (C₄₋₇) contiene independientemente uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados de forma independiente entre nitrógeno y oxígeno (especialmente un átomo de nitrógeno del anillo); en el que en los grupos anteriores, dicho heterociclilo (C₄₋₇) está, de forma independiente no sustituido, o monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de forma independiente entre:

- > un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo (formando por tanto junto con el nitrógeno un grupo amida, o, en el caso de un oxígeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de un segundo nitrógeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o

- > alquilo (C_{1,4}) (especialmente metilo) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; o
- > dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono del anillo;

[en particular dicho heterociclilo (C₄₋₇) es pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, tetrahidro-piran-4-ilo; y dicho heterocicliil (C₄₋₇)-alquilo (C_{1,3}) es 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-etilo, 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo];

en el que en una realización secundaria R⁴ representa especialmente 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-(isopropilamino)-etilo, 2-(*terc*-butilamino)-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, o 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo.

20) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 17), en los que R⁴ representa

- alquilo (C_{2,5}) que está monosustituido con hidroxil (en particular 2-metoxil-etilo, 2-hidroxil-etilo, 2-hidroxil-propilo, 2-hidroxil-2-metil-propilo, 3-hidroxil-3-metil-butilo, 2-metoxil-etilo, especialmente 2-hidroxil-2-metil-propilo);
- alquilo (C_{2,5}) que está disustituido en el que los sustituyentes son, independientemente metoxil o hidroxil; [en particular 2-hidroxil-3-metoxil-propilo];
- -alquilen (C_{2,4})-NR⁶R⁷, en el que R⁶ representa hidrógeno o alquilo (C_{1,4}) (especialmente metilo); y R⁷ representa alquilo (C_{1,4}) (especialmente metilo); fluoroalquilo (C_{2,3}) (especialmente 2,2,2-trifluoroetilo); cicloalquilo (C_{3,6}) (especialmente ciclopropilo); o cicloalquil (C_{3,6})-alquilo (C_{1,3}) (especialmente ciclopropilmetilo); [en particular dicho -alquilen (C_{2,4})-NR⁶R⁷ es 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-(*terc*-butilamino)-etilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-

trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo; especialmente 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, o 2-etilamino-etilo];

- cicloalquil (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}), en el que el grupo cicloalquilo está monosustituido con hidroxilo; [en particular (1-hidroxio-ciclopentil)-metilo];
- heterociclico (C_{4-7}) en el que el heterociclico (C_{4-7}) contiene un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno u oxígeno (especialmente un átomo de nitrógeno del anillo); en el que en los anteriores grupos dicho heterociclico (C_{4-7}) está, de forma independiente, no sustituido, o monosustituido con alquilo (C_{1-4}) (especialmente metilo) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; [en particular pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, o tetrahidro-piran-4-ilo; especialmente pirrolidin-3-ilo];
- heterociclicil (C_{4-7})-alquilo (C_{1-3}), en el que el heterociclico (C_{4-7}) contiene uno o más heteroátomos del anillo seleccionados de forma independiente entre nitrógeno y oxígeno (especialmente un átomo de nitrógeno del anillo); en el que en los grupos anteriores, dicho heterociclico (C_{4-7}) está, de forma independiente no sustituido, o monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre:

- > alquilo (C_{1-4}) (especialmente metilo) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre;
- o
- > dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono del anillo;

[en particular 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-etilo, o 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo; especialmente 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo], en el que en una realización secundaria R^4 representa especialmente 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-(isopropilamino)-etilo, 2-(*terc*-butilamino)-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, o 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo.

21) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 17), en los que R^4 representa

- 2-hidroxio-etilo, 2-hidroxio-propilo, 2-hidroxio-2-metil-propilo, 3-hidroxio-3-metil-butilo, o 2-metoxio-etilo (especialmente 2-hidroxio-2-metil-propilo);
- 2-hidroxio-3-metoxio-propilo;
- -alquilen (C_{2-4})- NR^6R^7 seleccionados entre 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-(*terc*-butilamino)-etilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, and 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo; especialmente 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, o 2-etilamino-etilo;
- (1-hidroxio-ciclopentil)-metilo;
- heterociclico (C_{4-7}) seleccionado entre pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, y tetrahidro-piran-4-ilo; especialmente pirrolidin-3-ilo;
- heterociclicil (C_{4-7})-alquilo (C_{1-3}) seleccionado entre 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-etilo, y 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo; especialmente 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, o 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo;

en el que en una realización secundaria R^4 representa especialmente 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-(isopropilamino)-etilo, 2-(*terc*-butilamino)-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, o 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo.

22) La invención, por tanto, se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se define en la realización 1), o a dichos compuestos limitados además por las características de una cualquiera de las realizaciones 2) a 21), en consideración a sus respectivas dependencias; con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y al uso de dichos compuestos como medicamentos especialmente en el tratamiento de trastornos relacionados con una disfunción del receptor de CXCR7 o sus ligandos como se describe en el presente documento a continuación. Para evitar dudas, las siguientes realizaciones que se refieren especialmente a los compuestos de fórmula (I) son por tanto posibles y se pretende por la presente que divulguen la forma individualizada:

1, 3+1, 6+1, 6+3+1, 8+1, 8+3+1, 8+6+1, 8+6+3+1, 10+1, 10+3+1, 10+6+1, 10+6+3+1, 10+8+1, 10+8+3+1, 10+8+6+1, 10+8+6+3+1, 13+1, 13+3+1, 13+6+1, 13+6+3+1, 13+8+1, 13+8+3+1, 13+8+6+1, 13+8+6+3+1, 13+10+1, 13+10+3+1, 13+10+6+1, 13+10+6+3+1, 13+10+8+1, 13+10+8+3+1, 13+10+8+6+1, 13+10+8+6+3+1, 17+1, 17+3+1, 17+6+1, 17+6+3+1, 17+8+1, 17+8+3+1, 17+8+6+1, 17+8+6+3+1, 17+10+1, 17+10+3+1, 17+10+6+1, 17+10+6+3+1, 17+10+8+1, 17+10+8+3+1, 17+10+8+6+1, 17+10+8+6+3+1, 17+13+1, 17+13+3+1, 17+13+6+1, 17+13+6+3+1, 17+13+8+1, 17+13+8+3+1, 17+13+8+6+1, 17+13+8+6+3+1, 17+13+10+1,

en el que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo Y^1 ;

R^5 representa

- alquilo (C_{1-6}) [en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo];
- 5 • alquilo (C_{1-4}) monosustituido con alcoxi (C_{1-3}) [en particular 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo];
- $-CO-R^{10}$ en la que R^{10} representa alquilo (C_{1-5}); alcoxi (C_{1-5}); cicloalquil (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}); fluoroalquilo (C_{1-3}); fluoroalcoxi (C_{1-3}); hidroxialquilo (C_{1-3}); alcoxi (C_{1-3})-alcoxi (C_{2-3}); alcoxi (C_{1-3})-alquilo (C_{1-3}); cicloalquilo (C_{3-6}) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente
- 10 hidrógeno, alquilo (C_{1-4}) o cicloalquilo (C_{3-6}), o R^{10a} y R^{10b} en el que R^{10a} y R^{10b} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}) o cicloalquilo (C_{3-6}), o R^{10a} y R^{10b} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros; [en particular dicho $-CO-R^{10}$ es metil-carbonilo, etil-carbonilo, propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, isobutil-carbonilo, *terc*-butil-carbonilo, (2,2-dimetil-propil)-carbonilo, hidroximetil-carbonilo, metoximetil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo, (2-fluorociclopropil)-carbonilo, (ciclohexil-metil)-carbonilo, (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo, (1-trifluorometil-ciclopropil)-carbonilo,
- 15 (tetrahidrofurano-3-il)-carbonilo, trifluorometil-carbonilo, (1,1-difluoroetil)-carbonilo, carbamoilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butil-carbamoilo, *terc*-butil-carbamoilo, ciclohexil-carbamoilo, dimetilcarbamoilo, (pirrolidin-1-il)-carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, (2,2-dimetil-propoxi)-carbonilo, (2-fluoro-etoxi)-carbonilo, (2-metoxi-etoxi)-carbonilo]
- 20 • fluoroalquilo (C_{2-4}) [en particular 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo];
- cicloalquilo (C_{3-6}) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo [en particular ciclobutilo, oxetan-3-ilo, ciclopentilo, tetrahidrofurano-3-ilo];
- cicloalquil (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}), en el que el grupo cicloalquilo (C_{3-6}) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo [en particular dicho cicloalquil (C_{3-6})-(C₁₋₃)alquilo es ciclopropil-metilo, ciclobutilmetilo, ciclohexil-metilo,
- 25 1-ciclopropil-etilo];

$(R^1)_n$ está ausente;

L^1 representa un grupo enlazador de dos miembros seleccionado entre $-NH-CH_2^*$, $-O-CH_2^*$, y $-CH_2CH_2-$ (de forma notable L^1 representa $-NH-CH_2^*$); en el que los asteriscos indican el enlace con que el grupo L^1 está unido al grupo carbonilo;

30 L^2 representa a grupo enlazador seleccionado entre $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, y $-CH_2-CH_2-$ (de forma notable $-CH_2-$); Ar^1 representa

- fenilo que está monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); fluoroalquilo (C_{1-3}); fluoroalcoxi (C_{1-3}); halógeno; y ciano (especialmente monosustituido o disustituido con metilo; metoxi; trifluorometilo, trifluorometoxi; o halógeno; preferentemente trifluorometilo o halógeno); [en particular dicho Ar^1 representa 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo; especialmente 2-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo]; o
- 35 • heteroarilo de 6 miembros (en particular piridinilo); que está monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); fluoroalquilo (C_{1-3}); fluoroalcoxi (C_{1-3}); halógeno; y ciano (especialmente monosustituido con metilo, trifluorometilo o halógeno); [en particular dicho Ar^1 representa 3-cloropiridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-5-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3-bromopiridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-2-ilo; especialmente 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo]; y
- 45

50 R^4 representa

- alquilo (C_{2-5}) que está monosustituido con alcoxi (C_{1-4}), ciano, o hidroxil; o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alcoxi (C_{1-3}) o hidroxil (especialmente monosustituido con hidroxil; o disustituido, en el que los sustituyentes son independientemente metoxil o hidroxil); [en particular dicho alquilo (C_{2-5}) es 2-metoxi-etilo, 2-hidroxil-etilo, 2-hidroxil-propilo, 2-hidroxil-2-metil-propilo, 3-hidroxil-3-metil-butilo, 2-hidroxil-3-metoxi-propilo];
- 55 • $-alquilen (C_{2-4})-NR^6R^7$, en el que R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno; alquilo (C_{1-4}); fluoroalquilo (C_{2-3}); cicloalquilo (C_{3-6}); o cicloalquil (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}); [en particular dicho $-alquilen (C_{2-4})-NR^6R^7$ es 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-(*terc*-butilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo];
- 60

- cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente monosustituido con hidroxilo; [en particular ciclopropilo, o 4-hidroxio-ciclohexilo];
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con hidroxilo; [en particular ciclopropil-metilo, (1-hidroxio-ciclopentil)-metilo]; o
- heterociclilo (C₄₋₇) o heterocicilil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃), en el que en los grupos anteriores el heterociclilo (C₄₋₇) contiene, de forma independiente uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados de forma independiente entre nitrógeno y oxígeno; en el que en los grupos anteriores, dicho heterociclilo (C₄₋₇) está, de forma independiente no sustituido, o monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de forma independiente entre:

> un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo (formando por tanto junto con el nitrógeno un grupo amida, o, en el caso de un oxígeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de un segundo nitrógeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o

> alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre;

o

> dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono del anillo;

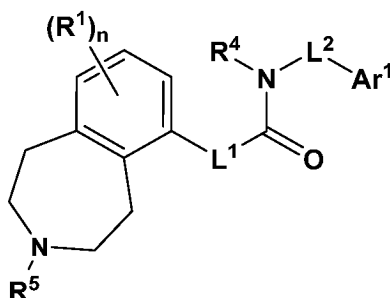
[en particular dicho heterociclilo (C₄₋₇) es pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, tetrahidro-piran-4-ilo, ; y dicho heterocicilil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃) es 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-etilo, 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo];

en el que las características desveladas en las realizaciones 2) a 22) se pretende que se apliquen de manera análoga haciendo los cambios necesarios también a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la realización 23); en el que especialmente las siguientes realizaciones son por tanto posibles y se pretenden y se desvelan de esta manera de forma específica en forma individualizada:

23, 23+3, 23+6+3, 23+6, 23+7+3, 23+7, 23+11+3, 23+11+6+3, 23+11+6, 23+11+7+3, 23+11+7, 23+11, 23+14+3, 23+14+6+3, 23+14+6, 23+14+7+3, 23+14+7, 23+14+11+3, 23+14+11+6+3, 23+14+11+6, 23+14+11+7+3, 23+14+11+7, 23+14+11, 23+14, 23+19+3, 23+19+6+3, 23+19+6, 23+19+7+3, 23+19+7, 23+19+11+3, 23+19+11+6+3, 23+19+11+6, 23+19+11+7+3, 23+19+11+7, 23+19+14+3, 23+19+14+6+3, 23+19+14+6, 23+19+14+7+3, 23+19+14+7, 23+19+14+11+3, 23+19+14+11+6+3, 23+19+14+11+6, 23+19+14+11+7+3, 23+19+14+11+7, 23+19+14+11, 23+19+14, 23+19+17, 23+19, 23+21+3, 23+21+6+3, 23+21+6, 23+21+7+3, 23+21+7, 23+21+11+3, 23+21+11+6+3, 23+21+11+6, 23+21+11+7+3, 23+21+11+7, 23+21+11, 23+21+14+3, 23+21+14+6+3, 23+21+14+6, 23+21+14+7+3, 23+21+14+7, 23+21+14+11+3, 23+21+14+11+6+3, 23+21+14+11+6, 23+21+14+11+7+3, 23+21+14+11+7, 23+21+14+11, 23+21+14, 23+21+17, 23+21.

En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento "+" indica las limitaciones que se han reseñado anteriormente.

24) Un tercer aspecto de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que son también los compuestos de la fórmula (III)



Fórmula (III)

en la que

R⁵ representa

- alquilo (C₁₋₆) [en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo];
- alquilo (C₁₋₄) monosustituido con alcoxi (C₁₋₃) [en particular 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo];
- -CO-R¹⁰ en la que R¹⁰ representa alquilo (C₁₋₅); alcoxi (C₁₋₅); cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); hidroxialquilo (C₁₋₃); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₃); alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃); cicloalquilo

(C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor; o -NR^{10a}R^{10b} en el que R^{10a} y R^{10b} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o R^{10a} y R^{10b} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros; [en particular dicho -CO-R¹⁰ es metil-carbonilo, etil-carbonilo, propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, isobutil-carbonilo, *terc*-butil-carbonilo, (2,2-dimetil-propil)-carbonilo, hidroximetil-carbonilo, metoximetil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo, (2-fluorociclopropil)-carbonilo, (ciclohexil-metil)-carbonilo, (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo, (1-trifluorometil-ciclopropil)-carbonilo, (tetrahidrofurano-3-il)-carbonilo, trifluorometil-carbonilo, (1,1-difluoroetil)-carbonilo, carbamoilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butil-carbamoilo, *terc*-butil-carbamoilo, ciclohexil-carbamoilo, dimetilcarbamoilo, (pirrolidin-1-il)-carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, (2,2-dimetil-propoxi)-carbonilo, (2-fluoro-etoxi)-carbonilo, (2-metoxi-etoxi)-carbonilo]

- fluoroalquilo (C₂₋₄) [en particular 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo];
- cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo [en particular ciclobutilo, oxetan-3-ilo, ciclopentilo, tetrahidrofurano-3-ilo];
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que el grupo cicloalquilo (C₃₋₆) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo [en particular dicho cicloalquil (C₃₋₆)-(C₁₋₃)alquilo es ciclopropil-metilo, ciclobutilmetilo, ciclohexil-metilo, 1-ciclopropil-etilo];

(R¹)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir n representa el número entero 0, 1, o 2) seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo), alcoxi (C₁₋₄) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C₁₋₃) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;

L¹ representa un grupo enlazador de dos miembros seleccionado entre -NH-CH₂-*, -O-CH₂-*, -CH₂-CH₂-; y -CH=CH-; en el que los asteriscos indican el enlace con que el grupo L¹ está unido al grupo carbonilo;

L² representa -alquileo (C₁₋₃) (especialmente un grupo enlazador seleccionado entre -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, preferentemente -CH₂-);

Ar¹ representa fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente piridinilo); en el que dicho fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente no sustituido, monosustituido, disustituido o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo); alcoxi (C₁₋₄) (especialmente metoxi); fluoroalquilo (C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo); fluoroalcoxi (C₁₋₃) (especialmente trifluorometoxi); halógeno; o ciano; y

R⁴ representa

- alquilo (C₂₋₅) que está monosustituido con alcoxi (C₁₋₄), ciano, o hidroxilo; o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alcoxi (C₁₋₃) o hidroxilo (especialmente monosustituido con hidroxilo; o disustituido, en el que los sustituyentes son independientemente metoxi o hidroxilo); [en particular dicho alquilo (C₂₋₅) es 2-metoxi-etilo, 2-hidroxio-etilo, 2-hidroxio-propilo, 2-hidroxio-2-metil-propilo, 3-hidroxio-3-metil-butilo, 2-hidroxio-3-metoxio-propilo];
- -alquilen (C₂₋₄)-NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno; alquilo (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₂₋₃); cicloalquilo (C₃₋₆); o cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃); [en particular dicho -alquilen (C₂₋₄)-NR⁶R⁷ es 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-(*terc*-butilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo];
- cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente monosustituido con hidroxilo; [en particular ciclopropilo, o 4-hidroxio-ciclohexilo];
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con hidroxilo; [en particular ciclopropilmetilo, (1-hidroxio-ciclopentil)-metilo]; o
- heterocicli (C₄₋₇) o heterocicli (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃), en el que en los grupos anteriores el heterocicli (C₄₋₇) contiene, de forma independiente uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados de forma independiente entre nitrógeno y oxígeno; en el que en los grupos anteriores, dicho heterocicli (C₄₋₇) está, de forma independiente no sustituido, o monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de forma independiente entre:

> un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo (formando por tanto junto con el nitrógeno un grupo amida, o, en el caso de un oxígeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de un segundo nitrógeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o

> alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; o

> dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono del anillo;

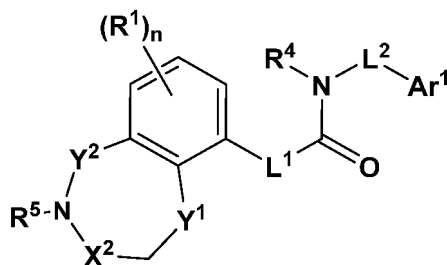
[en particular dicho heterociclilo (C₄₋₇) es pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, tetrahidro-piran-4-ilo, ; y dicho heterocicliil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃) es 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-etilo, 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo];

en el que las características desveladas en las realizaciones 2) a 21) se pretende que se apliquen de manera análoga haciendo los cambios necesarios también a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la realización 24); en el que especialmente las siguientes realizaciones son por tanto posibles y se pretenden y se desvelan de esta manera de forma específica en forma individualizada:

24+7, 24+8+7, 24+8, 24+10+7, 24+10+8+7, 24+10+8, 24+10, 24+13+7, 24+13+8+7, 24+13+8, 24+13+10+7, 24+13+10+8+7, 24+13+10+8, 24+13+10, 24+13, 24+17+7, 24+17+8+7, 24+17+8, 24+17+10+7, 24+17+10+8+7, 24+17+10+8, 24+17+10, 24+17+13+7, 24+17+13+8+7, 24+17+13+8, 24+17+13+10+7, 24+17+13+10+8+7, 24+17+13+10+8, 24+17+13+10, 24+17+13, 24+17, 24+19+7, 24+19+8+7, 24+19+8, 24+19+10+7, 24+19+10+8+7, 24+19+10+8, 24+19+10, 24+19+13+7, 24+19+13+8+7, 24+19+13+8, 24+19+13+10+7, 24+19+13+10+8+7, 24+19+13+10+8, 24+19+13+10, 24+19+13, 24+19+17+7, 24+19+17+8+7, 24+19+17+8, 24+19+17+10+7, 24+19+17+10+8+7, 24+19+17+10+8, 24+19+17+10, 24+19+17+13+7, 24+19+17+13+8+7, 24+19+17+13+8, 24+19+17+13+10+7, 24+19+17+13+10+8+7, 24+19+17+13+10+8, 24+19+17+13+10, 24+19+17+13, 24+19+17, 24+19, 24+21+7, 24+21+8+7, 24+21+8, 24+21+10+7, 24+21+10+8+7, 24+21+10+8, 24+21+10, 24+21+13+7, 24+21+13+8+7, 24+21+13+8, 24+21+13+10+7, 24+21+13+10+8+7, 24+21+13+10+8, 24+21+13+10, 24+21+13, 24+21+17+7, 24+21+17+8+7, 24+21+17+8, 24+21+17+10+7, 24+21+17+10+8+7, 24+21+17+10+8, 24+21+17+10, 24+21+17+13+7, 24+21+17+13+8+7, 24+21+17+13+8, 24+21+17+13+10+7, 24+21+17+13+10+8+7, 24+21+17+13+10+8, 24+21+17+13+10, 24+21+17+13, 24+21+17, 24+21, 24.

En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento "+" indica las limitaciones que se han reseñado anteriormente.

25) Un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) que son también compuestos de la fórmula (IV),



Fórmula (IV)

en la que

- Y¹ representa O, CH₂, NH, o NR^{Y1} en el que R^{Y1} representa alquilo (C₁₋₃); Y² representa CH₂; y X² representa CH₂; o
- Y¹ representa O, CH₂, o NH; Y² representa CH₂; y X² representa CO; o
- Y¹ representa O, CH₂, NH, o NR^{Y1} en el que R^{Y1} representa alquilo (C₁₋₃); Y² representa CO; y X² representa CH₂; o

R⁵ representa

- alquilo (C₁₋₆) [en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo];
- alquilo (C₁₋₄) monosustituido con alcoxi (C₁₋₅) [en particular 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo];
- -CO-R¹⁰ en la que R¹⁰ representa alquilo (C₁₋₅); alcoxi (C₁₋₅); cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); hidroxialquilo (C₁₋₃); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₃); alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃); cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor; o -NR^{10a}R^{10b} en el que R^{10a} y R^{10b} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o R^{10a} y R^{10b} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros; [en particular dicho -CO-R¹⁰ es metil-carbonilo, etil-carbonilo, propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, isobutil-carbonilo, *terc*-butil-carbonilo, (2,2-dimetil-propil)-carbonilo, hidroximetil-carbonilo,

metoximetil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo, (2-fluorociclopropil)-carbonilo, (ciclohexil-metil)-carbonilo, (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo, (1-trifluorometil-ciclopropil)-carbonilo, (tetrahydrofurano-3-il)-carbonilo, trifluorometil-carbonilo, (1,1-difluoroetil)-carbonilo, carbamoilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butil-carbamoilo, *terc*-butil-carbamoilo, ciclohexil-carbamoilo, dimetilcarbamoilo, (pirrolidin-1-il)-carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, (2,2-dimetil-propoxi)-carbonilo, (2-fluoro-etoxi)-carbonilo, (2-metoxi-etoxi)-carbonilo]

- fluoroalquilo (C₂₋₄) [en particular 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo];
- cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo [en particular ciclobutilo, oxetan-3-ilo, ciclopentilo, tetrahydrofurano-3-ilo];
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que el grupo cicloalquilo (C₃₋₆) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo [en particular dicho cicloalquil (C₃₋₆)-(C₁₋₃)alquilo es ciclopropil-metilo, ciclobutilmetilo, ciclohexil-metilo, 1-ciclopropil-etilo];

(R¹)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir n representa el número entero 0, 1, o 2) seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo), alcoxi (C₁₋₄) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C₁₋₃) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;

L¹ representa un grupo enlazador de dos miembros seleccionado entre -NH-CH₂-*, -O-CH₂-*, -CH₂-CH₂-; y -CH=CH-; en el que los asteriscos indican el enlace con que el grupo L¹ está unido al grupo carbonilo;

L² representa -alquilen (C₁₋₃) (especialmente un grupo enlazador seleccionado entre -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, preferentemente -CH₂-);

Ar¹ representa fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente piridinilo); en el que dicho fenilo o el heteroarilo de 5 o 6 miembros de forma independiente está no sustituido, monosustituido, disustituido o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo); alcoxi (C₁₋₄) (especialmente metoxi); fluoroalquilo (C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo); fluoroalcoxi (C₁₋₃) (especialmente trifluorometoxi); halógeno; o ciano; y R⁴ representa

- alquilo (C₂₋₅) que está monosustituido con alcoxi (C₁₋₄), ciano, o hidroxilo; o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alcoxi (C₁₋₃) o hidroxilo (especialmente monosustituido con hidroxilo; o disustituido, en el que los sustituyentes son independientemente metoxi o hidroxilo); [en particular dicho alquilo (C₂₋₅) es 2-metoxi-etilo, 2-hidroxio-etilo, 2-hidroxio-propilo, 2-hidroxio-2-metil-propilo, 3-hidroxio-3-metil-butilo, 2-hidroxio-3-metoxi-propilo];
- -alquilen (C₂₋₄)-NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno; alquilo (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₂₋₃); cicloalquilo (C₃₋₆); o cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃); [en particular dicho -alquilen (C₂₋₄)-NR⁶R⁷ es 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-(*terc*-butilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo];
- cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente monosustituido con hidroxilo; [en particular ciclopropilo, o 4-hidroxio-ciclohexilo];
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con hidroxilo; [en particular ciclopropilmetilo, (1-hidroxio-ciclopentil)-metilo]; o
- heterociclilo (C₄₋₇) o heterocicliil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃), en el que en los grupos anteriores el heterociclilo (C₄₋₇) contiene, de forma independiente uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados de forma independiente entre nitrógeno y oxígeno; en el que en los grupos anteriores dicho heterociclilo (C₄₋₇) de forma independiente, está no sustituido, o monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de forma independiente entre:

> un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo (formando por tanto junto con el nitrógeno un grupo amida, o, en el caso de un oxígeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de un segundo nitrógeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o

> alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre;

o

> dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono del anillo;

[en particular dicho heterociclilo (C₄₋₇) es pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, tetrahydro-piran-4-ilo, ; y dicho heterocicliil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃) es 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-etilo, 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo];

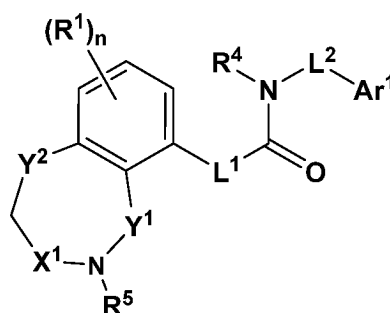
en el que las características desveladas en las realizaciones 2) a 21) se pretende que se apliquen de manera análoga haciendo los cambios necesarios también a los compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la realización 25); en el que especialmente las siguientes realizaciones son por tanto posibles y se pretenden y se desvelan de esta manera de forma específica en forma individualizada:

25+7, 25+8+7, 25+8, 25+10+7, 25+10+8+7, 25+10+8, 25+10, 25+13+7, 25+13+8+7, 25+13+8, 25+13+10+7,

25+13+10+8+7, 25+13+10+8, 25+13+10, 25+13, 25+17+7, 25+17+8+7, 25+17+8, 25+17+10+7, 25+17+10+8+7, 25+17+10+8, 25+17+10, 25+17+13+7, 25+17+13+8+7, 25+17+13+8, 25+17+13+10+7, 25+17+13+10+8+7, 25+17+13+10+8, 25+17+13+10, 25+17+13, 25+17, 25+19+7, 25+19+8+7, 25+19+8, 25+19+10+7, 25+19+10+8+7, 25+19+10+8, 25+19+10, 25+19+13+7, 25+19+13+8+7, 25+19+13+8, 25+19+13+10+7, 25+19+13+10+8+7, 25+19+13+10+8, 25+19+13+10, 25+19+13, 25+19+17+7, 25+19+17+8+7, 25+19+17+8, 25+19+17+10+7, 25+19+17+10+8+7, 25+19+17+10+8, 25+19+17+10, 25+19+17+13+7, 25+19+17+13+8+7, 25+19+17+13+10, 25+19+17+13+8, 25+19+17+13+10+7, 25+19+17+13+10+8, 25+19+17+13+10, 25+19+17, 25+19, 25+21+7, 25+21+8+7, 25+21+8, 25+21+10+7, 25+21+10+8+7, 25+21+10+8, 25+21+10, 25+21+13+7, 25+21+13+8+7, 25+21+13+8, 25+21+13+10+7, 25+21+13+10+8+7, 25+21+13+10+8, 25+21+13+10, 25+21+13, 25+21+17+7, 25+21+17+8+7, 25+21+17+8, 25+21+17+10+7, 25+21+17+10+8+7, 25+21+17+10+8, 25+21+17+10, 25+21+17+13+7, 25+21+17+13+8+7, 25+21+17+13+8, 25+21+17+13+10+7, 25+21+17+13+10+8+7, 25+21+17+13+10+8, 25+21+17+13+10, 25+21+17+13, 25+21+17, 25+21, 25.

En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento "+" indica las limitaciones que se han reseñado anteriormente.

26) Un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que son también compuestos de la fórmula (V)



Fórmula (V)

en la que

- Y^1 representa CH_2 ; Y^2 representa CH_2 , O, o NH; y X^1 representa CH_2 ; o
- Y^1 representa CO; Y^2 representa CH_2 , O, o NH; y X^1 representa CH_2 ; o
- Y^1 representa CH_2 ; Y^2 representa CH_2 ; y X^1 representa CO;

R^5 representa

- alquilo (C_{1-6}) [en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo];
- alquilo (C_{1-4}) monosustituido con alcoxi (C_{1-3}) [en particular 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo];
- $-CO-R^{10}$ en la que R^{10} representa alquilo (C_{1-5}); alcoxi (C_{1-5}); cicloalquil (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}); fluoroalquilo (C_{1-3}); fluoroalcoxi (C_{1-3}); hidroxialquilo (C_{1-3}); alcoxi (C_{1-3})-alcoxi (C_{2-3}); alcoxi (C_{1-3})-alquilo (C_{1-3}); cicloalquilo (C_{3-6}) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor; o $-NR^{10a}R^{10b}$ en el que R^{10a} y R^{10b} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}) o R^{10a} y R^{10b} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros; [en particular dicho $-CO-R^{10}$ es metil-carbonilo, etil-carbonilo, propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, isobutil-carbonilo, *terc*-butil-carbonilo, (2,2-dimetil-propil)-carbonilo, hidroximetil-carbonilo, metoximetil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo, (2-fluorociclopropil)-carbonilo, (ciclohexil-metil)-carbonilo, (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo, (1-trifluorometil-ciclopropil)-carbonilo, (tetrahydrofurano-3-il)-carbonilo, trifluorometil-carbonilo, (1,1-difluoroetil)-carbonilo, carbamoilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butil-carbamoilo, *terc*-butil-carbamoilo, ciclohexil-carbamoilo, dimetilcarbamoilo, (pirrolidin-1-il)-carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, (2,2-dimetil-propoxi)-carbonilo, (2-fluoro-etoxi)-carbonilo, (2-metoxi-etoxi)-carbonilo]
- fluoroalquilo (C_{2-4}) [en particular 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo];
- cicloalquilo (C_{3-6}) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo [en particular ciclobutilo, oxetan-3-ilo, ciclopentilo, tetrahydrofurano-3-ilo];
- cicloalquil (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}), en el que el grupo cicloalquilo (C_{3-6}) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo [en particular dicho cicloalquil (C_{3-6})-(C_{1-3})alquilo es ciclopropil-metilo, ciclobutilmetilo, ciclohexil-metilo, 1-ciclopropil-etilo];

$(R^1)_n$ representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir n representa el número entero 0, 1, o 2) seleccionado independientemente entre alquilo (C_{1-4}) (especialmente metilo), alcoxi (C_{1-4}) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C_{1-3}) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;

L^1 representa un grupo enlazador de dos miembros seleccionado entre $-NH-CH_2-$; $-O-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-$; y -

CH=CH-; en el que los asteriscos indican el enlace con que el grupo **L**¹ está unido al grupo carbonilo;
L² representa -alquileo (C₁₋₃) (especialmente un grupo enlazador seleccionado entre -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, preferentemente -CH₂-);

Ar¹ representa fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente piridinilo); en el que dicho fenilo o el heteroarilo de 5 o 6 miembros de forma independiente está no sustituido, monosustituido, disustituido o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo); alcoxi (C₁₋₄) (especialmente metoxi); fluoroalquilo (C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo); fluoroalcoxi (C₁₋₃) (especialmente trifluorometoxi); halógeno; o ciano; y **R**⁴ representa

- alquilo (C₂₋₅) que está monosustituido con alcoxi (C₁₋₄), ciano, o hidroxilo; o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alcoxi (C₁₋₃) o hidroxilo (especialmente monosustituido con hidroxilo; o disustituido, en el que los sustituyentes son independientemente metoxi o hidroxilo); [en particular dicho alquilo (C₂₋₅) es 2-metoxi-etilo, 2-hidroxio-etilo, 2-hidroxio-propilo, 2-hidroxio-2-metil-propilo, 3-hidroxio-3-metil-butilo, 2-hidroxio-3-metoxi-propilo];
- -alquilen (C₂₋₄)-**NR**⁶**R**⁷, en el que **R**⁶ y **R**⁷ representan independientemente hidrógeno; alquilo (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₂₋₃); cicloalquilo (C₃₋₆); o cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃); [en particular dicho -alquilen (C₂₋₄)-**NR**⁶**R**⁷ es 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-(*tert*-butilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo];
- cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente monosustituido con hidroxilo; [en particular ciclopropilo, o 4-hidroxio-ciclohexilo];
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con hidroxilo; [en particular ciclopropilmetilo, (1-hidroxio-ciclopentil)-metilo]; o
- heterociclilo (C₄₋₇) o heterocicliil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃), en el que en los grupos anteriores el heterociclilo (C₄₋₇) contiene, de forma independiente uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados de forma independiente entre nitrógeno y oxígeno; en el que en los grupos anteriores, dicho heterociclilo (C₄₋₇) está, de forma independiente no sustituido, o monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de forma independiente entre:

> un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo (formando por tanto junto con el nitrógeno un grupo amida, o, en el caso de un oxígeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de un segundo nitrógeno del anillo es adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o

> alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre;

o

> dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono del anillo;

[en particular dicho heterociclilo (C₄₋₇) es pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, tetrahidro-piran-4-ilo, ; y dicho heterocicliil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃) es 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-etilo, 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo];

en el que las características desveladas en las realizaciones 2) a 21) se pretende que se apliquen de manera análoga haciendo los cambios necesarios también a los compuestos de fórmula (V) de acuerdo con la realización 26); en el que especialmente las siguientes realizaciones son por tanto posibles y se pretenden y se desvelan de esta manera de forma específica en forma individualizada:

26+7, 26+8+7, 26+8, 26+10+7, 26+10+8+7, 26+10+8, 26+10, 26+13+7, 26+13+8+7, 26+13+8, 26+13+10+7, 26+13+10+8+7, 26+13+10+8, 26+13+10, 26+13, 26+17+7, 26+17+8+7, 26+17+8, 26+17+10+7, 26+17+10+8+7, 26+17+10+8, 26+17+10, 26+17+13+7, 26+17+13+8+7, 26+17+13+8, 26+17+13+10+7, 26+17+13+10+8+7, 26+17+13+10+8, 26+17+13+10, 26+17+13, 26+17, 26+19+7, 26+19+8+7, 26+19+8, 26+19+10+7, 26+19+10+8+7, 26+19+10+8, 26+19+10, 26+19+13+7, 26+19+13+8+7, 26+19+13+8, 26+19+13+10+7, 26+19+13+10+8+7, 26+19+13+10+8, 26+19+13+10, 26+19+13, 26+19+17+7, 26+19+17+8+7, 26+19+17+8, 26+19+17+10+7, 26+19+17+10+8+7, 26+19+17+10+8, 26+19+17+10, 26+19+17+13+7, 26+19+17+13+8+7, 26+19+17+13+8, 26+19+17+13+10+7, 26+19+17+13+10+8+7, 26+19+17+13+10+8, 26+19+17+13+10, 26+19+17+13, 26+19+17, 26+19, 26+21+7, 26+21+8+7, 26+21+8, 26+21+10+7, 26+21+10+8+7, 26+21+10+8, 26+21+10, 26+21+13+7, 26+21+13+8+7, 26+21+13+8, 26+21+13+10+7, 26+21+13+10+8+7, 26+21+13+10+8, 26+21+13+10+8, 26+21+13+10, 26+21+13, 26+21+17+7, 26+21+17+8+7, 26+21+17+8, 26+21+17+10+7, 26+21+17+10+8+7, 26+21+17+10+8, 26+21+17+10, 26+21+17+13+7, 26+21+17+13+8+7, 26+21+17+13+8, 26+21+17+13+10+7, 26+21+17+13+10+8+7, 26+21+17+13+10+8, 26+21+17+13+10, 26+21+17, 26+21, 26.

En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento "+" indica las limitaciones que se han reseñado anteriormente.

27) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1) que se seleccionan entre los siguientes compuestos:

- N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 5 *N*-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
 10 *N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-propil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-propil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 15 *N*-(3-Bromo-bencil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(4-metoxipiridin-2-ilmetil)-acetamida;
 20 *N*-[2-(Ciclopropil-metil-amino)-etil]-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
N-(2,4-Difluoro-bencil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-pirrolidin-1-iletel)-acetamida;
 25 *N*-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-*N*-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(4-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 30 *N*-(2-Cloro-bencil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-pirrolidin-1-iletel)-acetamida;
 2-(4-Isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
N-(2-Dimetilamino-etil)-*N*-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
 35 *N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(3-trifluorometil-bencil)-acetamida;
N-(2,6-Difluoro-bencil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
 40 2-(4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 45 2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(3-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-6-iloxi)-*N*-(2-dimetilaminoetil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[3-(2-metoxi-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*f*]azepin-6-iloxi]-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 50 2-(3-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-6-iloxi)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-6-ilamino]-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(3-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 55 2-(2-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*c*]azepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
N-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2,3-dicloro-bencil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
 60 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2,6-dicloro-bencil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
N-(2-Cloro-bencil)-2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
 65 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilaminoetil)-*N*-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;

2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-N-(2-isopropilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
terc-butil éster del ácido {2-[[2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico;
 5 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-N-(2-metilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
terc-butil éster del ácido {2-[[2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-metil-carbámico;
 10 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 N-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida; y
 15 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida.

28) Además de los compuestos relacionados en la realización 27), los compuestos adicionales de acuerdo con la realización 1) se seleccionan entre los siguientes compuestos:

20 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 N-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 25 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-isopropilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(1,4-Dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 30 2-(1,4-Dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 35 *terc*-butil éster del ácido {2-[[2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico;
 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-iletel)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 40 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-isopropilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 45 2-(4-Etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-isopropilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 50 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;
 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 55 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-isopropilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 N-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-iletel)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 60 2-(4-Ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-iletel)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 N-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(4-Ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-dimetilaminoetil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-isopropilaminoetil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 5 *terc*-butil éster del ácido {2-[[2-(4-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometilbencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico;
N-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 10 2-(4-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 15 2-(4-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-pirrolidin-1-il-etil)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;
 20 *N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-tiazol-5-ilmetil)-acetamida;
N-(5-Cloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
terc-butil éster del ácido (2-[(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-[2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-amino]-etil)-metil-carbámico;
 25 2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-pirrolidin-1-il-etil)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
N-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 30 2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
N-(2-Cloro-bencil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
 35 2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2,3-diclorobencil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
 40 2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
N-(2-*terc*-Butilamino-etil)-*N*-(2-cloro-bencil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-acetamida;
 45 *N*-(2-*terc*-Butilamino-etil)-*N*-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-acetamida;
N-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida; y
 50 *N*-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 28) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (tal como especialmente oral) o administración parenteral (incluyendo aplicación o inhalación tópica).

55 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar a cualquier persona experta en la materia (véase por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) poniendo los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores sólidos o líquidos no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles adecuados y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

La presente invención también se refiere a compuestos de la fórmula (I) para uso en un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las

realizaciones 1) a 28).

En una realización preferida de la invención, la cantidad administrada está comprendida entre 1 mg y 1000 mg por día, particularmente entre 5 mg y 500 mg por día, más particularmente entre 25 mg y 400 mg por día, especialmente entre 50 mg y 200 mg por día.

- 5 En cualquier caso, la palabra "entre" se usa para describir un intervalo numérico, debe indicarse que los puntos finales del intervalo indicado se incluyen explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si se describe un intervalo de temperatura entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si una variable se define como que es un entero entre 1 y 4,, esto significa que la variable es el entero 1,2, 3, o 4.

- 10 Salvo que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la aplicación actual a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X a X más 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X a X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la aplicación actual a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C.

- 15 Para evitar dudas, si los compuestos se describen como útiles para la prevención o el tratamiento de determinadas enfermedades, dichos compuestos son igualmente adecuados para el uso en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 28) son útiles para la prevención o el tratamiento de los trastornos relacionados con el receptor de CXCR7 o sus ligando que son especialmente para trastornos relacionados con una disfunción del receptor de CXCR7, o u una disfunción de la señalización de los ligando a través de CXCR7, o una disfunción de la señalización de los ligandos de CXCR7 (CXCL12 y CXCL11) a través de sus otros receptores (CXCR4 y CXCR3).

Las enfermedades o trastornos relacionados con el receptor CXCR7 o sus ligandos se seleccionan especialmente entre el grupo que consiste en

- 25 • cáncer (de forma notable carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, glioma maligno, glioblastoma multiforme, metástasis cerebral, mielomas múltiples, carcinoma renal de células claras, cáncer de próstata, adenocarcinoma de páncreas, melanoma, melanoma metastásico, carcinoma hepatocelular, tumores de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, tumores cerebrales, sarcoma de Ewing, linfoma, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, leucemia de linfocitos T en adultos, enfermedad linfoproliferativa, y sarcoma de Kaposi; especialmente glioma maligno, glioblastoma multiforme, metástasis cerebral, adenocarcinoma de páncreas, linfoma, linfoma de Burkitt, y linfoma de Hodgkin);
- 30 • enfermedades inflamatorias (de forma notable, rinosinusitis crónica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, miocarditis, y sarcoidosis; especialmente rinosinusitis crónica, asma, y aterosclerosis);
- 35 • trastornos autoinmunitarios (de forma notable, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, cistitis intersticial, enfermedad celíaca, encefalomiелitis autoinmunitaria, enfermedades desmielinantes, artrosis, y diabetes de tipo I; especialmente esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, y encefalomiелitis autoinmunitaria);
- 40 • rechazo al trasplante (de forma notable, rechazo al aloinjerto renal, rechazo al aloinjerto cardíaco, y enfermedades de hospedador frente a injerto que se producen por el trasplante de hemocitoblastos); y
- fibrosis (de forma notable fibrosis hepática, cirrosis hepática, y fibrosis pulmonar idiopática).

De forma notable, dichas enfermedades o trastornos relacionados con el receptor de CXCR7 o sus ligandos son cánceres y trastornos autoinmunitarios.

- 45 Además, las enfermedades o trastornos relacionados con el receptor de CXCR7 o sus ligandos son enfermedades que implican metástasis mediada por CXCR7 y/o CXCL12 y/o CXCL11, quimiotaxia, adhesión celular, migración transendotelial, proliferación y/o supervivencia celular.

- Además, las enfermedades o trastornos concretos adicionales relacionados con el receptor de CXCR7 o sus ligandos retinopatía diabética proliferativa; encefalitis del virus del Nilo occidental; enfermedades vasculares pulmonares, insuficiencia renal aguda, isquemia incluyendo isquemia cerebral, síndrome coronario agudo, lesión en el sistema nervioso central, hipertensión, hipertensión pulmonar, Síndrome urémico hemolítico asociado a la toxina Shiga, preeclampsia, lesión vascular, VIH/SIDA, angiogénesis, y disfunciones cerebrales y neuronales (tal como componentes inflamatorios de la enfermedad de Alzheimer), trastornos relacionados con estrés (tales como ansiedad, depresión, y trastorno de estrés postraumático), y enfermedades que implican receptores opioideos. En una realización secundaria, dicha enfermedad o trastorno concreto adicional relacionado con el receptor de CXCR7 o sus ligandos es especialmente hipertensión pulmonar.

- 55 El término "cáncer" se refiere a todos los tipos de cánceres tales como carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, glioma maligno, glioblastoma multiforme, metástasis cerebral, mielomas múltiples, carcinoma renal de células claras, cáncer de próstata, adenocarcinoma de páncreas, melanoma, melanoma metastásico, rhabdomyosarcoma, carcinoma

hepatocelular, tumores de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, tumores orales, cáncer colorrectal, cáncer de vesícula biliar, tumores cerebrales, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer de vejiga, meningiomas, linfoma, tumores inducidos por virus, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, leucemia de linfocitos T en adultos, enfermedad linfoproliferativa, sarcoma de Kaposi, linfoma MALT, carcinoma tiroideo papilar, cáncer cervical, y osteosarcoma, coriocarcinoma, linfoma de linfocitos B intraocular primario, y enfermedades que implican metástasis mediada por CXCR7 y/o CXCL12 y/o CXCL11. Además, el cáncer comprende además mesotelomas, cáncer de ovarios, cáncer de cuello de útero, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer hepatobiliar, cáncer de intestino grueso, cáncer de recto, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de pene, cáncer de uretra, cáncer testicular, cáncer de cuello de útero, cáncer de vagina, cáncer de útero, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer de glándulas suprarrenales, cáncer endocrino de páncreas, cáncer carcinoide, cáncer de huesos, cáncer de piel, retinoblastomas, linfoma no de Hodgkin, enfermedad de Castleman multicéntrica o cáncer asociado a SIDA, linfoma de efusión primaria, y tumores neuroectodérmicos. Preferentemente el término "cáncer" se refiere a carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, glioma maligno, glioblastoma multiforme, metástasis cerebral, mielomas múltiples, carcinoma renal de células claras, cáncer de próstata, adenocarcinoma de páncreas, melanoma, melanoma metastásico, carcinoma hepatocelular, tumores de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, tumores cerebrales, sarcoma de Ewing, linfoma, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, leucemia de linfocitos T en adultos, enfermedad linfoproliferativa, y sarcoma de Kaposi; especialmente glioma maligno, glioblastoma multiforme, metástasis cerebral, adenocarcinoma de páncreas, linfoma, linfoma de Burkitt, y linfoma de Hodgkin.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28) son en particular útiles como agentes terapéuticos para la prevención o el tratamiento de un cáncer. Se pueden usar como agentes terapéuticos individuales o combinados con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o radioterapia y/o terapia dirigida. En una realización secundaria, cuando se usa un compuesto de fórmula (I) para la prevención o el tratamiento de un cáncer en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o radioterapia, dicho cáncer es especialmente un glioma maligno, en particular un glioblastoma multiforme. Dicho tratamiento combinado puede efectuarse simultáneamente, por separado, o durante un periodo de tiempo.

La invención, por tanto, se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un material transportador farmacéuticamente aceptable, y:

- un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28);
- y uno o más agentes quimioterapéuticos citotóxicos.

La invención, por tanto, se refiere además a un kit que comprende

- una composición farmacéutica, comprendiendo dicha composición un material transportador farmacéuticamente aceptable, y:
 - > un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28);
- e instrucciones de como usar dicha composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de un cáncer (especialmente de un glioma maligno, en particular, de un glioblastoma multiforme), combinado con quimioterapia y/o radioterapia y/o terapia dirigida.

Los términos "radioterapia" o "terapia de radiación" u "oncología de radiación", se refieren al uso médico de radiación ionizante en la prevención (terapia adyuvante) y/o el tratamiento del cáncer; incluyendo radioterapia externa e interna.

La expresión "terapia dirigida" se refiere a la prevención (terapia adyuvante) y/o el tratamiento del cáncer con uno o más agentes antineoplásicos tales como moléculas pequeñas o anticuerpos que atacan tipos específicos de células cancerosas con menos daño a las células normales. Algunas terapias dirigidas bloquean la acción de determinadas enzimas, proteínas, u otras moléculas implicadas en el crecimiento y la diseminación de células cancerosas. Otros tipos de terapias dirigidas ayudan al sistema inmunitaria a destruir células cancerosas (inmunoterapias); o a administrar sustancias tóxicas directamente en células cancerosas y destruirlas.

El término "quimioterapia" se refiere al tratamiento del cáncer con uno o más agentes antineoplásicos citotóxicos ("agentes quimioterapéuticos citotóxicos"). se usa a menudo la quimioterapia junto con otros tratamientos contra el cáncer, tales como radioterapia o cirugía. El término se refiere especialmente a agentes quimioterapéuticos convencionales que actúan destruyendo células que se dividen rápidamente, una de las propiedades principales de la mayoría de células cancerosas. La quimioterapia puede usar un fármaco en un momento (quimioterapia de agente único) o varios fármacos de una vez (quimioterapia combinada o poli-quimioterapia). La quimioterapia que utiliza fármacos que convierte la actividad citotóxica solo tras la exposición ligera se denomina fotoquimioterapia o terapia fotodinámica.

La expresión "agente quimioterapéutico citotóxico" o "agente quimioterapéutico" como se usa en el presente documento se refiere a un agente antineoplásico activo que induce la apoptosis o la muerte celular necrótica. Cuando se usa en combinación con los compuestos de fórmula (I), La expresión se refiere especialmente a agentes quimioterapéuticos citotóxicos convencionales tales como:

- a) agentes alquilantes (por ejemplo mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, estreptozocina, carmustina, lomustina, melfalán, busulfán, dacarbazina, temozolomida, tiotepa o altretamina);
- b) fármacos de platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino u oxaliplatino);
- 5 c) fármacos antimetabolitos (por ejemplo 5-fluorouracilo, capecitabina, 6-mercaptopurina, metotrexato, gemcitabina, citarabina, fludarabina o pemetrexed);
- d) antibióticos antitumorales (por ejemplo daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, actinomicina-D, bleomicina, mitomicina-C o mitoxantrona);
- e) inhibidores mitóticos (por ejemplo paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina o estramustina); o
- 10 f) inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo etopósido, tenipósido, topotecano, irinotecano, diflomotecano o elomotecano).

Cuando se usa en combinación con los compuestos de fórmula (I), los agentes quimioterapéuticos citotóxicos preferidos son los agentes alquilantes anteriormente mencionados (de forma notable mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, estreptozocina, carmustina, lomustina, melfalán, busulfán, dacarbazina, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC) y profármacos del mismo tales como especialmente temozolomida, tiotepa, altretamina; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos; en particular temozolomida); y los inhibidores mitóticos (de forma notable paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, estramustina; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos; en particular paclitaxel). Los agentes quimioterapéuticos citotóxicos más preferidos que se van a usar en combinación con los compuestos de fórmula (I) son aquellos usados rutinariamente en el tratamiento del glioblastoma multiforme, en particular temozolomida. Se prefiere igualmente la radioterapia.

15

20

Puede administrarse la quimioterapia con un fin curativo puede ser el objetivo prolongar la vida o paliar los síntomas.

- a) la quimioterapia de modalidad combinada es el uso de fármacos con otros tratamientos de cáncer, tales como radioterapia o cirugía.
- 25 b) La quimioterapia de inducción es la primera línea de tratamiento del cáncer con un fármaco quimioterapéutico. Este tipo de quimioterapia se usa con fines curativos.
- c) La quimioterapia de consolidación es la administrada tras la remisión a fin de prolongar el tiempo global exento de enfermedad y mejorar la supervivencia global. El fármaco que se administra es el mismo que el del fármaco que consiguió la remisión.
- 30 d) La quimioterapia de intensificación es idéntica a la quimioterapia de consolidación, pero se usa un fármaco diferente que el de la quimioterapia de inducción.
- e) La quimioterapia de combinación implica tratar un paciente con numerosos fármacos diferentes simultáneamente. Los fármacos difieren en su mecanismo y efectos secundarios. La mayor ventaja es minimizar las posibilidades de desarrollar resistencia a un agente cualquiera. Asimismo, los fármacos pueden a menudo usarse a dosis más bajas, reduciendo la toxicidad.
- 35 f) Se proporciona quimioterapia neoadyuvante antes de un tratamiento local tal como cirugía y se diseña para acortar el tumor primario. Se proporciona también en cánceres con un alto riesgo de enfermedad micrometastásica.
- g) Se proporciona quimioterapia adyuvante tras un tratamiento local (radioterapia o cirugía). Se puede usar cuando existe poca evidencia de cáncer presente, pero existe riesgo de recidiva. es también útil en la destrucción de cualesquiera células cancerosas que se han diseminado a otras partes del cuerpo. Estas micrometástasis pueden tratarse con quimioterapia adyuvante y pueden reducir las tasas de recaída producidas por estas células diseminadas.
- 40 h) La quimioterapia de mantenimiento es un tratamiento repetido de dosis baja para prolongar la remisión.
- i) La quimioterapia de rescate o quimioterapia paliativa se administra sin fines curativos, sino simplemente para disminuir la carga del tumor y aumentar la expectativa de vida. Para estos regímenes, se espera generalmente un mejor perfil de toxicidad.
- 45

Cuando se combina con los compuestos de fórmula (I), se prefieren las formas preventivas o curativas de la quimioterapia (o, de manera análoga haciendo los cambios necesarios: radioterapia) tales como los relacionados en a), b) c), d), e), y especialmente g) y/o h) anteriormente.

"Simultáneamente" o "simultáneo", cuando se refiere a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración referida consiste en la administración de dos o más principios activos mediante la misma ruta y a aproximadamente el mismo tiempo. Cuando se administra simultáneamente, Dichos dos o más principios activos pueden administrarse en una combinación de dosis fija, o equivalente (por ejemplo, utilizando dos o más composiciones farmacéuticas diferentes, en general se va a administrar por la misma ruta de administración a aproximadamente el mismo tiempo),

50

55

"Combinación de dosis fija", cuando se refiere a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración referida consiste en la administración de una única composición farmacéutica que comprende los dos o más principios activos.

"separadamente" o "separado", cuando se refiere a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración referida consiste en la administración de dos o más principios activos en aproximadamente el

60

5 mismo tiempo mediante al menos dos rutas diferentes. Se entiende que una administración separada conducirá a una fase de tratamiento donde durante un determinado periodo de tiempo (por ejemplo, al menos un día) el sujeto se expone a solo uno de los dos o más principios activos y/o tratamientos, y a una fase de tratamiento donde el sujeto está expuesto a los dos o más principios activos y/o tratamientos al mismo tiempo. La administración separada se refiere especialmente a situaciones en las que al menos uno de los principios activos y/o tratamientos se administra con una periodicidad sustancialmente diferente, desde una administración diaria (tal como una vez o dos veces al día) (por ejemplo, en el que un principio activo y/o tratamiento se administra una vez o dos veces al día, y el otro se administra una vez a la semana). Por ejemplo, cuando se usa combinado con radioterapia, los presentes moduladores de CXCR7 se usarían "por separado".

10 Por administración "durante un periodo de tiempo" se entiende en la presente solicitud la administración de dos o más principios activos / o de uno o más principios activos en combinación con tratamiento de radioterapia, en momentos diferentes. En una realización secundaria, el término se refiere a un procedimiento de administración de acuerdo con la administración completa de uno de los principios activos y/o del tratamiento de radioterapia, que se completa antes de la administración del otro/de los otros que empiezan. de esta manera es posible administrar uno de los principios activos/para usar la radioterapia, durante algunos meses antes de la administración del otro principio o principios activos. Administración "durante un periodo de tiempo" abarca situaciones en las que por principios activos no se administran con la misma periodicidad (por ejemplo, en el que un principio activo se administra una vez al día y otro se administra una vez a la semana).

15 La administración "durante un periodo de tiempo" abarca también situaciones en las que los moduladores CXCR7 de fórmula (I) se usarían en un tratamiento que comienza después de un tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico inicial (por ejemplo una quimioterapia de inducción), opcionalmente en combinación con un agente quimioterapéutico de inicio adicional o un tratamiento radioterapéutico (por ejemplo, en combinación con una quimioterapia de consolidación, una quimioterapia de intensificación, una quimioterapia adyuvante, o una quimioterapia de mantenimiento; o equivalentes radioterapéuticos de los mismos); en el que dicho tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico de inicio adicional sería simultáneamente, por separado, o durante un periodo de tiempo en el sentido de "no administrado con la misma periodicidad".

20 Los trastornos autoinmunitarios pueden definirse como comprendiendo la artritis reumatoide (AR); la esclerosis múltiple (EM); la encefalomiелitis autoinmunitaria; y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD, que comprende especialmente la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa). Además, las enfermedades autoinmunitarias comprenden además trastornos tales como el lupus eritematoso sistémico (LES); psoriasis; artritis sorriática; nefritis lúpica; cistitis intersticial; enfermedad celíaca; encefalomiелitis autoinmunitaria; enfermedades desmielinizantes; artrosis; síndrome antifósfolípido; tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; miastenia grave; diabetes tipo I; uveitis; epiescleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki; uveo-retinitis; uveitis posterior; uveitis asociada con enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; y enfermedades autoinmunitarias postinfecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa. En una realización secundaria, los trastornos autoinmunitarios incluyen artritis reumatoide (AR); la esclerosis múltiple (EM); y enfermedad del intestino inflamatorio (que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); así como lupus eritematoso sistémico (LES); nefritis lúpica; cistitis intersticial; enfermedad celíaca; encefalomiелitis autoinmunitaria; enfermedades desmielinizantes; artrosis; y diabetes de tipo I.

30 Las enfermedades inflamatorias pueden definirse comprendiendo especialmente rinitis crónica, así como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), aterosclerosis, miocarditis, enfermedad de sequedad de ojos, sarcoidosis, miopatías inflamatorias, y lesión pulmonar aguda.

35 El rechazo al trasplante puede definirse comprendiendo el rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea, y piel; las enfermedades de injerto frente a hospedador producida por trasplante de hemocitoblastos; rechazo de aloinjerto crónico y vasculopatía de aloinjerto crónico.

40 La fibrosis puede definirse como comprendiendo especialmente fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis de endomiocardio, y artrofibrosis.

45 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 28) son también útiles en el procedimiento de tratar tumores que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) la que dicha cantidad eficaz conduce a un cambio de propiedades del tumor, y en el que dicha modificación se consigue modulando la ruta del receptor de CXCL12; en el que dicho tratamiento puede efectuarse opcionalmente junto con un tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico convencional (en cuyo caso el tumor en de forma notable un glioma maligno, en particular un glioblastoma multiforme). Dicho tratamiento combinado puede efectuarse simultáneamente, por separado, o durante un periodo de tiempo.

50 Los compuestos de fórmula (I) son también útiles en el procedimiento de modular una respuesta inmunitaria que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en la que dicha cantidad eficaz modula una enfermedad inflamatoria y en la que dicha respuesta está mediada por la ruta del receptor de CXCL12.

Además, cualesquiera preferencias, realizaciones secundarias, y usos indicados para los compuestos de fórmula (I)

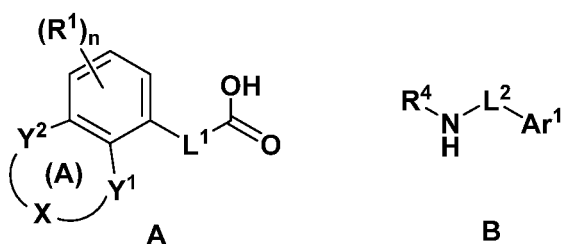
(cualquiera de los compuestos por sí mismos, las sales de los mismos, las composiciones que contienen los compuestos o las sales de los mismos, o los usos de los compuestos o las sales de los mismos, etc.) se aplica de manera análoga haciendo los cambios necesarios a los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), y (V).

Preparación de compuestos de Fórmula (I)

5 Un aspecto adicional de la invención es un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o bien conocidos de acuerdo con los procedimientos descritos en la parte experimental, por procedimientos análogos; o de acuerdo con la secuencia general de reacciones que se detallan a continuación, en la que R^1 , R^4 , L^1 , L^2 , X , Y^1 , Y^2 y Ar^1 son como se definen para la Fórmula (I). Las condiciones de reacción óptimas pueden variar según los reactivos o disolventes concretos utilizados, pero una persona experta en la materia puede determinar dichas condiciones mediante procedimientos de optimización rutinarios. Otras abreviaturas que se utilizan en el presente documento se definen de manera explícita, o son como se definen en la sección experimental. En algunos casos, los grupos genéricos R^1 , R^4 , L^1 , L^2 , X , Y^1 , Y^2 y Ar^1 podrían ser incompatibles con el conjunto mostrado en los esquemas siguientes y, por tanto, se requerirá el uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los fines de esta descripción, se asumirá que estos grupos protectores se han insertado según necesidad. En algunos casos, el producto final se puede modificar adicionalmente, por ejemplo, por manipulación de los sustituyentes para dar un nuevo producto final. Estas manipulaciones pueden incluir, aunque no de forma limitativa, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación, e hidrólisis que son conocidas normalmente de los expertos en la materia. Los compuestos obtenidos también se pueden convertir en sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables, de una manera conocida por sí misma.

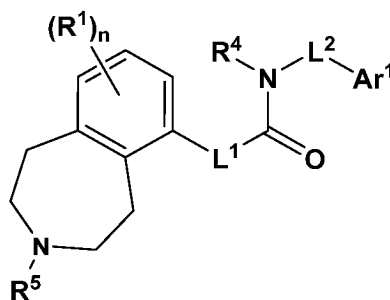
Preparación de compuestos de Fórmula (I)

Por lo general, los compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener por reacción de un compuesto de Estructura A con una amina de Estructura B en una reacción de acoplamiento de amida típica, usando HATU u otro agente de acoplamiento en un disolvente tal como DCM o DMF o una combinación de ambos a una temperatura de 0 °C o a TA o a temperatura elevada.



Preparación de compuestos de Fórmula (III)

30 Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden obtener de forma general por derivatización de un precursor de amina libre. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) en los que el anillo de siete miembros es como en los compuestos de Fórmula (III) se puede obtener a partir de un precursor de amina libre de Estructura 1 y un aldehído de Estructura 2 en condiciones de una reacción típica de aminación reductora. En este caso particular, R^5 representa $R^{5a)CH_2}$. Por ejemplo un compuesto de Estructura 1 se hace reaccionar con un aldehído de Estructura 2 en un disolvente tal como DCM, THF o MeOH usando $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$ o $NaBH_4$ como agente reductor.

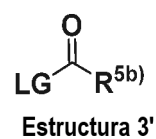
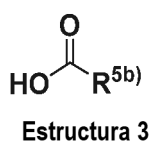
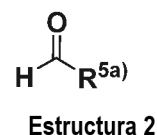
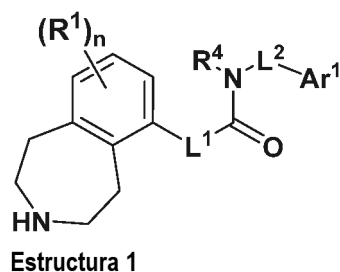


Fórmula (III)

De forma análoga, los ejemplos de Fórmula (III) en donde R^5 representa $R^{5b)CO}$ se pueden obtener por reacción de un compuesto de Estructura 1, preferentemente en presencia de una base tal como TEA o DIPEA, con:

- un ácido carboxílico de Estructura 3 en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HATU o similar en un

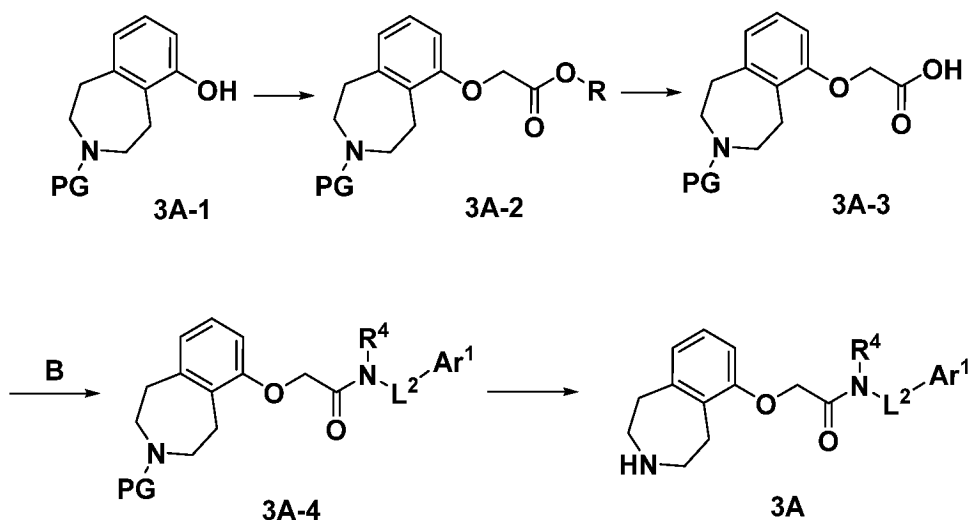
- disolvente tal como DCM o DMF a 0 °C o TA; o
- un derivado de ácido carboxílico de Estructura 3' en el que el grupo LG representa un grupo saliente tal como Cl o similar en un disolvente tal como THF, DCM o similar preferentemente a 0 °C.



- 5 Dependiendo de la compatibilidad de los grupos genéricos R⁴, L¹, L², R⁵, y Ar¹ se puede necesitar una etapa de desprotección final de acuerdo con condiciones bien conocidas en la técnica para conseguir el compuesto final de Fórmula (III).

Los compuestos de Estructura 3A que son un caso particular de los compuestos de Estructura 1 se pueden preparar en un procedimiento de cuatro pasos a partir de los compuestos de Estructura 3A-1 que están disponibles en el mercado o puede prepararlos fácilmente una persona experta en la materia, por ejemplo, como se muestra en el Esquema 1 siguiente.

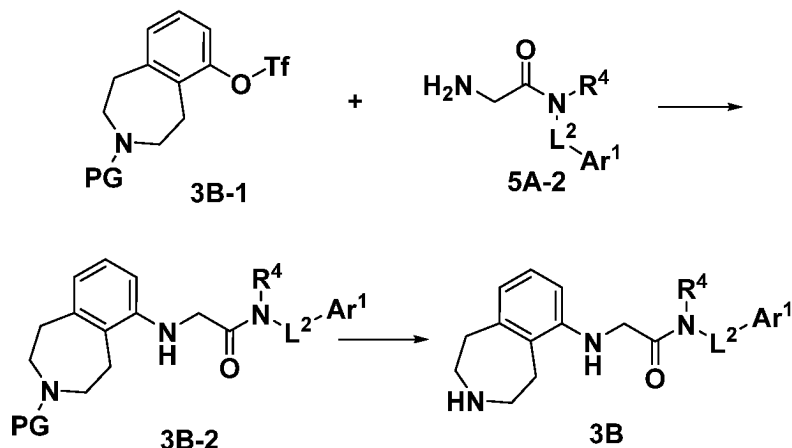
En una primera etapa, un compuesto de Estructura 3A-1 se puede alquilar con bromoacetato de metilo o etilo en una reacción de alquilación en un disolvente polar tal como MeCN, DMF o THF en presencia de una base orgánica tal como DIPEA, TEA o de una base inorgánica tal como K₂CO₃ para producir un éster de Estructura 3A-2. Este éster se puede saponificar a continuación usando una base tal como LiOH, NaOH o similar en un disolvente tal como THF, EtOH, MeOH o una mezcla de estos, típicamente TA para producir el correspondiente ácido 3A-3. Este ácido puede hacerse reaccionar en una reacción de acoplamiento de amida con una base de Estructura B con HATU o un reacción de acoplamiento de amida similar en un disolvente tal como DCM o DMF o una combinación de estos en presencia de una base tal como DIPEA o TEA para producir una amida de Estructura 3A-4. Finalmente el grupo protector se puede retirar usando procedimientos bien conocidos para dar un compuesto de Estructura 3A.



Esquema 1

Los compuestos de Estructura 3B, que son un caso particular de los compuestos de Estructura 1, se pueden preparar según el Esquema 2 siguiente. En la primera etapa, se sintetiza un trifluorometanosulfonato de Estructura 3B-1 a partir de un compuesto de Estructura 3A-1 por reacción del resto fenol con anhídrido trifluorometanosulfónico anhídrido a una

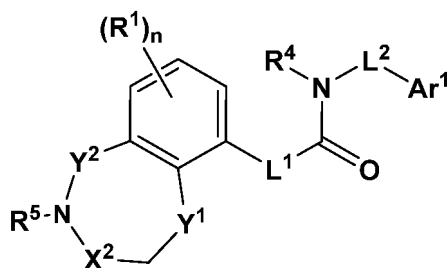
temperatura menor de 0 °C en un disolvente tal como DCM. A continuación, el compuesto de Estructura 3B-1 se hace reaccionar con la amina de Estructura 5A-2 (cuya síntesis se describe más adelante) en las condiciones típicas de una reacción de Buchwald-Hartwig. En esta reacción una mezcla del compuesto de Estructura 3B-1 y una amina de Estructura C se calentaron a una temperatura de entre 80 °C a 140 °C en un matraz o un tubo cerrado herméticamente bajo atmósfera inerte en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo Pd₂(dba)₃ o Pd(PPh₃)₄ con una base tal como *tert*-BuOH, KOH o preferentemente Cs₂CO₃ en un disolvente tal como dioxano, DMF o tolueno en presencia de un ligando, preferentemente Brettphos®. La retirada del grupo protector del compuesto de Estructura 3B-2 permite la formación de un compuesto de Estructura 3B.



Esquema 2

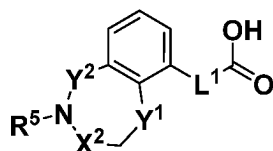
Preparación de compuestos de Fórmula (IV)

Los compuestos de Fórmula (I) en los que el anillo de siete miembros es como en los compuestos de Fórmula (IV) puede prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones que se detalla a continuación.



Fórmula (IV)

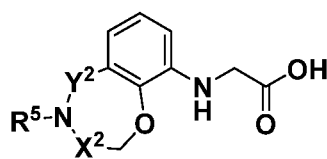
En general, los ejemplos de Fórmula (IV) se obtienen a partir de un precursor de ácido carboxílico de Estructura 4 y una amina de Estructura B usando HATU u otro reactivo de acoplamiento de amida en un disolvente tal como DCM o DMF a TA o 0 °C en presencia de una base como TEA o DIPEA. Dependiendo de la compatibilidad de los grupos genéricos R⁴, L¹, L², R⁵, Y¹ y Ar¹ se puede necesitar una etapa de desprotección final de acuerdo con condiciones bien conocidas en la técnica para conseguir el derivado final de Fórmula (IV).



Estructura 4

Preparación de compuestos de Estructura 4

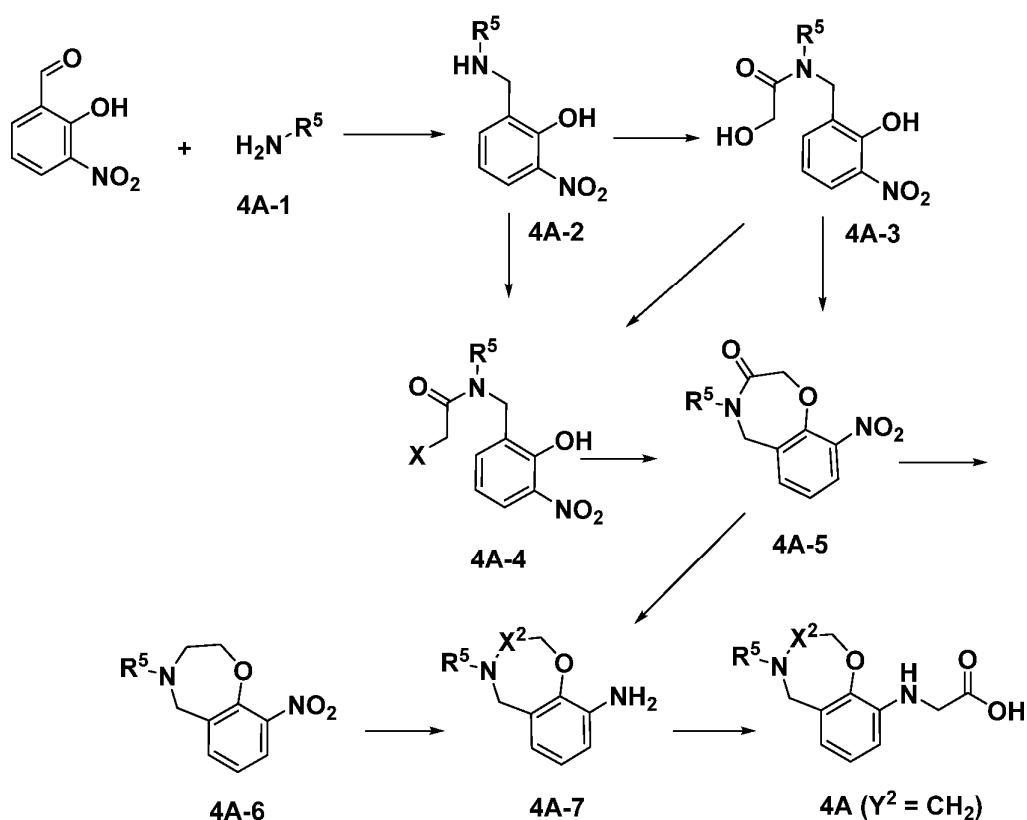
Los compuestos de Estructura 4A que representan un caso particular de los compuestos de Estructura 4 se pueden preparar según una de las rutas sintéticas descritas a continuación.



Estructura 4A

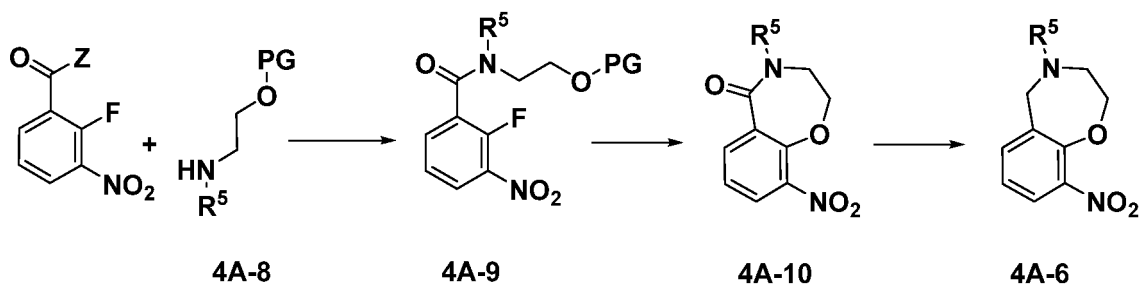
Los compuestos de Estructura 4A en los que Y² representa CH₂ se pueden preparar según el procedimiento ilustrado en el Esquema 3. Una amina 4A-1 comercialmente disponible se alquila por tratamiento con 2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído en presencia de un agente reductor como NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ en un disolvente como DCM, MeOH, THF para dar la correspondiente amina 4A-2. El compuesto 4A-2 puede hacerse reaccionar con un derivado de ácido glicólico (con o sin un grupo protector) en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida tal como HATU o HBTU en un disolvente tal como DCM o DMF a TA o 0 °C en presencia de una base como TEA o DIPEA para producir el compuesto 4A-3 después de una última etapa de desprotección final. La ciclación para producir el derivado 4A-5 requiere la activación del alcohol del resto de ácido glicólico, lo que se puede conseguir de muchas formas: el alcohol 4A-3 se puede tratar en condiciones de reacción Mitsunobu (PPh₃, DEAD) en un disolvente compatible tal como THF a TA o 0 °C; o los derivados 4A-3 se pueden convertir en compuestos 4A-4 donde el alcohol se activa a través de la transformación en grupos salientes bien conocidos; bien haluros tales como Cl, Br o I por tratamiento reactivos de tionilo o haluro de oxalilo o similar, o condiciones de reacción de Appel; o en ésteres sulfónicos tales como metil- o 4-metilfenil-sulfonato después de tratamiento con el cloruro de sulfonilo adecuado, en un disolvente tal como DCM o THF y en presencia de una base tal como TEA, piridina o DIPEA; de forma alternativa, el compuesto 4A-4 se puede obtener directamente a partir del derivado 4A-2 por tratamiento con derivados de ácido glicólico tales como cloruro de 2-cloroacetilo o cloruro de 2-bromoacetilo en un disolvente tal como tolueno o DMF a TA o 0 °C en presencia de una base como piridina, TEA o DIPEA. Los compuestos 4A-5 se pueden obtener a continuación mediante desplazamiento de estos grupos salientes por el anión fenolato, formado in situ por tratamiento con base tal como la adición de una solución acuosa de K₂CO₃ o NaOH, en un disolvente tal como EtOH o DMF, a TA o hasta temperatura de reflujo.

Los compuestos 4A-6 se pueden obtener mediante reducción de la función lactama: en un experimento típico, un derivado 4A-5 se hace reaccionar con exceso de (tal como 2 a 20 equiv.) del reactivo de borano tal como BH₃. El complejo THF en un disolvente, tal como THF a TA o reflujo; reducción parcial o completa del nitro para producir el derivado 4A-7 junto con 4A-6 se puede observar dependiendo del compuesto y las condiciones de reacción, pero la mezcla se puede llevar a la siguiente etapa tal cual. Los derivados 4A-6 se pueden reducir a continuación a los compuestos 4A-7: en un experimento típico, un compuesto 4A-6 se reduce con Pd/C en un disolvente tal como EtOH, THF, EtOAc o similar a TA en presencia de H₂ o con la ayuda de un generador de hidrógeno H-Cube®; como alternativa, se puede obtener un compuesto 4A-7 a partir de un compuesto 4A-6 por reacción a 0 °C o TA con un polvo metálico tal como Zn o Fe en presencia de una fuente de protones ácidos suaves tal como NH₄Cl en un disolvente tal como acetona. De forma análoga, por reducción selectiva del grupo nitro, los compuestos de estructura 4A-5 se pueden convertir directamente en compuestos de estructura 4A-7 en los que X² representa CO. Los compuestos de Estructura 4A se pueden preparar después por reacción de un compuesto 4A-7 con monohidrato de ácido glioxílico en presencia de NaBH₃CN en un disolvente tal como MeOH o similar; como alternativa la mezcla de compuesto 4A-7 y ácido glioxílico se puede tratar con Pd/C en un disolvente tal como MeOH, EtOH, EtOAc o similar a TA en presencia de H₂ o con la ayuda de un generador de hidrógeno H-Cube® para producir la Estructura 4A.



Como alternativa, los intermedios de estructura 4A-6 se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 4.

- 5 Los compuestos 4A-9 se obtienen haciendo reaccionar un derivado de aminoetanol 4A-8 con el cloruro de 2-fluoro-3-nitrobenzoilo comercialmente disponible en presencia de una base tal como piridina o una solución acuosa de NaOH (10%), en un disolvente tal como DCM o DMF, a 0 °C o TA; los derivados de aminoetanol 4A-8, siendo PG cualquier grupo protector compatible tal como TBDMS o Bencilo o incluso H si no es necesario un grupo protector, están ampliamente recogidos en la literatura.



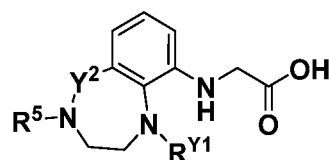
10

15

20

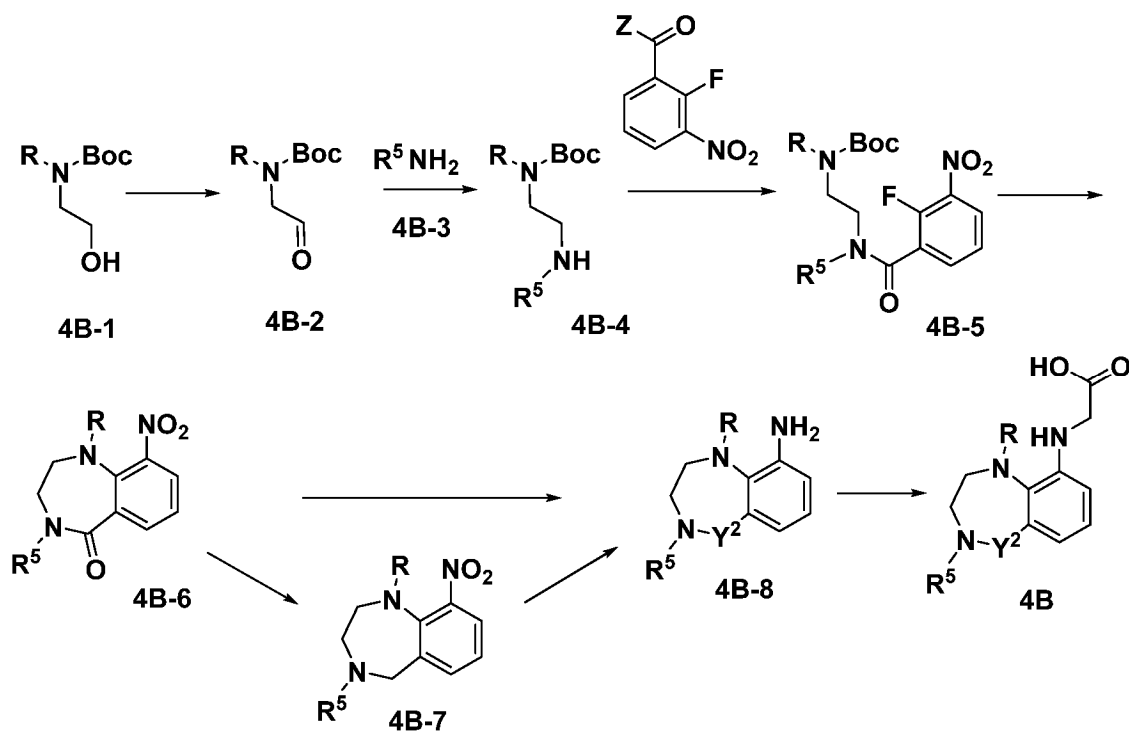
Como alternativa el ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico puede hacerse reaccionar con 4A-8 usando HATU u otro reactivo de acoplamiento de amida en un disolvente tal como DCM o DMF a TA o 0 °C en presencia de una base como TEA o DIPEA para producir 4A-9. Después de la etapa de desprotección, si es necesaria, el alcohol en 4A-9 (PG=H) puede ciclizar en condiciones básicas producir los derivados 4A-10: en un experimento típico, la protección del alcohol con TBDMS en 4A-9 se elimina selectivamente por tratamiento con una fuente de flúor tal como TBAF (cantidades catalíticas o estequiométricas) en THF o similar a 0 °C o RT y el anión alcóxido generado *in situ* cicla espontáneamente para producir el derivado 4A-10. Los compuestos 4A-6 se pueden obtener mediante reducción de la función lactama: en un experimento típico, un derivado 4A-10 se hace reaccionar con exceso de un reactivo de borano tal como complejo BH₃-THF en un disolvente tal como THF a TA o temperatura de reflujo. La reducción parcial o completa del grupo nitro para producir el derivado 4A-7 junto con 4A-6 se puede observar dependiendo del compuesto y las condiciones de reacción, pero la mezcla se puede llevar a la siguiente etapa tal cual. De forma alternativa, los compuestos 4A-6 se pueden obtener mediante reducción de la función lactama: en un experimento típico, un derivado

4A-10 se hacen reaccionar a TA con un exceso de un agente de reducción preparado por tratamiento de hidruro de litio y aluminio con 0.5 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado a 0 °C en un disolvente tal como THF. Los compuestos de Estructura 4B que representan un caso particular de los compuestos de Estructura 4 se pueden preparar según el procedimiento ilustrado en el Esquema 5.



Estructura 4B

Los derivados 4B-1 en los que R puede ser R^{Y1} como se define para la fórmula (I) o un grupo protector adecuado (PG), están disponibles en el mercado o sus síntesis están ampliamente recogidas en la literatura (véase por ejemplo, la patente WO2008/039420, para la síntesis del compuesto con R=PMB). Los derivados 4B-1 se pueden oxidar al aldehído 4B-2 de muchas formas para alguien que sea experto en la materia, tal como sometiendo el compuesto 4B-1 a una oxidación de Swern o similar o por tratamiento de 4B-1 con un reactivo de yodo hipervalente tal como IBX o el bien conocido reactivo de Dess-Martin en un disolvente tal como DCM o EtOAc a 0 °C o TA. Una amina 4B-3 comercialmente disponible se alquila por tratamiento con el compuesto 4B-2 en presencia de un agente reductor como NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ en un disolvente como DCM, MeOH, THF para dar el correspondiente derivado 4B-4.

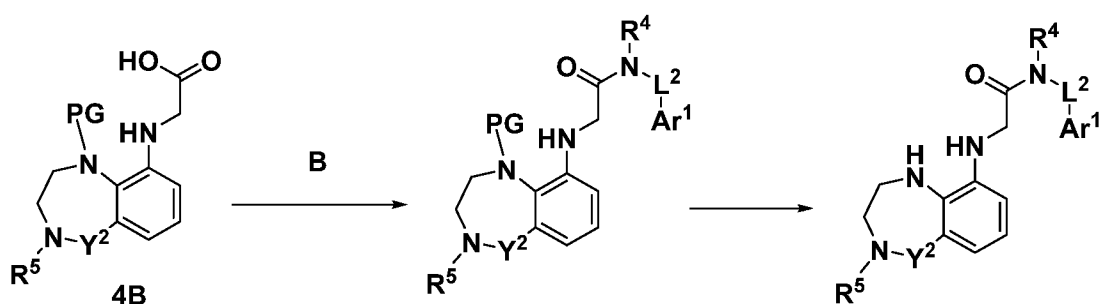


Esquema 5

Los compuestos 4B-5 se obtienen haciendo reaccionar el derivado 4B-4 con ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico o los derivados (Z = OH, un grupo saliente), por ejemplo cloruro de 2-fluoro-3-nitrobenzoílo comercialmente disponible en presencia de una base tal como piridina o solución acuosa de NaOH (10%), en un disolvente tal como DCM o DMF, a 0 °C o TA. Como alternativa, el ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico puede hacerse reaccionar con 4B-4 usando HATU u otro reactivo de acoplamiento de amida en un disolvente tal como DCM o DMF a TA o 0 °C en presencia de una base como TEA o DIPEA para producir 4B-5. Después de Boc desprotección convencional, la amina en 4B-5 puede ciclizar en condiciones básicas producir los derivados 4B-6: en un experimento típico, el grupo protector de Boc en 4B-5 se elimina selectivamente por tratamiento con un ácido fuerte tal como HCl en solución orgánica o TFA en un disolvente tal como DCM, EtOAc o Dioxano a 0 °C o TA; al final de la etapa de desprotección, el exceso de reactivo ácido se retira y la mezcla se trata con una base tal como TEA o DIPEA en un disolvente tal como DMF o tolueno a TA o hasta reflujo para fomentar la ciclación y el rendimiento del correspondiente derivado 4B-6. Los compuestos 4B-7 se pueden obtener mediante reducción de la función lactama: en un experimento típico, un derivado 4B-6 se hace reaccionar con exceso de (tal como 2 a 20 equiv.) del reactivo de borano tal como BH₃. El complejo THF en un disolvente, tal como THF a TA o reflujo; reducción parcial o completa del grupo nitro para producir el derivado 4B-8 junto con 4B-7 se puede

observar dependiendo del compuesto y las condiciones de reacción, pero la mezcla se puede llevar a la siguiente etapa tal cual. A continuación los derivados 4B-7 se pueden reducir a los compuestos 4B-8 en los que Y² representa CH₂: en un experimento típico, se puede obtener un compuesto 4B-8 a partir de un compuesto 4B-7 por reacción a 0 °C o TA con un polvo metálico tal como Zn o Fe en presencia de una fuente de protones ácidos suaves tal como cloruro de amonio en un disolvente tal como acetona de acuerdo con una reacción bien conocida de un experto en la técnica. De forma análoga, por reducción selectiva del grupo nitro, los compuestos de estructura 4B-6 se pueden convertir directamente en compuestos de estructura 4B-8 en los que Y² representa CO. Los compuestos de Estructura 4B se pueden obtener después por reacción de un compuesto 4B-8 con monohidrato de ácido glioxílico en presencia de NaBH₃CN en un disolvente tal como MeOH o similar; como alternativa la mezcla de compuesto 4B-8 y ácido glioxílico se puede tratar con Pd/C en un disolvente tal como MeOH, EtOH, EtOAc o similar a TA en presencia de H₂ o con la ayuda de un generador de hidrógeno H-Cube® para producir la Estructura 4B.

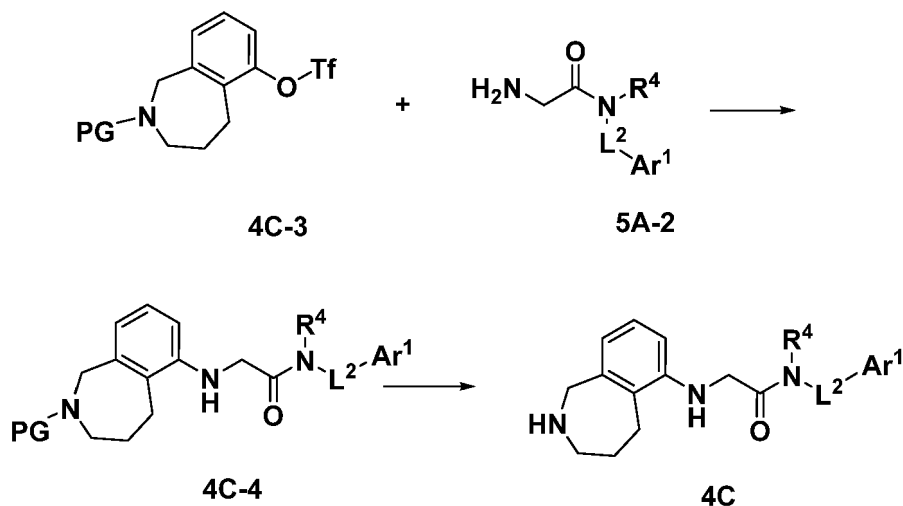
En el caso, R representa un grupo protector compatible con toda la secuencia de reacción tal como PMB o restos alilo, después de la etapa de acoplamiento general entre la Estructura 4B y la amina de Estructura B, se necesitará una última etapa de desprotección bien conocida para producir los correspondientes compuestos de Fórmula (IV) en los que Y¹ es NH y X² es CH₂ (esquema 6).



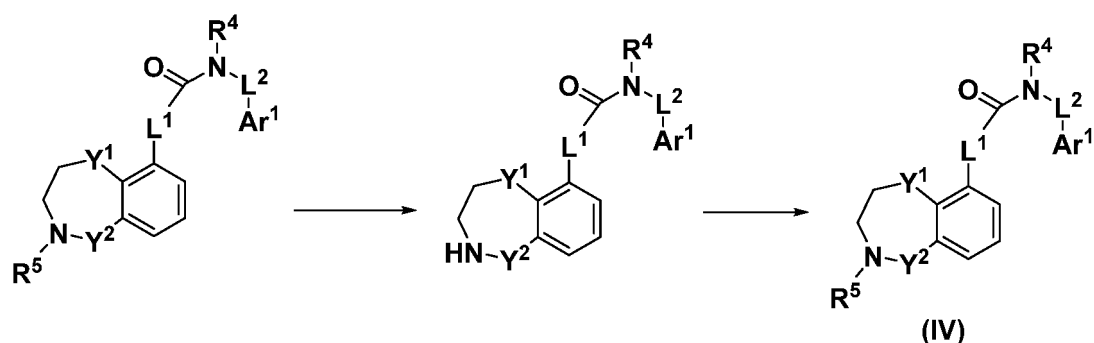
Esquema 6

En un caso particular, en el que Y¹, Y² y X² representan un grupo CH₂, y L¹ es -NHCH₂-. Los compuestos ilustrativos se pueden obtener a partir de intermedios de Fórmula 4C. La síntesis de un compuesto de Fórmula 4C se inicia con la 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina comercialmente disponible y sigue una ruta sintética de analogía muy próxima a la síntesis de los compuestos de Estructura 3B.

En un enfoque alternativo de los compuestos de Fórmula (IV), en el caso, el grupo R⁵ usado en los Esquemas 3, 4 y 5 representa a grupo protector compatible con toda la secuencia de reacción tal como PMB o restos alilo, después de la desprotección de dicho grupo de acuerdo con condiciones bien conocidas en la técnica, los grupos R⁵ finales se pueden introducir para generar los compuestos de Fórmula (IV) finales: en un experimento típico, el grupo PMB se retira por escisión por tratamiento con Pd/C en un disolvente tal como MeOH, EtOH, EtOAc o similar a TA en presencia de H₂ o con la ayuda de un generador de hidrógeno H-Cube® y a continuación la estructura principal resultante se puede funcionalizar adicionalmente para dar los compuestos de Fórmula (IV) finales en los que Y¹ es NR^Y y X² es CH₂; estas manipulaciones pueden incluir, aunque no de forma limitativa, alquilación, acilación, formación de carbamato o de urea que son habitualmente conocidas de los expertos en la materia.

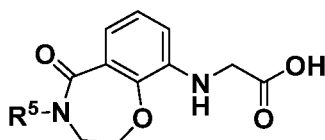


Esquema 7



Esquema 8

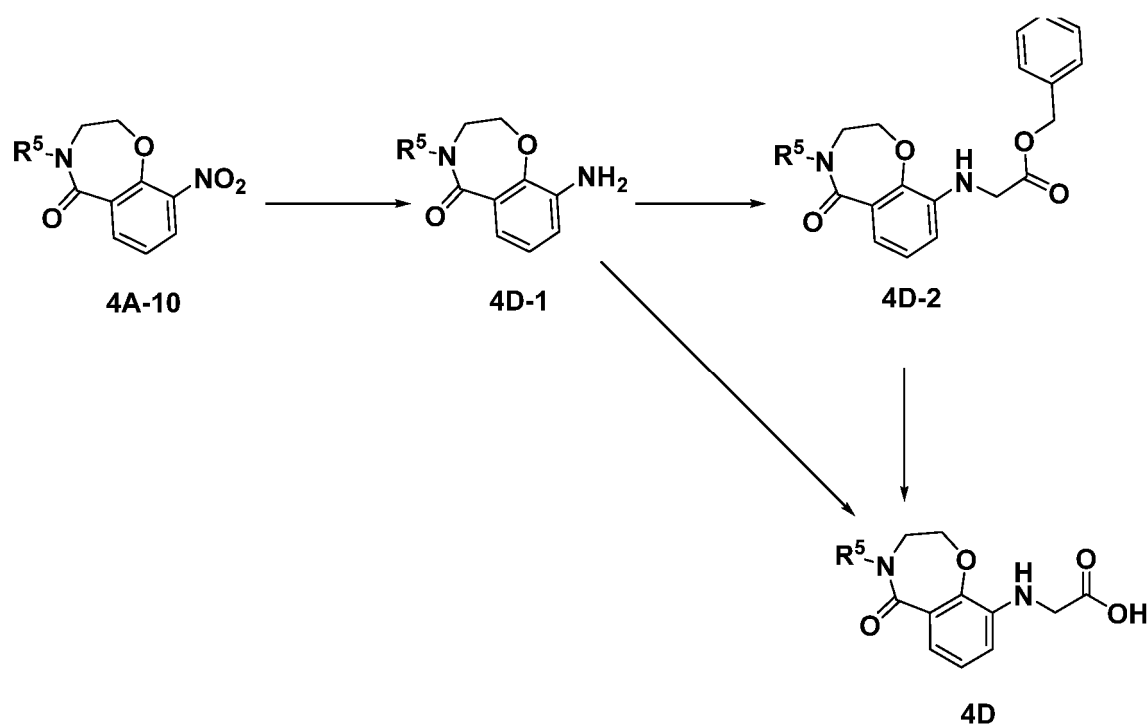
Los compuestos de Estructura 4D que representan un caso particular de los compuestos de Estructura 4 se pueden preparar según las rutas sintéticas descritas a continuación.



Estructura 4D

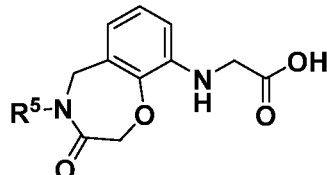
5
10
15
20

Los compuestos de Estructura 4D se pueden preparar según el procedimiento ilustrado en el Esquema 9, usando el intermedio 4A-10 descrito en el Esquema 4. Los derivados 4D-10 se pueden reducir a los compuestos 4D-1 en los que: en un experimento típico, se puede obtener un compuesto 4D-1 a partir de un compuesto 4A-10 por reacción a 0 °C o TA con un polvo metálico tal como Zn o Fe en presencia de una fuente de protones ácidos suaves tal como cloruro de amonio en un disolvente tal como acetona de acuerdo con una reacción bien conocida de un experto en la técnica. El compuesto 4D-1 también se puede obtener por tratamiento de un compuesto de Estructura 4A-10 con cloruro estannoso en un disolvente como MeOH a temperatura de reflujo. Los compuestos de Estructura 4D-2 se pueden obtener a continuación por reacción de un compuesto 4D-1 con bromoacetato de bencilo en un disolvente como DMF a una temperatura entre TA 100 °C. La retirada del grupo protector de acuerdo con condiciones bien conocidas en la técnica, como el tratamiento con H₂ de 4D-2 en un disolvente como MeOH, EtOH, acetato de etilo o THF en presencia de un catalizador de hidrogenación como Pd/C proporciona los compuestos 4D. Como alternativa, los compuestos de Estructura 4B se pueden obtener por tratamiento de 4D-1 con monohidrato de ácido glicólico en presencia de NaBH₃CN en un disolvente tal como MeOH o similar; como alternativa la mezcla de compuesto 4D-1 y ácido glicólico se puede tratar con Pd/C en un disolvente tal como MeOH, EtOH, EtOAc o similar a TA en presencia de H₂ o con la ayuda de un generador de hidrógeno H-Cube® para producir la Estructura 4D.



Esquema 9

Los compuestos de Estructura 4E que representan un caso particular de los compuestos de Estructura 4 se pueden preparar según las rutas sintéticas descritas a continuación.

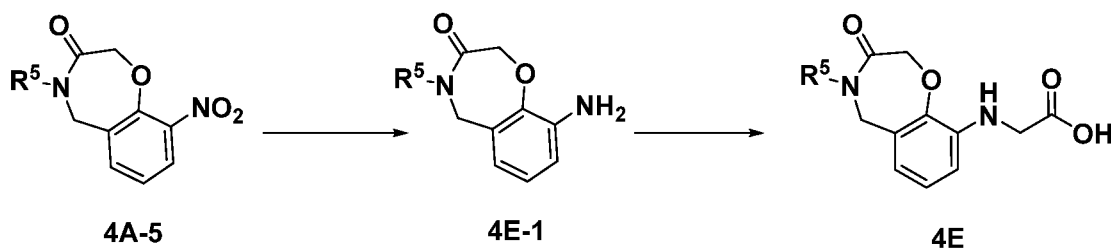


Estructura 4E

5

Los compuestos de Estructura 4E se pueden preparar según el procedimiento ilustrado en el Esquema 10, usando el intermedio 4A-5 descrito en el Esquema 3. Los derivados 4A-5 se pueden reducir a los compuestos 4E-1 en los que: en un experimento típico, se puede obtener un compuesto 4E-1 a partir de un compuesto 4A-5 por reacción a 0 °C o TA con un polvo metálico tal como Zn o Fe en presencia de una fuente de protones ácidos suaves tal como cloruro de amonio en un disolvente tal como acetona de acuerdo con una reacción bien conocida de un experto en la técnica. El compuesto 4D-1 también se puede obtener por tratamiento de un compuesto de Estructura 4A-5 con cloruro estannoso en un disolvente como MeOH a temperatura de reflujo. El compuesto 4E-1 también se puede preparar de acuerdo con condiciones bien conocidas en la técnica, como el tratamiento con H₂ de 4A-5 en un disolvente como MeOH, EtOH, EtOAc o THF en presencia de un catalizador de hidrogenación como Pd/C. Los compuestos 4E se pueden obtener por tratamiento de 4E-1 con monohidrato de ácido glioxílico en presencia de NaBH₃CN en un disolvente tal como MeOH o similar; como alternativa la mezcla de compuesto 4E-1 y ácido glioxílico se puede tratar con Pd/C en un disolvente tal como MeOH, EtOH, EtOAc o similar a TA en presencia de H₂ o con la ayuda de un generador de hidrógeno H-Cube® para producir la Estructura 4D.

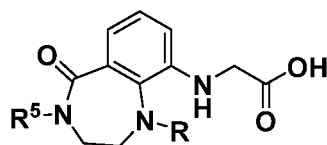
15



20

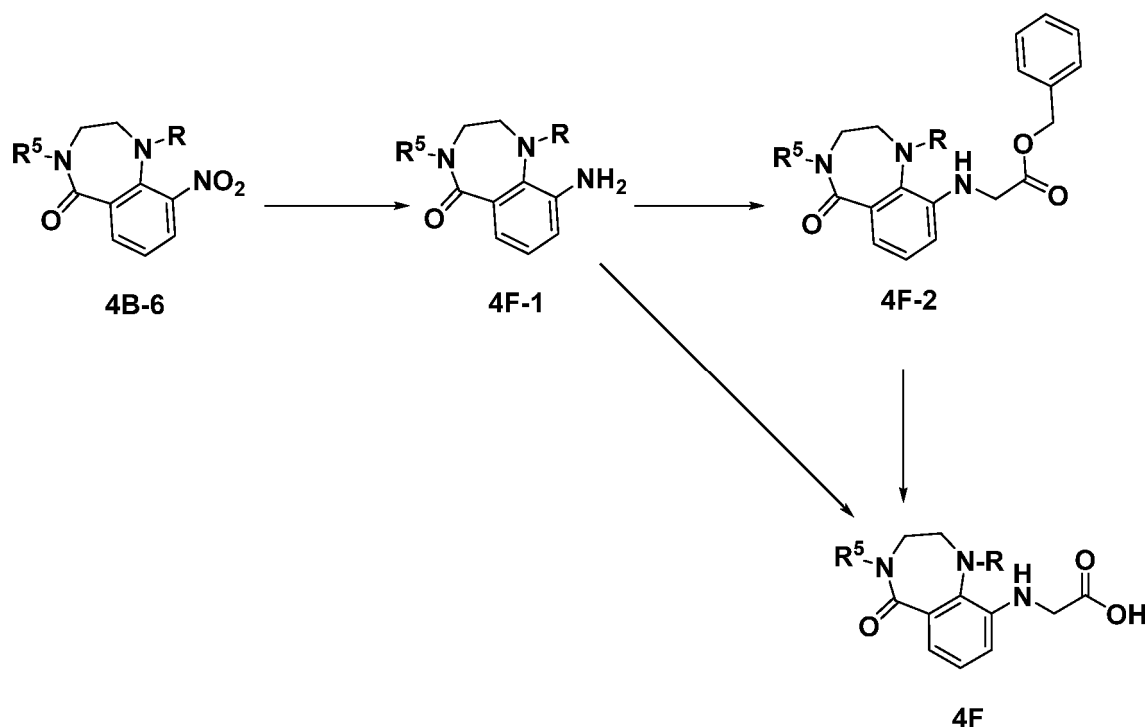
Esquema 10

Los compuestos de Estructura 4F que representan un caso particular de los compuestos de Estructura 4 se pueden preparar según las rutas sintéticas descritas a continuación.



Estructura 4F

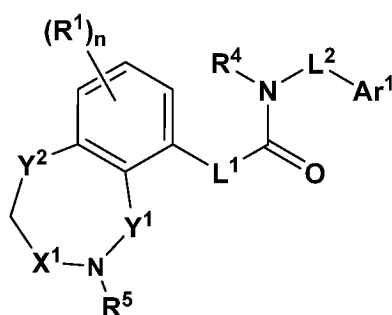
- 5 Los compuestos de Estructura 4F en los que Y² representa CO se pueden preparar según el procedimiento ilustrado en el Esquema 11, usando el intermedio 4B-6 descrito en el Esquema 5. Los derivados 4B-6 se pueden reducir a los compuestos 4F-1 en los que Y² representa CO: en un experimento típico, se puede obtener un compuesto 4F-1 a partir de un compuesto 4B-6 por reacción a 0 °C o TA con un polvo metálico tal como Zn o Fe en presencia de una fuente de protones ácidos suaves tal como cloruro de amonio en un disolvente tal como acetona de acuerdo con una reacción bien conocida de un experto en la técnica. El compuesto 4F-1 también se puede obtener por tratamiento de un compuesto de Estructura 4B-6 con cloruro estannoso en un disolvente como MeOH a temperatura de reflujo. Los compuestos de Estructura 4F-2 se pueden obtener a continuación por reacción de un compuesto 4F-1 con bromoacetato de bencilo en un disolvente como DMF o MeCN a una temperatura entre TA 100 °C. La retirada del grupo protector de acuerdo con condiciones bien conocidas en la técnica, como el tratamiento con H₂ de 4F-2 en un disolvente como MeOH, EtOH, EtOAc o THF en presencia de un catalizador de hidrogenación como Pd/C proporciona los compuestos 4F. Como alternativa, los compuestos de Estructura 4F se pueden obtener por tratamiento de 4F-1 con monohidrato de ácido glicólico en presencia de NaBH₃CN en un disolvente tal como MeOH o similar; como alternativa la mezcla de compuesto 4F-1 y ácido glicólico se puede tratar con Pd/C en un disolvente tal como MeOH, EtOH, EtOAc o similar a TA en presencia de H₂ o con la ayuda de un generador de hidrógeno H-Cube® para producir la Estructura 4F.
- 10
- 15
- 20



Esquema 11

Preparación de compuestos de Fórmula (V)

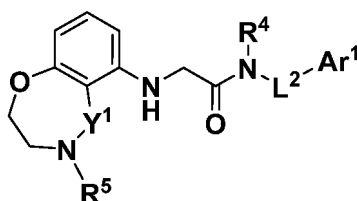
- 25 Los compuestos de Fórmula (I) en los que el anillo de siete miembros es como en los compuestos de Fórmula (V) puede prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones que se detalla a continuación.



Fórmula (V)

Preparación de compuestos de Estructura 5A

5 Los compuestos de Estructura 5A que representan un caso particular de los compuestos de Fórmula (V) se pueden preparar según una de las rutas sintéticas descritas a continuación.



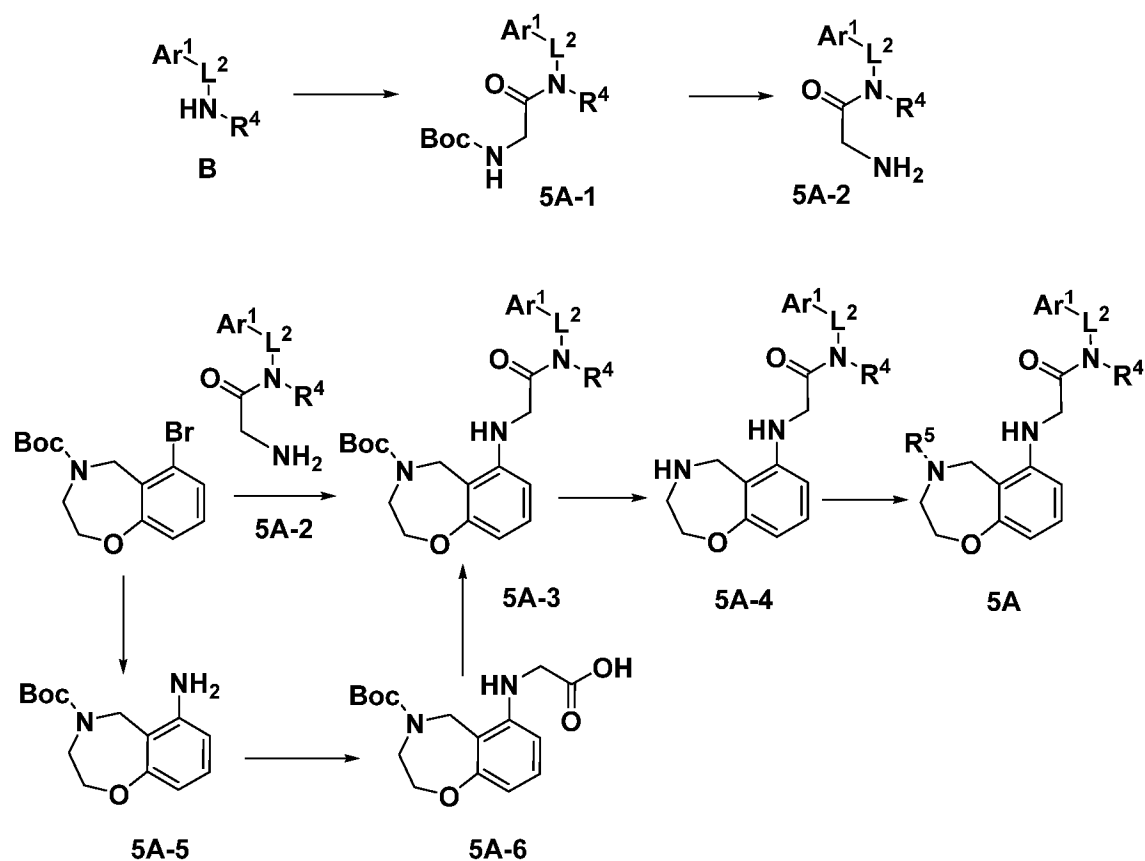
Estructura 5A

10 Los compuestos de Estructura 5A se pueden preparar según el procedimiento ilustrado en el Esquema 12. La secuencia de la reacción de síntesis se inicia con 6-bromo-2,3-dihidrobenzo[*f*] [1,4]oxazepina-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (documento EP2123644). Los compuestos de estructura 5A-1 se obtienen a partir de la (*tert*-butoxicarbonil)glicina y una amina de Estructura B usando HATU u otro reactivo de acoplamiento de amida en un disolvente tal como DCM o DMF a TA o 0 °C en presencia de una base como TEA o DIPEA. La desprotección de los derivados 5A-1 de acuerdo con condiciones bien conocidas en la técnica, tal como tratamiento con TFA o HCl en un disolvente orgánico tal como dioxano o DCM a 0 °C o TA proporciona los compuestos 5A-2.

15 El derivado 5A-3 se puede obtener mediante una reacción de Buchwald o similar. En un experimento típico, 6-bromo-2,3-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo se trata con la amina 5A-2 en presencia de una fuente de paladio (0) tal como Pd₂(dba)₃ o Pd(PPh₃)₄, un ligando adecuado tal como Josiphos® o X-Phos®, una base tales como Cs₂CO₃ o *tert*-BuOK en un disolvente tal como DMF o NMP a TA o temperatura superior, típicamente a 100 °C. La desprotección de los derivados 5A-3 de acuerdo con condiciones habitualmente conocidas de los expertos en la materia, tal como tratamiento con TFA o HCl en un disolvente orgánico tal como dioxano o DCM a 0 °C o TA proporciona los compuestos 5A-4. Los derivados de Fórmula 5A se obtienen después mediante funcionalización adicional de los compuestos 5A-4: los grupos R⁵ finales se pueden introducir para generar los compuestos de Fórmula (IV) nuevos: estas manipulaciones pueden incluir, aunque no de forma limitativa, alquilación, acilación, formación de carbamato o de urea que son habitualmente conocidas de los expertos en la materia; en un experimento típico, 5A-4 se alquila por tratamiento con aldehídos comercialmente disponibles en presencia de un reactivo reductor como NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ en un disolvente como DCM, MeOH, THF para dar el compuesto correspondiente de fórmula (5A). En un enfoque alternativo, 6-bromo-2,3-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo se trata con análogos de amoniaco bien conocidos, tales como benzofenona imina o KHMDS en presencia de una fuente de paladio (0) tal como Pd₂(dba)₃ o Pd(PPh₃)₄, un ligando adecuado tal como Josiphos o X-Phos, una base tales como Cs₂CO₃ o KO *t*-Bu en un disolvente tal como DMF o NMP a TA o temperatura superior, típicamente a 100 °C; tratamiento bien conocido tal como un exceso de hidrazina en un disolvente tal como MeOH a TA en el caso de que la benzofenona imina exponga la amina para producir el derivado 5A-5. Los compuestos 5A-6 se pueden obtener después por reacción de un compuesto 5A-5 con monohidrato de ácido glioxílico en presencia de NaBH₃CN en un disolvente tal como MeOH o similar; como alternativa la mezcla de compuesto 5A-5 y ácido glioxílico se puede tratar con Pd/C en un disolvente tal como MeOH, EtOH, EtOAc o similar a TA en presencia de H₂ o con la ayuda de un generador de hidrógeno H-Cube® para producir la 5A-6. La reacción de 5A-6 con una amina de Estructura B en presencia de HATU u otro reactivo de acoplamiento de amida en un disolvente tal como DCM o DMF a TA o 0 °C en presencia de una base como TEA o DIPEA produce los derivados 5A-3 como se describe anteriormente.

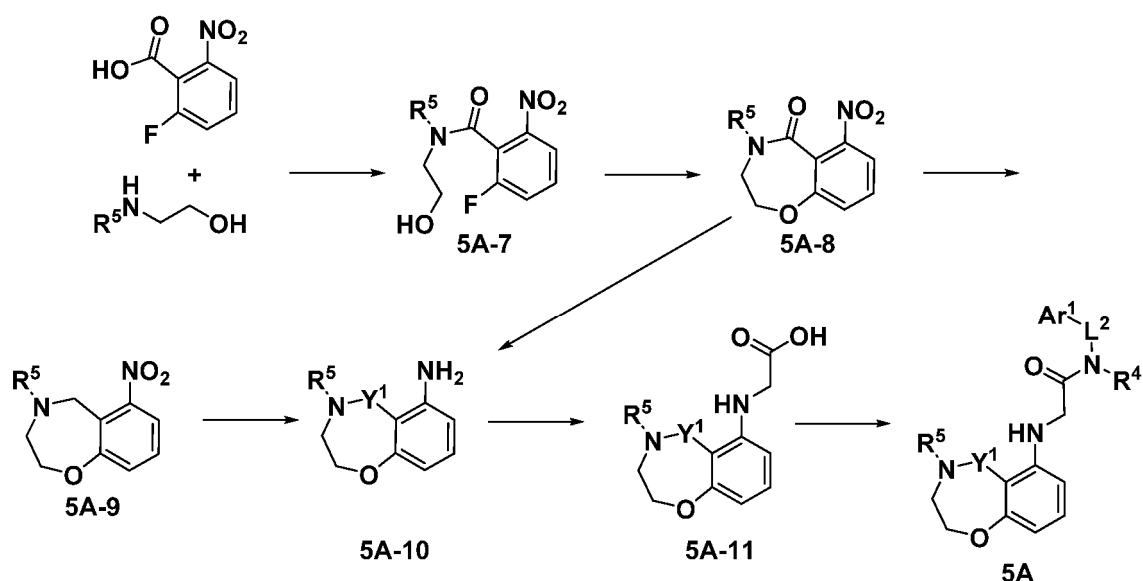
30

35



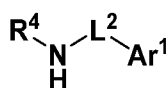
Como alternativa, los compuestos de Estructura 5A se pueden sintetizar mediante una secuencia química descrita en el Esquema 13 siguiente.

- 5 Así, un compuesto de Estructura 5A-7 se sintetiza a partir de ácido 2-nitro-6-fluorobenzoico y $R^5NCH_2CH_2OH$ siguiendo una reacción de acoplamiento de amida bien conocidos de una persona experta en la materia. Un compuesto de Estructura 5A-7 se cicla a continuación en una sustitución aromática nucleofílica intramolecular para dar un compuesto de Estructura 5A-8 por tratamiento con una base tal como NaH o Cs_2CO_3 en un disolvente tal como DMF, THF o similar. La función carbonilo del grupo amida se elimina a continuación para producir un compuesto de Estructura 5A-9 después de una reducción con borano tal como BH_3-THF como se describe anteriormente para la transformación de la amida 4A-10 en la amina 4A-6. A continuación la función del nitro aromático del compuesto 5A-9 se transforma en la correspondiente anilina por reducción usando un metal tal como polvo de cinc en un disolvente tal como acetona, o después de la reducción típica con paladio/carbón activo en una atmósfera de hidrógeno. Posteriormente, un compuesto de Estructura 5A-11 se obtiene a continuación por reacción de 5A-10 con ácido glioxílico en una reacción de aminación reductora usando un disolvente tal como metanol con un agente reductor tal como $NaBH_3CN$ o similar. Finalmente un compuesto de estructura 5A se puede obtener a partir de un compuesto de Estructura 5A-11 y una amina de Estructura B como se ha descrito anteriormente en el presente documento. De forma análoga, por reducción selectiva del grupo nitro, los compuestos de estructura 5A-8 se puede convertir directamente con los compuestos de estructura 5A-10 y después posteriormente para dar un compuesto de estructura 5A en la que Y^1 representa CO.

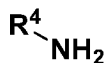


Esquema 13

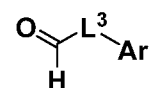
Síntesis de compuestos de Estructura B



Estructura B



Estructura B-1



Estructura B-2

5

Los compuestos de Estructura B están disponibles en el mercado o se fabrican por condensación de una amina primaria de Estructura B-1 con un aldehído de Estructura B-2 en una reacción de aminación reductora típica con un agente reductor tal como NaBH(OAc)₃, NaBH₃CN o NaBH₄ en un disolvente tal como THF, DCM, MeOH, agua o similar a temperaturas entre 0 °C y temperatura de reflujo, preferentemente a TA. En este caso L² corresponde a -CH₂-L³.

10 Parte experimental

I. Química

Todas las temperaturas se han indicado en °C. Los materiales de partida comercialmente disponibles se usaron tal como se recibieron sin purificación adicional. Salvo que se especifique otra cosa, todas las reacciones se realizaron en material de vidrio secado al horno en una atmósfera de nitrógeno. Todos los compuestos se purificaron por un procedimiento descrito a continuación: cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice o HPLC preparativa. Los compuestos descritos en la invención se caracterizan por datos de CL-EM (tiempo de retención *t_R* dado en min; el peso molecular obtenido del espectro de masas dado en g/mol) usando las condiciones indicadas a continuación. Cuando los compuestos de la presente invención aparecen como una mezcla de isómeros conformacionales, particularmente visible en su espectro CL-EM, se proporciona el tiempo de retención del conformero más abundante.

20 Cuando el nombre de un compuesto ilustrativo o un precursor va precedido por la mención rac-, esto significa que este compuesto ilustrativo o precursor se ha obtenido en forma de una mezcla racémica de dos enantiómeros.

Espectroscopia de RMN

Espectrómetro Bruker Avance II equipado con un imán de 400 MHz Ultrashield™ y una sonda BBO de 5 mm o una sonda PAXTI de 1 mm. Los desplazamientos químicos (δ) se proporcionan en partes por millón (ppm) con respecto a las resonancias de protón resultantes de la deutерación incompleta del disolvente de la RMN, por ejemplo, para el dimetilsulfóxido δ(H) 2,49 ppm, para el cloroformo δ(H) 7,24 ppm. Las abreviaturas *s*, *d*, *t*, *q* y *m* se refieren a singlete, doblete, triplete, cuartete, multiplete y *a* a amplio, respectivamente. Las constantes de acoplamiento *J* se proporcionan en Hz. Cuando los espectros de RMN se miden con tubos Microprobe® de 1 mm y una sonda PAXTI de 1 mm, los compuestos se disolvieron en DMSO no deutерado. A continuación, los espectros se miden con doble irradiación para supresión del de los picos del DMSO y del H₂O. En este caso, solo se proporciona una selección de los picos de RMN representativos del compuesto.

25

30

Equipos y condiciones de CL-EM

Procedimiento CL-A: Agilent 1100 series con detección por espectrometría de masas (EM: cuadrupolo Finnigan único). Columna: Zorbax SB-aq (3,5 µm, 4,6 x 50 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + TFA al 0,04 % [eluyente B]. Gradiente: 95% B → 5% B durante 1,5 min (caudal: 4,5 ml/min). Detección: UV/Vis + EM.

- 5 **Procedimiento CL-B:** Waters Acquity Binary, Gestor de disolventes, EM: Detector Waters SQ, DAD: Detector Acquity UPLC PDA, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm 2,1x50 mm de Waters, termostatazada en el gestor de columna Acquity UPLC Column Manager a 60 °C. Condiciones: MeCN + TFA al 0,045 % [eluyente A]; agua + TFA al 0,05 % [eluyente B]. Procedimientos: Gradiente: 98% B → 2% B durante 2,0 min. Caudal: 1,2 ml/min.
Detección: UV 214 nm y ELSD, y EM, t_R se proporciona en min.

10 Equipo de HPLC preparativa:

Bomba Gilson 333/334 HPLC equipada con Gilson LH215, Desgasificador Dionex SRD-3200, Bomba de composición Dionex ISO-3100A, Detector Dionex DAD-3000 DAD, Analizador de masas de cuadrupolo individual con detector EM, Thermo Finnigan MSQ Plus, Divisor de caudal MRA100-000, Detector de Polymer Laboratories PL-ELS 1000 ELS

HPLC preparativa en condiciones básicas

- 15 **Procedimiento CL-C:** Columna: Waters XBridge (10 µm, 75 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + NH₄OH al 0,5 % (25% ac.) [eluyente B]; Gradiente, véase la **Tabla 1** (caudal: 75 ml/min), el porcentaje inicial del Eluyente A (x) se determina dependiendo de la polaridad del compuesto a purificar. Detección: UV/Vis + EM

Tabla 1

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Eluyente A (%)	x	x	95	95	x	x
Eluyente B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

HPLC preparativa en condiciones ácidas

- 20 **Procedimiento CL-D:** Columna: Waters Atlantis T3 (10 µm, 75 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + HCO₂H al 0,5 % [eluyente B]; Gradiente, véase la **Tabla 1** (caudal: 75 ml/min), el porcentaje inicial del Eluyente A (x) se determina dependiendo de la polaridad del compuesto a purificar. Detección: UV/Vis + EM

Tabla 1

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Eluyente A (%)	x	x	95	95	x	x
Eluyente B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

Abreviaturas (tal como se han utilizado anteriormente o a partir de ahora en el presente documento):

AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
Ar	argón
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico
Brettphos®	2-(Diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo
BSA	albúmina de suero bovino
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEAD	dietilazadicarboxilato
desion.	desionizado
DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hunig, etil-diisopropilamina
dioxano	1,4-dioxano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq.	equivalente(s)
Éter	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo

EtOH	etanol
g	gramo(s)
h	hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HBTU	Hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -Tetrametil-O-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)uronio
HCl	cloruro de hidrógeno
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HV	condiciones de alto vacío
Josiphos	Dicloruro de (<i>R</i>)-1-[(<i>S_P</i>)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di- <i>terc</i> -butilfosfina paladio (II)
CL-EM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
MeCN	acetonitrilo
MeI	yoduro de metilo
MeOH	metanol
mg	miligramo(s)
ml	mililitro(s)
mmol	milimol(es)
min	minuto(s)
N	normalidad de una solución
EM	espectroscopía de masas
NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro sódico
NaBH ₃ CN	cianoborohidruro sódico
NaOAc	acetato sódico
NH ₃	amoníaco
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
OAc	acetato
Pd/C 10%	Paladio sobre carbón activo (10%)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquistrifenilfosfina paladio
PMB	para-metoxibencilo
PPh ₃	Trifenilfosfina
prep.	preparativa
rac	racémico
TA	temperatura ambiente
s	segundo(s)
sat.	saturado
soln.	solución
T	temperatura
T ₃ P	anhídrido de ácido <i>n</i> -propanosulfónico
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBME	<i>terc</i> -butil metil éter
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TEA	triethylamina
Tf	trifluorometano-sulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido de ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
<i>t_R</i>	tiempo de retención
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Ejemplo 1:***N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

5 A una solución de **Precursor 4A1** (200 mg, 0,503 mmol), **Amina B1** (124 mg, 0,503 mmol) y HATU (229 mg, 0,604 mmol) en 5 ml de DCM enfriada a 0 °C se añadió DIPEA (0,129 ml, 0,754 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 4 h. Se añadió agua y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se

purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento C) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+ = 507,6$; RMN 1H (DMSO- d_6), mezcla 2:1 de dos rotámeros:

Espectro del rotámero mayoritario δ 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,84 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,18 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,91-3,97 (m, 2H), 3,55-3,63 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 2 H), 2,06-2,22 (m, 10 H), 1,70-1,79 (m, 1 H), 0,80-0,89 (m, 6 H)

Espectro del rotámero minoritario δ : 7,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,70 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,54 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,74 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,88-3,92 (m, 2H), 3,85 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 2H), 2,35-2,41 (m, 2 H), 2,06-2,22 (m, 10 H), 1,70-1,79 (m, 1 H), 0,80-0,89 (m, 6 H)

Los **Ejemplos 2-19** relacionados en la **Tabla 1** se prepararon aplicando el procedimiento descrito en para el **Ejemplo 1** usando el correspondiente **Precursor** y **Amina** respectivamente.

Tabla 1: Ejemplos 2-19

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (CL-B)	Datos EM m/z $[M+H]^+$
2	<i>N</i> -(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>f</i>][1,4] oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,43	508,3
3	<i>N</i> -(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida	0,39	474,2
4	<i>N</i> -(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida	0,33	446,2
5	<i>N</i> -(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>f</i>][1,4] oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,43	479,3
6	<i>N</i> -(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)-2-(4-propil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida	0,36	460,2
7	<i>N</i> -(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-propil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>f</i>][1,4] oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,46	493,2
8	<i>N</i> -(3-Bromo-bencil)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida	0,49	517,2
9	<i>N</i> -(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>f</i>][1,4] oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,34	470,3
10	<i>N</i> -[2-(Ciclopropil-metil-amino)-etil]-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,54	533,3
11	2-(4-Isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]- <i>N</i> -(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,72	547,3
12	<i>N</i> -(2,4-Difluoro-bencil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>f</i>][1,4] oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida	0,46	501,3
13	<i>N</i> -(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida	0,47	550,3
14	<i>N</i> -(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>f</i>][1,4] oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(4-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,37	454,3
15	<i>N</i> -(2-Cloro-bencil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida	0,47	499,3
16	2-(4-Isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-morfolin-4-il-etil)- <i>N</i> -(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,52	549,3
17	<i>N</i> -(2-Dimetilamino-etil)- <i>N</i> -(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida	0,51	525,2
18	<i>N</i> -(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>f</i>][1,4] oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(3-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,51	507,3
19	<i>N</i> -(2,6-Difluoro-bencil)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida	0,43	475,3
69	éster <i>terc</i> -butílico del ácido {2-[[2-(4-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]- (2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico	0,95	593,3
70	<i>N</i> -(2- <i>terc</i> -Butilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>f</i>][1,4] oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,47	507,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (CL-B)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
72	<i>N</i> -(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,37	480,3
73	<i>N</i> -(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,32	426,3
74	2-(4-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-il-etil)- <i>N</i> -(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,38	506,3
75	<i>N</i> -(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida	0,35	472,2
76	<i>N</i> -(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-trifluorometil-tiazol-5-ilmetil)-acetamida	0,37	486,2
77	<i>N</i> -(5-Cloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida	0,38	517,2
82	2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-il-etil)- <i>N</i> -(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,42	532,3
83	<i>N</i> -(2- <i>terc</i> -Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,51	533,3
84	2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)- <i>N</i> -(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,48	505,3

Ejemplo 71**2-(4-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-isopropilaminoetil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

- 5 A una solución de **Ejemplo 69 (90 mg, 0,15 mmol)** en 3 ml de DCM se añadió TFA (69,8,4 µl, 0,911 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 2 h a TA. Después de la evaporación de los volátiles, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento C) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-B: t_R = 0,46 min; [M+H]⁺ = 493,3

Ejemplo 85

- 10 **2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

*Etapa 1) Éster *terc*-butílico del ácido {2-[[2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico*

- 15 Análogamente al Ejemplo 1, la condensación del **Precursor 4A5** con la amina **B21** produce éster *terc*-butílico del ácido {2-[[2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico en forma de una espuma de color amarillo. CL-A: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺ = 619,31

*Etapa 2) El compuesto del título se obtuvo por tratamiento del éster *terc*-butílico del ácido {2-[[2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico con TFA en analogía al **Ejemplo 71** en forma de un aceite amarillento; CL-A: t_R = 0,50 min; [M+H]⁺ = 519,3*

- 20 **Ejemplo 20:**

2-(4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-dimetilaminoetil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida

- 25 a) *N*-(2-(*dimetilamino*)etil)-2-((4-(4-metoxibencil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]-oxazepin-9-il)amino)-*N*-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida a una solución de (4-(4-metoxibencil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-il)glicina **Precursor 4A4** (430 mg, 0,879 mmol), *N*-(2-(trifluorometil)bencil)-*N*',*N*'-dimetiletano-1,2-diamina **Amina B1** (217 mg, 0,879 mmol) y HATU (401 mg, 1,05 mmol) en 8 ml de DCM enfriada a 0 °C se añadió DIPEA (0,226 ml, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 2 h. Se añadió agua y la fase orgánica recuperada se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con 24 g de gel de sílice en un sistema DCM/MeOH (gradiente 1:0 a 4:1) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo oscuro. CL-A: t_R = 0,63 min; [M+H]⁺ = 571,2;

- 30 b) *N*-(2-(*dimetilamino*)etil)-2-((2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-il)amino)-*N*-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida: A una solución desgasificada de *N*-(2-(*dimetilamino*)etil)-2-((4-(4-metoxibencil)-

2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*f*][1,4]-oxazepin-9-il)amino)-*N*-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida (143 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y AcOH (0,3 ml) en 3 ml de MeOH (3 ml) a TA se añadió paladio, 10 % en peso sobre carbón activo (16 mg, 0,015 mmol) y la suspensión bien agitada se puso bajo una presión atmosférica de H₂ durante la noche. La mezcla se filtró sobre Celite y se lavó tres veces con MeOH. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento C) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: *t_R* = 0,54 min; [M+H]⁺ = 451,1

c) 2-(4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-dimetilaminoetil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida (Ejemplo 20): A una solución de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-((2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-9-il)amino)-*N*-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida (7 mg, 0,016 mmol) en 0,5 ml de DMF se añadió anhídrido acético (0,0022 ml, 0,023 mmol) seguido de DIPEA (0,0054 ml, 0,031 mmol) y DMAP (1 mg, 0,0078 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento C) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. CL-A: *t_R* = 0,68 min; [M+H]⁺ = 493,1

15 Precursor 4A1:

(4-isobuti)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-9-il)glicina

a) 2-((Isobutilamino)metil)-6-nitrofenol (Precursor 4A1-2): A una solución de 2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (2600 mg, 15,6 mmol) en 60 ml de MeOH a TA bajo Ar se añadió isobutilamina (1,55 ml, 15,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min momento en el que la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se añadió NaBH₄ (677 mg, 17,9 mmol) en porciones. Al final de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 minutos. Se añadió agua (60 ml) y una parte del MeOH se eliminó mediante destilación a presión reducida. La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc; las capas orgánicas combinadas se secaron con Mg₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de pureza adecuada para la siguiente etapa. CL-A: *t_R* = 0,54 min; [M+H]⁺ = 225; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,04 (dd, *J*₁ = 1,7 Hz, *J*₂ = 8,6 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 6,50 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 4,18 (s, 2 H), 2,70 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 1,90 (m, 1 H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H)

b) 2-Hidroxi-*N*-(2-hidroxi-3-nitrobencil)-*N*-isobutilacetamida (Precursor 4A1-3): A una solución de Precursor 4A1-2 (2,880 g, 10,3 mmol) en 75 ml de DCM a TA se añadieron 0,89 ml de una solución de ácido glicólico, 70 % en su peso en H₂O (10,3 mmol) y DIPEA (2,64 ml, 15,4 mmol) seguido de HBTU (4,29 mg, 11,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Como quedaba algo del material de partida, se añadieron 0,45 ml de una solución de ácido glicólico (5,14 mmol), 1,32 ml de DIPEA (7,71 mmol) y finalmente HBTU (2,34 g, 6,16 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h para completarse. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con DCM/NaHCO₃; las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto del título con poca pureza compatible con la siguiente etapa sin necesitar purificación adicional. CL-A: *t_R* = 0,77 min; [M+H]⁺ = 283,3

c) 4-Isobutil-9-nitro-4,5-dihidrobenczo[*f*][1,4]oxazepin-3(2H)-ona (Precursor 4A1-5): A una solución de Precursor 4A1-3 (3,09 g, 10,9 mmol) en 100 ml de THF anhidro a 0 °C se añadió PPh₃ (3,48 g, 13,1 mmol) seguido de solución DEAD al 40 % en tolueno (8,97 ml, 19,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 80 g de gel de sílice con un sistema heptano/EtOAc (gradiente de 4:1 a 1:1) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CL-A: *t_R* = 0,79 min; [M+H+MeCN]⁺ = 306,0; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,84 (dd, *J*₁ = 1,5 Hz, *J*₂ = 8,2 Hz, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,03 (m, 1 H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H)

d) 4-Isobutil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*f*][1,4]oxazepina (Precursor 4A1-6): A una solución de Precursor 4A1-5 (2,93 g, 11,1 mmol) en 40 ml de THF a TA se añadió una solución (1M) de BH₃. THF complejo en THF (22,1 ml, 22,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Como quedaba material de partida en proporciones importantes, se añadió más solución (1M) de BH₃. Se tuvo que añadir más cantidad de THF complejo en THF a TA regularmente y la mezcla se puso a temperatura de reflujo entre tiempos de control. Después de una adición global de 88,4 ml de una solución (1M) de BH₃. THF complejo en THF (88,4 mmol) y tiempo de reflujo total de 44 h, el material de partida ya no era observable y la reacción está completa. La mezcla se enfrió a TA y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 40 ml de MeOH y se trató con 5,5 ml de una solución (4,0 M) de HCl en 1,4-dioxano (22,1 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a TA durante una noche y después se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en 80 g de gel de sílice con un sistema de heptano/EtOAc (gradiente de 4:1 a 0:1) y a continuación EtOAc/(MeOH + solución (7,0M) de NH₃ al 1,5 % en MeOH) (gradiente de 1:0 a 4:1) como eluyentes para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. CL-A: *t_R* = 0,54 min; [M+H]⁺ = 251,2

e) 4-Isobutil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-9-amina (Precursor 4A1-7): A una solución de Precursor 4A1-6 (2,38 g, 9,51 mmol) en 50 ml de acetona a TA se añadió 19 ml de una solución acuosa saturada de cloruro

de amonio (19 ml, 9,51 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C a continuación se añadió polvo de cinc (6,54 g, 100,0 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y la suspensión se agitó vigorosamente a TA durante 24 h. Se añadió EtOAc (25 ml) seguido de Na₂SO₄ (10 g). La suspensión se agitó durante 15 min después se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc después EtOAc/MeOH (9:1). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto con un nivel de pureza compatible con la siguiente etapa. CL-A: $t_R = 0,39$ min; $[M+H]^+ = 221,2$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 6,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,53 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 4,09 (t, $J = 4,1$ Hz, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,19 (t, $J = 4,1$ Hz), 2,28 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,81 (m, 1 H), 0,92 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H)

f) (4-Isobutil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazolin-9-il)glicina (Precursor 4A1): A una solución de 4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-amina (2,61 g, 9,48 mmol) en 100 ml de MeOH anhidro se añadió monohidrato de ácido glioxílico (1,05 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con argón, a continuación se añadió catalizador de Pearlman Pd(OH)₂ (20% Pd/C) (50,4 mg, 0,095 mmol). La solución bien agitada se puso bajo una presión atmosférica de H₂ y se dejó reaccionar a TA durante 48 h. Como podía observarse una cantidad notable de material de partida, la cinética de la reacción se aceleró añadiendo más cantidad de catalizador de Pearlman (252 mg, 0,474 mmol). La mezcla de reacción de puso de nuevo bajo presión atmosférica de H₂ y se agitó adicionalmente a TA durante 5 h. La mezcla se purgó con Ar y se filtró sobre Celite y se lavó tres veces con MeOH. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con 40 g de gel de sílice con un sistema EtOAc/(MeOH + 1% TEA) (gradiente 1:0 a 4:1) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. CL-A: $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+ = 279,4$

20 Precursor 4A2:

(4-etil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-il)glicina

a) N-(2-((terc-Butildimetilsilil)oxi)etil)-N-etil-2-fluoro-3-nitrobenzamida (Precursor 4A2-9): Una solución de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (520 mg, 2,81 mmol) en cloruro de tionilo (6 ml, 82,3 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y se evaporó ampliamente a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en 1 ml de DCM anhidro y se añadió lentamente a una solución de 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-N-etiletan-1-amina (571 mg, 2,81 mmol) en NaOH al 10 % (3 ml) y DCM (2 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó volver a TA y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se extrajo con DCM/H₂O y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-A: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 371,2$

b) 4-Etil-9-nitro-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazolin-5(2H)-ona (Precursor 4A2-10): A una solución de Precursor 4A2-9 (900 mg, 2,43 mmol) en 5 ml de THF anhidro a 0 °C se añadieron 3,04 ml de una solución (1M) de TBAF en THF (3,04 ml, 3,04 mmol). La mezcla de reacción se dejó volver a TA y se agitó a TA durante 20 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla y el THF se eliminó parcialmente por destilación a presión reducida. La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron extensamente a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 24 g de gel de sílice con un sistema heptano/EtOAc (gradiente de 3:2 a 2:3) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. CL-A: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+ = 237,2$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,01 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, 1 H), 7,90 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz), 7,30 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 4,59 (t, $J = 5,2$ Hz, 2 H), 3,71 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,58 (t, $J = 5,2$ Hz, 2 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz)

c) 4-Etil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina (Precursor 4A2-6): A una solución de Precursor 4A2-10 (440 mg, 1,86 mmol) en 6,5 ml de THF a TA se añadieron 7,45 ml de una solución (1 M) de BH₃. THF complejo en THF (7,45 ml, 7,45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadieron MeOH (18 ml) e hidróxido sódico (1,67 g, 41 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a TA durante 24 h. La mezcla se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc/H₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con una pureza compatible con la siguiente etapa química. CL-A: $t_R = 0,42$ min; $[M+H]^+ = 223,1$

c2) 4-Etil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina (Precursor 4A2-6): A una solución 2 M de LiAlH₄ en THF (9.1 ml, 18,2 mmol) en 30 ml de THF seco se añadió ácido sulfúrico 98% (0,484 ml, 9,08 mmol) a 0 °C bajo Ar. La mezcla se agitó a TA durante 2 h a continuación una solución de 4-etil-9-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (715 mg, 3,03 mmol) en 5 ml de THF se añadió gota a gota a TA. La mezcla resultante se agitó durante una noche a TA. Se añadió agua (20 ml) cuidadosamente a 0 °C. Las sales se retiraron por filtración y se añadió DCM (100 ml). La mezcla se agitó durante 15 min, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con una pureza compatible con la siguiente etapa química. CL-A: $t_R = 0,44$ min; $[M+H]^+ = 223,1$

d) y e) (4-Etil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-il)-glicina (Precursor 4A2): estas transformaciones se consiguieron de acuerdo con la metodología descrita para el Precursor 4A1, partiendo del Precursor 4A2-6 en lugar del Precursor 4A1-6, para producir el compuesto del título en forma de un aceite parduzco. CL-A: $t_R = 0,42$ min;

[M+H]⁺ = 251,2. Los detalles analíticos de los intermedios se recogen en la Tabla 2.

Precursor 4A3 ((4-propil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-il)glicina) CL-A: t_R = 0,47 min; [M+H]⁺ = 265,3 y **Precursor 4A4 ((4-(4-metoxibencil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-il)glicina)** CL-A: t_R = 0,58 min; [M+H]⁺ = 343,3 se prepararon aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor 4A1** usando n-propilamina y 4-metoxibencilamina en la primera etapa de la secuencia en lugar de isobutilamina respectivamente. Los detalles analíticos de los intermedios se recogen en la Tabla 2.

5

Tabla 2: Datos analíticos de los intermedios de síntesis de los precursores

Alias	Nombre	Aspecto	t_R [min] (CL-A)	Datos EM m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
4A2-7	4-Etil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-amina	Aceite de color marrón	0,23	193,3	
4A3-2	2-Nitro-6-((propilamino)metil)fenol	Sólido de color amarillo	0,48	211,2	(500 MHz, DMSO) δ : 7,69 (dd, J_1 = 1,9 Hz, J_2 = 8,5 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 6,9 Hz, 1 H), 6,13 (dd, J_1 = 6,9 Hz, J_2 = 8,4 Hz, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 2,78 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 1,61 (h, J = 7,5 Hz, 2 H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3 H)
4A3-3	2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-nitrobencil)-N-propilacetamida	Aceite de color rojo	0,71	269,2	
4A3-5	9-Nitro-4-propil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-3(2H)-ona	Aceite de color amarillo	0,75	251,2	(400 MHz, CDCl ₃) δ : 7,85 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 8,2 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J_1 = 1,4 Hz, J_2 = 7,5 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 8,3 Hz, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,55 (dd, J_1 = 7,4 Hz, J_2 = 8,6 Hz, 2 H), 1,64 (m, 2 H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H)
4A3-6	9-Nitro-4-propil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina	Aceite de color marrón	0,50	237,3	
4A3-7	4-Propil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-amina	Aceite de color marrón	0,33	207,2	
4A4-2	2-(((4-Metoxibencil) amino)metil)-6-nitrofenol	Sólido de color amarillo	0,61	289,1	(400 MHz, DMSO) δ : 7,70 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,27 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H)
4A4-3	2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-nitrobencil)-N-(4-metoxibencil) acetamida	Aceite de color naranja	0,79	347,1	
4A4-5	4-(4-Metoxibencil)-9-nitro-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-3(2H)-ona	Sólido de color amarillo	0,83	329,1	
4A4-6	4-(4-Metoxibencil)-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina	Aceite de color amarillo	0,60	315,2	(400 MHz, CDCl ₃) δ : 7,64 (dd, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 8,1 Hz, 1 H), 7,23 (m, 3 H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,24 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,84 (s, 3 H), 3,62 (s, 2 H), 3,17 (m, 2 H)
4A4-7	4-(4-Metoxibencil)-S2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-amina	Aceite de color naranja	0,51	285,2	

Precursor 4A5 (4-(Ciclopropilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-il)glicina.

a) Análogamente a la preparación de **precursor 4A2** etapa c2) anterior, 4-ciclopropilmetil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina **4A5-6** se obtuvo a partir de 4-ciclopropilmetil-9-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona **4A5-10** por tratamiento con complejo de borano en THF; CL-A: t_R = 0,51 min; [M+H]⁺ = 249,24.

10

b) Análogamente a la preparación de **precursor 4A1** etapa e) anterior, 4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamina **4A5-7** se obtuvo a partir de 4-ciclopropilmetil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*f*][1,4]oxazepina **4A5-6** por tratamiento con Pd/C 10%; CL-A: $t_R = 0,35$ min; $[M+H]^+ = 219,28$

5 c) en analogía al la preparación de **precursor 4A1** etapa f) anterior, (4-(ciclopropilmetil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-9-il)glicina **4A5** se obtuvo a partir de 4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamina **4A5-7** por tratamiento con monohidrato de ácido glicólico y Pd/C al 10% CL-A: $t_R = 0,48$ min; $[M+H]^+ = 277,24$

Ejemplo 67:

10 **2-(4-Ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

a) *2-[(Ciclopropilmetil-amino)-metil]-6-nitro-fenol* (**Precursor 4A5-2**) se obtuvo de acuerdo con la reacción a) anteriormente descrita para la preparación del **Precursor 4A1-2** usando 2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído y ciclopropilmetanamina. CL-A: $t_R = 0,50$ min; $[M+H]^+ = 223,24$.

15 b) *N-Ciclopropilmetil-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-nitro-bencil)-acetamida* (**Precursor 4A5-3**) se obtuvo de acuerdo con la reacción b) anteriormente descrita para la preparación de **Precursor 4A1-3** usando 2-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-6-nitro-fenol y ácido glicólico. CL-A: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+ = 281,19$.

c) *4-Ciclopropilmetil-9-nitro-4,5-dihidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-3-ona* (**Precursor 4A5-5**): se obtuvo de acuerdo con la reacción c) anteriormente descrita para la preparación de **Precursor 4A1-5** por tratamiento de *N*-ciclopropilmetil-2-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-3-nitro-bencil)-acetamida con DEAD y PPH₃-CL-A: $t_R = 0,77$ min; $[M+H+MeCN]^+ = 304,2$.

20 d) *9-Amino-4-ciclopropilmetil-4,5-dihidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-3-ona* (**Precursor 4E1-1**): Un matraz se llenó con Pd/C 10% húmedo (223 mg, 2,1 mmol). Se añadieron 10 ml de MeOH bajo Ar. 4-Ciclopropilmetil-9-nitro-4,5-dihidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-3-ona (1100 mg, 4,19 mmol) se suspendió en 10 ml de MeOH, la suspensión resultante se purgó con argón y a continuación se añadió a la suspensión de Pd. La mezcla de color oscuro se agitó bajo atmósfera de H₂ a TA durante una noche. La mezcla se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida para proporcionar el producto en bruto con un nivel de pureza compatible con la siguiente etapa. CL-A: $t_R = 0,54$ min; $[M+MeCN]^+ = 274,14$.

25 e) *El ácido (4-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acético* (**Precursor 4E1**) se obtuvo de acuerdo con la reacción f) anteriormente descrita para la preparación de **Precursor 4A1** por tratamiento de *9-amino-4-ciclopropilmetil-4,5-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-3-ona* con monohidrato de ácido glicólico y Pd/C 10% bajo atmósfera de H₂. CL-A: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 297,16$.

Ejemplo 65:

Análogamente al Ejemplo 1, la condensación del **Precursor 4E1** con la amina **B24** produce la 2-(4-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-pirrolidin-1-il-etil)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida. CL-B: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+ = 546,3$.

35 Ejemplo 66:

Análogamente al Ejemplo 1, la condensación del **Precursor 4E1** con la amina **B16** produce la *N*-(2-*terc*-butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida. CL-B: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 547,3$.

Ejemplo 67:

40 Análogamente al Ejemplo 1, la condensación del **Precursor 4E1** con la amina **B1** produce la 2-(4-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida. CL-B: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 519,3$.

Ejemplo 68:

45 **2-(4-Ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-isopropilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

Etapa 1) Éster *terc*-butílico del ácido {2-[[2-(4-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico

50 Análogamente al **Ejemplo 1**, la condensación del **Precursor 4E1** con la amina **B21** produce el éster *terc*-butílico del ácido {2-[[2-(4-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico éster en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-A: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 633,28$.

Etapa 2) El compuesto del título se obtuvo por tratamiento del éster *terc*-butílico del ácido {2-[[2-(4-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico con TFA en analogía al **Ejemplo 71** en forma de un aceite amarillento; CL-B: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+ = 533,3$.

Ejemplo 21:

5 ***N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-((4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-il)amino)-*N*-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida**

10 a) *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-((4-etil-1-(4-metoxibencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-il)amino)-*N*-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida: a una solución de (4-etil-1-(4-metoxibencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-il)glicina **Precursor 4B1** (135 mg, 0,347 mmol) y *N*-(2-(trifluorometil)bencil)-*N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina **Amina B1** (85,5 mg, 0,347 mmol) en 3 ml de DCM a TA se añadieron HATU (158 mg, 0,417 mmol) y DIPEA (0,0891 ml, 0,521 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 4 h. Se añadió agua y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo. El producto en bruto se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-A: $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+ = 598,1$

20 b) *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-((4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-il)amino)-*N*-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida (**Ejemplo 21**): *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-((4-etil-1-(4-metoxibencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-il)amino)-*N*-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida (320 mg, 0,268 mmol) se disolvió en 4 ml de TFA y se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C y se inactivó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa resultante se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento C) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+ = 478,1$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), mezcla 55:45 de dos rotámeros:

25 Espectro del rotámero mayoritario δ 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,52 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,43 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,75 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,62 (t, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 2 H), 3,79 (d, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,60 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 3,13 (m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,53 (c, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,45 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 2,26 (s, 6 H), 1,11 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H)

30 Espectro del rotámero minoritario δ 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,84 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,68 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 4,07 (d, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 3,18 (m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,56 (c, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,53 (m, 2 H), 2,24 (s, 6 H), 1,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H)

Precursor 4B1:

(4-Etil-1-(4-metoxibencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-il)glicina

35 a) (4-metoxibencil)(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (**Precursor 4B-2**): a una suspensión de peryodinano de Dess-Martin (1,36 g, 3,19 mmol) en 20 ml de DCM anhidro se añadió una solución de (2-hidroxietil)(4-metoxibencil)carbamato de *terc*-butilo (749 mg, 2,66 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 150 minutos. Se añadió tiosulfato de sodio (1M ac) (26,6 ml, 26,6 mmol) y el sistema bifásico se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Mg₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 40 g de gel de sílice con un sistema heptano/EtOAc (gradiente de 9:1 a 1:1) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente de color amarillo. CL-A: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 280,1$ & $[M+H+MeCN-¹Bu]^+ = 265,2$

45 b) (2-(Etilamino)etil)(4-metoxibencil)carbamato de *terc*-butilo (**Precursor 4B1-4**): A una solución de **Precursor 4B-2** (565 mg, 1,42 mmol) en 20 ml de MeOH a TA se añadieron 1,42 ml de una solución a (2,0 M) de etilamina en MeOH (1,42 ml, 2,83 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h después se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (107 mg, 2,83 mmol) en porciones, a continuación, se dejó que la mezcla volviera lentamente a TA y se agitó a TA durante 90 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con DCM/H₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con una pureza aceptable para la siguiente etapa. CL-A: $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+ = 309,4$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,31 (m, 2 H), 2,73 (m, 2 H), 2,62 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,49 (m, 9 H), 1,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H)

55 c) (2-(*N*-etil-2-fluoro-3-nitrobenzamido)etil)(4-metoxibencil)carbamato de *terc*-butilo (**Precursor 4B1-5**): Una solución de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (285 mg, 1,54 mmol) en cloruro de tionilo (3,29 ml, 45,1 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y se evaporó ampliamente a presión reducida. El residuo se disolvió volvió a disolver en 0,6 ml de DCM anhidro y la solución resultante se añadió lentamente a una solución

de **Precursor 4B-4** (540 mg, 1,54 mmol) en NaOH 10% (1,6 ml) y DCM (1 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla volviera lentamente a TA y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se extrajo con DCM/H₂O y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-A: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 476,3$

d) **4-Etil-1-(4-metoxibencil)-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (Precursor 4B1-6)**: A una solución de **Precursor 4B1-5** (843 mg, 1,56 mmol) en 25 ml de 1,4-dioxano a TA se añadieron 10,1 ml de una solución de HCl (4,0 M) en dioxano (10,1 ml, 40,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 40 hasta finalizar la reacción. La mezcla se evaporó abundantemente a presión reducida. El residuo se volvió a disolvió en 25 ml de DMF y DIPEA (0,54 ml, 3,12 mmol) se añadió a TA. La mezcla de reacción se agitó a continuación a TA durante una noche. La mezcla se extrae con EtOAc/NH₄Cl sat. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. El producto en bruto se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-A: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 356,2$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,92 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1 H), 7,86 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1 H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,58 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,48 (t, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 3,29 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H)

e) **4-Etil-1-(4-metoxibencil)-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina (Precursor 4B1-7)**: A una solución de **Precursor 4B1-6** (616 mg, 1,39 mmol) en 5 ml de THF a TA se añadieron 5,55 ml de una solución (1 M) de BH₃. THF complejo en THF (5,55 ml, 5,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 64 h. Se obtuvo el compuesto deseado pero contaminado con algo de material de partida sin proteger, 4-etil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadieron MeOH (15 ml) e hidróxido sódico (1,25 g, 31 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a TA durante 24 h. La mezcla se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc/H₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Este producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. CL-A: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+ = 342,2$

f) **4-Etil-1-(4-metoxibencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-amina (Precursor 4B1-8)**: A una solución de **Precursor 4B1-7** (521 mg, 0,763 mmol) en 10 ml de acetona a TA se añadieron 2 ml de una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C después se añadió polvo de cinc (524 mg, 8,01 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y la suspensión se agitó vigorosamente a TA durante 16 h. Se añadió EtOAc (5 ml) seguido de 2 g de Na₂SO₄. La suspensión se agitó durante 15 min después se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc después EtOAc/MeOH (9:1). La fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con 24 g de gel de sílice con un sistema heptano/EtOAc (gradiente de 4:1 a 0:1) como eluyente y después una segunda vez mediante HPLC prep (Procedimiento C) para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. CL-A: $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+ = 312,2$

g) **(4-Etil-1-(4-metoxibencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-il)-glicina (Precursor 4B1)**: A una solución de **Precursor 4B1-8** (115 mg, 0,369 mmol) en 2,5 ml de MeOH se añadió monohidrato de ácido glioxílico (40,8 mg, 0,443 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con argón, a continuación se añadió catalizador de Pearlman Pd(OH)₂ (20% Pd/C) (77,8 mg, 0,554 mmol). La suspensión bien agitada se puso bajo presión atmosférica de H₂ y se dejó reaccionar a TA durante 24 h. La mezcla se purgó con Ar y se filtró sobre Celite y se lavó tres veces con MeOH. El disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja de pureza compatible con la siguiente etapa. CL-A: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 370,2$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz), 7,06 (dd, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 8,3$ Hz), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 4,33-4,49 (m, 1 H), 4,23 (d, $J = 13,3$ Hz, 1 H), 4,01 (d, $J = 13,3$ Hz, 1 H), 3,75-3,91 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,51 (s, 2 H), 3,14-3,37 (m, 2 H), 2,75-2,99 (m, 4 H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H)

Ejemplo 42:

2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetil-amino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida

A una solución de ácido (4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acético **Precursor 4F1** (55 mg, 0,16 mmol) y *N*-(2-(trifluorometil)bencil)-*N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina **Amina B1** (40 mg, 0,16 mmol) en 3 ml de DCM a TA se añadieron HATU (75 mg, 0,2 mmol) y DIPEA (0,056 ml, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 4 h. Se añadió agua y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento C) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color beige. CL-B: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+ = 532,3$

Precursor 4F1:

Ácido (4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acético

- 5 a) Éster terc-butílico del ácido [2-(Ciclopropilmetil-amino)-etil]-metil-carbámico (Precursor 4B2-4): Se añadió ciclopropanocarboxaldehído (3,43 ml, 45,9 mmol) a una solución de *N*-Boc-*N*-metiletilendiamina (8,21 ml, 44,5 mmol) en MeOH (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se enfrió a 0 °C. Se añadió NaBH₄ (1911 mg, 50,5 mmol, 1,1 equiv.) en 5 porciones y la reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con DCM/H₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con una pureza aceptable para la siguiente etapa. CL-A: *t*_R = 0,53 min; [M+H]⁺ = 229,25
- 10 b) Éster terc-butílico del ácido {2-[Ciclopropilmetil-(2-fluoro-3-nitro-benzoil)-amino]-etil}-metil-carbámico (Precursor 4B2-5): Una solución de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (1 g, 5,4 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml, 137 mmol) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a TA y se evaporó ampliamente a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en 5 ml de DCM anhidro y se trató lentamente sucesivamente con DIPEA (1,4 ml, 8,1 mmol) y **Precursor 4B2-4** (1,393 g, 3,78 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla volviera lentamente a TA y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se extrajo con DCM/H₂O y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 80 g de gel de sílice con un sistema heptano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:4) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: *t*_R = 0,90 min; [M+H]⁺ = 396,13
- 15 c) 4-Ciclopropilmetil-1-metil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (Precursor 4B2-6): A una solución de **Precursor 4B2-5** (1,28 g, 2,78 mmol) en 5 ml de DCM a TA se añadieron 1,28 g de TFA (16,7 mmol) La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6h hasta finalizar la reacción. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en 15 ml de AcOEt y solución acuosa de NaOH 1 M hasta que la solución tuvo un pH de 14. La mezcla se agitó intensamente durante 10 min. En ese tiempo se produjo la ciclación. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con 15 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con 15 ml de HCl 0,1 N, una vez con 15 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. El producto en bruto se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-A: *t*_R = 0,82 min; [M+H]⁺ = 276,18
- 20 d) 9-Amino-4-ciclopropilmetil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (Precursor 4F1-1): A una solución de **Precursor 4B2-6** (792 mg, 2,82 mmol) en 10 ml de acetona a TA se añadió 4,4 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2,2 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C a continuación se añadió polvo de cinc (1933 mg, 29,6 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y la suspensión se agitó vigorosamente a TA durante 24 h. Se añadió EtOAc (10 ml) seguido de Na₂SO₄ (3 g). La suspensión se agitó durante 15 min después se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc después EtOAc/MeOH (9:1). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto con un nivel de pureza compatible con la siguiente etapa. CL-A: *t*_R = 0,51 min; [M+H]⁺ = 246,21
- 30 e) Éster bencílico del ácido (4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acético (Precursor 4F1-2): A una solución de **Precursor 4F1-1** (286 mg, 1,17 mmol) en 3 ml de MeCN se añadió bromoacetato de bencilo (267 mg, 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. Se volvió a añadir bromoacetato de bencilo (53 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en 20 ml de DCM y se lavó con 20 ml NaOH. La fase acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento C) para producir el compuesto del título en forma de una goma de color naranja. CL-A: *t*_R = 0,92 min; [M+H]⁺ = 394,19
- 35 f) Ácido (4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acético (Precursor 4F1): A una suspensión de Pd/C 10% (44,6 mg, 0,42 mmol, 50 % húmedo) en MeOH (5 ml) se añadió una solución de **Precursor 4F1-2** (330 mg, 0,84 mmol) en 5 ml de MeOH. La mezcla de reacción de reacción se desgasificó bajo presión atmosférica de H₂ y se dejó reaccionar a TA durante 4 h. La mezcla se purgó con Ar y se filtró sobre Celite® y se lavó tres veces con MeOH. El disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja de pureza compatible con la siguiente etapa. CL-A: *t*_R = 0,66 min; [M+H]⁺ = 304,19

Ejemplo 43:

- 50 ***N*-(2-terc-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

Análogamente al **Ejemplo 1**, la condensación del **Precursor 4F1** con *N*-terc-butyl-*N'*-(2-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina (amina **B16**) produce *N*-(2-terc-butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida. CL-B: *t*_R = 0,79 min; [M+H]⁺ = 560,3

- 55 **Ejemplo 44:**

2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-*N*-(2-dimetil-amino-etil)-*N*-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida

Análogamente al **Ejemplo 1**, la condensación del **Precursor 4F1** con *N,N*-dimetil-*N'*-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina (amina **B20**) produce 2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida. CL-B: $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+ = 479,3$

Ejemplo 45:

- 5 ***N*-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida**

Análogamente al **Ejemplo 1**, la condensación del **Precursor 4F1** con *N'*-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-*N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (amina **B2**) produce *N*-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida CL-B: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+ = 499,3$

10 **Ejemplo 46:**

- 2*-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

Etapa 1) Éster terc-butílico del ácido {2-[[2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico.

- 15 Análogamente al **Ejemplo 1**, la condensación del **Precursor 4F1** con la amina **B21** produce éster terc-butílico del ácido {2-[[2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico en forma de un sólido de color amarillo. CL-A: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 646,33$

- 20 *Etapa 2*) El compuesto del título se obtuvo por tratamiento de éster terc-butílico del ácido {2-[[2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometilbencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico con TFA en analogía al **Ejemplo 71** en forma de un aceite amarillento; CL-B: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 546,3$

Ejemplo 47:

- 2*-(1,4-Dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida**

- 25 Análogamente al **Ejemplo 1**, la condensación del **Precursor 4F2** con (2-morfolin-4-il-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amina (amina **B27**) produce 2-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida. CL-B: $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+ = 563,3$

Precursor 4F2:

Sal sódica de acetato de (1,4-Dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acético

- 30 a) ***1,4-Dietil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (Precursor 4B3-6)***. A una solución de 2-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (6 g, 28,6 mmol) en *n*-butanol (25 ml) se añadieron Na_2CO_3 (3034 mg, 28,6 mmol) y *N,N'*-dietiletildiamina (4,32 ml, 28,6 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x150 ml), secó con MgSO_4 , y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 80 g de gel de sílice con heptano/EtOAc (gradiente de 9:1 a 0:10) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+ = 264,25$

- 35 b) ***9-Amino-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (Precursor 4F2-1)***: Análogamente a la reacción d) para dar el **precursor 4F1-1**, se obtuvo 9-amino-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ona a partir del **precursor 4B3-6** por tratamiento con Zn y cloruro de amonio. CL-A: $t_R = 0,46$ min; $[M+H]^+ = 234,27$

- 40 c) ***éster metílico del ácido (1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acético (Precursor 4F2-2)***: Análogamente a la reacción e) para dar el **precursor 4F1-2**, se obtuvo éster metílico del ácido (1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acético a partir del **precursor 4F1-1** por tratamiento con bromoacetato de metilo. CL-A: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+ = 306,11$

- 45 d) ***Sal sódica de ((1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acetato (Precursor 4F2)***: Análogamente a la reacción f) para dar el **precursor 4F1**, se obtiene el compuesto del título a partir del **precursor 4F2-2** por tratamiento con hidróxido sódico en agua/THF. CL-A: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 292,25$

Ejemplo 48:

- 2*-(1,4-Dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-*N*-(2-pirrolidin-1-il-etil)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida**

- 50 Análogamente al **Ejemplo 1**, la condensación del **Precursor 4F2** con (2-pirrolidin-1-il-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-

ilmetil)-amina (amina **B24**) produce el compuesto del título. CL-B: $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+ = 547,3$

Ejemplo 49:

2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida

- 5 Análogamente al **Ejemplo 1**, la condensación del **Precursor 4B2** con *N,N*-dimetil-*N'*-(3-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina (amina **B1**) produce el compuesto del título en forma de una goma amarilla. CL-B: $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+ = 518,3$

Precursor 4B2:

Ácido (4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acético

- 10 a) 4-Ciclopropilmetil-1-metil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina (**Precursor 4B2-7**): Análogamente a la síntesis del **Precursor 4B1-7** anteriormente descrita, se obtiene el compuesto del título por tratamiento del **Precursor 4B2-6** con complejo de borano en THF. CL-A: $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+ = 262,26$
- 15 b) 4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamina (**Precursor 4B2-8**): Análogamente a la reacción f) de la síntesis para dar el **precursor 4B1-8** anteriormente descrita, se obtiene el compuesto del título a partir del **precursor 4B2-7** por tratamiento con Zn y cloruro de amonio. CL-A: $t_R = 0,37$ min; $[M+H]^+ = 232,32$
- 20 c) Ácido (4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acético (**Precursor 4B2**): Análogamente a la reacción g) de la síntesis para dar el **precursor 4B1** anteriormente descrita se obtiene el compuesto del título a partir del **precursor 4B2-8** por tratamiento con monohidrato de ácido glioxílico bajo atmósfera de hidrógeno. CL-A: $t_R = 0,53$ min; $[M+H]^+ = 290,13$

Ejemplo 50:

Éster terc-butílico del ácido {2-[[2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4] diazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico

- 25 Análogamente al **Ejemplo 1**, la condensación del **Precursor 4B2** con éster *terc*-butílico del ácido isopropil-[2-(2-trifluorometil-bencilamino)-etil]-carbámico (amina **B21**) produce el compuesto del título en forma de una goma amarilla. CL-B: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 632,4$

Ejemplo 51:

2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida

- 30 Análogamente al **Ejemplo 1**, la condensación del **Precursor 4B2** con (2-pirrolidin-1-il-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amina (amina **B24**) produce el compuesto del título en forma de una goma amarilla. CL-B: $t_R = 0,46$ min; $[M+H]^+ = 545,3$

Ejemplo 52:

- 35 **2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-isopropilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida** Análogamente al **Ejemplo 71**, el tratamiento del **Ejemplo 50** con TFA en DCM produce el compuesto del título en forma de un aceite amarillento. CL-B: $t_R = 0,53$ min; $[M+H]^+ = 532,3$

Ejemplo 55:

2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida

- 40 Análogamente al **Ejemplo 1**, la condensación del **Precursor 4B2** con (2-morfolin-4-il-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amina (amina **B27**) produce el compuesto del título en forma de una goma amarilla. CL-B: $t_R = 0,46$ min; $[M+H]^+ = 560,3$

Ejemplo 22

- 45 **2-(4-Ciclopropilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

Etapa 1) *N*-Ciclopropilmetil-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-etil)-6-nitro-benzamida (**Precursor 5A1-7**)

Una mezcla de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico (1000 mg, 5,4 mmol) y cloruro de tionilo (5.92 ml, 15.11 equiv.) se

calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta TA y después se concentró. El residuo se disolvió en tolueno y se volvió a concentrar para retirar el posible exceso de cloruro de tionilo remanente. El residuo se disolvió en 10 ml de THF y la solución resultante se enfrió a 0 °C a continuación se añadió una solución de 2-
 5 [(ciclopropilmetil)amino]etan-1-ol (622 mg, 1 equiv.) y TEA (1.13 ml, 1.5 equiv.) disuelta en 10 ml de THF. La mezcla se dejó después calentar hasta TA y se agitó a esta temperatura adicionalmente durante 72 h. La mezcla se vertió sobre agua a continuación y la fase acuosa resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color gris claro. Este compuesto es una mezcla de rotámeros que se pudo separar mediante CL-EM, pero que se equilibró lentamente después de un periodo de reposo. CL-A: t_R = 0,63 y 0,65 min; [M+H]⁺ = 283,3

10 **Etapa 2) 4-Ciclopropilmetil-6-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (Precursor 5A1-8)**

A una solución de **Precursor 5A1-7** (1200 mg, 4,25 mmol) en 100 ml de THF agitada a 0 °C en un baño de hielo se añadió en pequeñas porciones NaH (187 mg, 1,1 equiv.). La suspensión de color marrón claro se agitó a TA durante 2 h. A continuación se añadió más cantidad de NaH (200 mg, 1,2 equiv.) y la agitación se continuó a TA durante una noche. La solución de color pardo se vertió sobre agua y la solución acuosa resultante se extrajo dos veces con EtOAc.
 15 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró después se evaporó a presión reducida para proporcionar tras cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Biotage, SNAP 50 g, gradiente Hept/EtOAc de 100:0 a 60:40) que produjo el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: t_R = 0,75 min; [M+H]⁺ = 263,2; RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,73 (m, 1 H), 7,65 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J₁ = 0,9 Hz, J₂ = 8,1 Hz, 1 H), 4,40 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,73 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,43 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,09 (m, 1 H), 0,52 (m, 2 H), 0,32 (m, 2 H)
 20

Etapa 3) 4-Ciclopropilmetil-6-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina (Precursor 5A1-9)

A una solución de **Precursor 5A1-8** (291 mg, 0,821 mmol) en 10 ml de THF agitada a TA se añadió BH₃ 1 M. Solución de complejo de THF en THF (3.92 ml, 4,7 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, después se añadió solución de complejo de BH₃ 1 M en THF (1 ml, 1,2 equiv.) y el reflujo se continuó durante 8 h, después se volvió a
 25 añadir más cantidad de solución de complejo de BH₃ 1 M en THF (2 ml, 2,4 equiv.) y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 10 ml de MeOH y NaOH sólido (996 mg, 22 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Después, el MeOH se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc. Después de la adición de agua, la fase acuosa resultante se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, después se secó con MgSO₄. La filtración y la evaporación del disolvente a presión reducida seguido de purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Biotage, SNAP 25 g, gradiente Hept/EtOAc de 95:5 a 50:50) que produjo el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: t_R = 0,49 min; [M+H]⁺ = 249,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 7,54 (dd, J₁ = 1,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz, 1 H), 7,40 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J₁ = 1,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz, 1 H), 4,14 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,07 (m, 2 H), 2,39 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 0,81 (m, 1 H), 0,44 (m, 2 H), 0,04 (m, 2 H)
 30

35 **Etapa 4): 4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamina (Precursor 5A1-10)**

A una solución de **Precursor 5A1-9** (165 mg, 0,545 mmol) en 10 ml de acetona agitada a TA se añadieron 2 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl y polvo de Zn (558 mg, 15,6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después se añadió EtOAc y la fase orgánica resultante se secó con Na₂SO₄. Después de la filtración a través de celite y enjuagado de la torta de filtro con EtOAc, la mezcla se concentró al vacío y se secó con alto vacío para producir el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo que se usó tal cual en la siguiente
 40 etapa. CL-A: t_R = 0,45 min; [M+H]⁺ = 219,3

Etapa 5): Ácido (4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-acético (Precursor 5A1-11)

A una solución de **Precursor 5A1-10** (115 mg, 0,5 mmol) en 3 ml de MeOH se añadieron sucesivamente una solución de ácido glioxílico al 50 %. (0,0755 ml, 1,1 equiv.) y TEA (0,0766 ml, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min después se añadió NaBH₃CN (34,6 mg, 1,1 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió sobre agua a continuación (pH 6-7) y la fase acuosa resultante se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se filtraron. La evaporación de los disolventes a presión reducida produjo una pequeña cantidad de producto en bruto en se disolvió en la fase acuosa. A continuación, la fase acuosa se evaporó a presión reducida y el sólido en bruto obtenido se suspendió en MeOH/DCM.
 45 Después de la filtración y el secado a alto vacío, esto produjo el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco. CL-A: t_R = 0,50 min; [M+H]⁺ = 277,3
 50

Etapa 6): A una solución de **Precursor 5A1-11** (79 mg, 0,14 mmol) en 2 ml de DMF agitada a TA se añadieron **Amina B1** (42,2 mg, 1,1 equiv.), HATU (63,9 mg, 1,2 equiv.) y DIPEA (48 µl, 2 equiv.). La suspensión de color amarillo se agitó durante 1 h a ta. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄ después se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep (Procedimiento C) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: t_R = 0,61 min; [M+H]⁺ = 505,2
 55

Los **Ejemplos 86-88 y 91-94** relacionados en la **Tabla 3** se prepararon aplicando el procedimiento descrito para el

Ejemplo 22 usando el correspondiente **Precursor 5A1-11** y **Amina** respectivamente.

Tabla 3: Ejemplos 86-88 y 91-94

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (CL-B)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
86	<i>N</i> -(2-Cloro-bencil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,46	471,2
87	2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)- <i>N</i> -(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,38	452,3
88	2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][4]oxazepin-6-ilamino)- <i>N</i> -(2,3-dicloro-bencil)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,51	505,2
91	<i>N</i> -(2- <i>terc</i> -Butilamino-etil)- <i>N</i> -(2-cloro-bencil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-acetamida	0,49	499,3
92	<i>N</i> -(2- <i>terc</i> -Butilamino-etil)- <i>N</i> -(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-acetamida	0,43	500,3
93	<i>N</i> -(2- <i>terc</i> -Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)- <i>N</i> -(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,52	533,3
94	<i>N</i> -(2- <i>terc</i> -Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)- <i>N</i> -(3-trifluorometilpiridin-2-ilmetil)-acetamida	0,46	534,3

Ejemplo 89

5 **2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

Etapa a): (2-(2-((4-(Ciclopropilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-il)amino)-*N*-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil)(isopropil)carbamato de *terc*-butilo

10 Tal como se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 22, el Precursor **5A1-11** se hace reaccionar con la amina **B21** para producir el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC preparativa. CL-A: t_R = 1,23 min; [M+H]⁺ = 633,2.

Etapa b): El producto de la Etapa a) se disolvió en DCM y se añadieron 2 equiv. de TFA. La solución resultante se dejó en agitación a ta durante 2 h. La evaporación del disolvente al vacío seguido de secado intenso a alto vacío produce el compuesto del título puro en forma de un aceite de color amarillo. CL-B: t_R = 0,51 min; [M+H]⁺ = 519,3

Ejemplo 90

15 **2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida**

20 Se obtuvo como se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 89** usando en la primera etapa la amina **B28** en lugar de la amina **B21** para producir (2-(2-((4-(ciclopropilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-il)amino)-*N*-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)acetamido)etil)(isopropil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo CL-A: t_R = 1,01 min; [M+H]⁺ = 620,2 y después en una segunda etapa el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo CL-B: t_R = 0,44 min; [M+H]⁺ = 520,3

Ejemplo 23

25 **2-(3-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-iloxi)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

25 *Etapa 1): 2,2,2-Trifluoro-1-(6-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona*

30 6-Metoxi-2,3,4,5-1H-benzazepina (1 g, 5,64 mmol) se disolvió en 10 ml de DCM. La solución se enfrió a 0 °C después se añadieron TEA (2,36 ml, 3 equiv.) y TFAA (0,877 ml, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h después se dejó calentar a ta. La mezcla se lavó con agua, después con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó, después se secó a alto vacío para producir el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa. CL-A: t_R = 0,89 min; [M+H]⁺ = nd; RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,14 (td, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 8,1 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,80 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,78 (m, 3 H), 3,67 (m, 4 H), 3,01 (m, 4 H).

Etapa 2): 2,2,2-Trifluoro-1-(6-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona (Precursor 3A1-1)

A una solución de BB₃ 1 M en DCM (9,25 ml, 9,25 mol, 1,6 equiv.), enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota una solución

de 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona de la Etapa 1) (1,58 g, 5,78 mol) en 5 ml de DCM manteniendo la temperatura entre 0 °C y 10 °C en un baño de agua enfriada con hielo. La solución de color pardo se dejó entonces calentar a TA y se agitó adicionalmente durante 2 h30 a esta temperatura. El producto en bruto se vertió en agua enfriada con hielo y la fase acuosa resultante se extrajo a continuación tres veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó con MgSO₄. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa. CL-A: t_R = 0,78 min; [M+H]⁺ = nd

Etapa 3): Éster metílico del ácido [3-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-iloxi]-acético (Precursor 3A1-2)

A una solución de **Precursor 3A1-1** (700 mg, 2,7 mmol) en 8 ml de acetona agitada a TA se añadieron K₂CO₃ (560 mg, 1,5 equiv.) y bromoacetato de metilo (0,256 ml, 1 equiv.). La reacción se agitó durante 5h30 a 80 °C. Después de la filtración del sólido de color blanco formado, el filtrado se evaporó a presión reducida, se secó con HV para producir el producto del subtítulo esperado en forma de un aceite de color amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa. CL-A: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺ = 332,2; RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,10 (td, J₁ = 2,9 Hz, J₂ = 7,9 Hz, 1 H), 6,83 (m, 2 H), 4,80 (m, 2 H), 3,69 (m, 7 H), 3,10 (m, 2 H), 2,99 (m, 2 H)

Etapa 4): Ácido (2,3,4,5-Tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-iloxi)-acético

A una solución de **Precursor 3A1-2** (960 mg, 2,9 mmol) en 10 ml de MeOH agitada a TA se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M. (5,8 ml, 2 equiv.). La mezcla de color amarillo se agitó a TA durante 2 h, después se añadió una solución acuosa de HCl 1 N pH > 7. A continuación, la fase acuosa se evaporó a presión reducida y después se secó a alto vacío para producir el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo que contenía 2 equivalentes de NaCl. CL-A: t_R = 0,43 min; [M+H]⁺ = 222,6

Etapa 5): (3-(terc-Butoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-il)-glicina (Precursor 3A1-3)

A una solución en agitación del ácido (2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-iloxi)-acético de la Etapa 4) (990 mg, 3,08 mmol) en 6 ml de THF y 10 ml de agua agitada a TA se añadieron NaOH (246 mg, 2 equiv.) y Boc₂O (739 mg, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl 1M (pH 6) después se evaporó para dar el compuesto del título mezclado con 2 eq de NaCl en forma de un sólido de color amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa. CL-A: t_R = 0,82 min; [M+H]⁺ = 322,1

Etapa 6): 6-[(2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-acetato de terc-butilo (Precursor 3A1-4)

A una solución de **Precursor 3A1-3** (1,41 g, 3,49 mmol) y **Amina B1** (953 mg, 1,05 equiv.) en 20 ml de DCM se añadieron HATU (1682 mg, 1,2 equiv.) y DIPEA (1,26 ml, 2 equiv.). La suspensión de color amarillo se agitó durante 2 h a ta. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y a continuación con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Biotage, SNAP 25 g, gradiente Hept/EtOAc 30:70 a 80:20 a 0:100). El producto obtenido se disolvió en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, después agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. Esto produce el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: t_R = 0,81 min; [M+H]⁺ = 550,2

Etapa 7): N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-iloxi)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida (Precursor 3A1)

A una solución de **Precursor 3A1-4** (750 mg, 1,19 mmol) disuelto en 10 ml de DCM se añadió HCl 4 N en solución de dioxano. (1,18 ml, 4 equiv.) y la mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante 2 h, después se volvió a añadir HCl 4 N en solución de dioxano (0,59 ml, 2 equiv.) y la mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante 4 h. Después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta pH > 9 y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera después se secó con MgSO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa. CL-A: t_R = 0,54 min; [M+H]⁺ = 449,9

Etapa 8): A una solución de **Precursor 3A1** (100 mg, 0,206 mmol) en 2 ml de DCM se añadió a TA ciclopropanocarboxaldehído (31 µl, 2,331 equiv.) y DIPEA (70,5 µl, 2,314 equiv.). La suspensión de color amarillo se agitó durante 10 min a TA después se añadió NaBH(OAc)₃ (75,4 mg, 2 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a ta. Se añadieron ciclopropanocarboxaldehído (31 µl, 2,331 equiv.) y NaBH(OAc)₃ (75,4 mg, 2 equiv.) de nuevo y la agitación continuó durante 2 h. Se añadió agua y la fase acuosa resultante se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, después salmuera y se secó con MgSO₄. La fase orgánica se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante dos HPLC prep sucesivas (Procedimiento C, después Procedimiento D) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. CL-B: t_R = 0,59 min; [M+H]⁺ = 504,1; RMN ¹H (d₆-DMSO) 64:36 mezcla de rotámeros δ: 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 0,36 H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 0,64 H), 7,67 (m, 0,36 H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 0,64 H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 0,36 H),

7,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 0,64 H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,12 (t, $J = 7,9$ Hz, 0,64 H), 7,05 (t, $J = 7,9$ Hz, 0,36 H), 6,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,64 H), 6,80 (m, 1 H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,36 H), 5,10 (s, 1,28 H), 4,84 (s, 0,72 H), 4,74 (m, 2 H), 3,49 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 3,27-2,90 (m, 8 H), 2,85 (d, $J = 6,9$ Hz, 1,28 H), 2,79 (d, $J = 6,9$ Hz, 0,72 H), 2,70 (t, $J = 6,2$ Hz, 0,72 H), 2,57 (t, $J = 6,1$ Hz, 1,28 H), 2,35 (s, 2,16 H), 2,25 (s, 3,84 H), 1,01 (m, 1 H), 0,58 (m, 2 H), 0,27 (m, 2 H).

5 Ejemplo 24

***N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-[3-(2-metoxi-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-6-iloxi]-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

A una solución de **Precursor 3A1** (100 mg, 0,146 mmol) en 2 ml de DCM se añadió a TA ácido metoxiacético (13,4 μ l, 1,2 equiv.), HATU (66,5 mg, 1,2 equiv.) y DIPEA (49,9 μ l, 2 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche a ta, después se añadió agua y la fase acuosa resultante se extrajo tres veces con DCM usando cartuchos de separación de fases. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep (Procedimiento D). Después de la purificación, el sólido obtenido se disolvió en DCM y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃, las dos capas se separaron y la capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+ = 522,2$

15 Ejemplo 25

2-(3-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-6-iloxi)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida

Se obtuvo a partir del **Precursor 3A1** usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 24** con ácido acético en lugar de ácido metoxiacético proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+ = 492,2$

Ejemplo 26

***N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-6-ilamino]-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

Etapa 1): 3-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-6-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (Precursor 3B1-1)

A una solución de **Precursor 3A1-1** (500 mg, 1,93 mmol) en 5 ml de DCM enfriada a 0 °C en un baño de hielo se añadieron TEA (0,591 ml, 2,2 equiv.) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,409 ml, 1,26 equiv.). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla se vertió a continuación en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Biotage, SNAP 15 g, gradiente Hept/EtOAc 90:10 a 70:30). Esto produce el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = nd$; RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 7,36 (m, 3 H), 3,73 (m, 4 H), 3,12 (m, 4 H).

Etapa 2): Éster terc-butílico del ácido {(2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil}-metil}-carbámico (Precursor 5A1-1)

A una solución de **Amina B1** (1 g, 4,06 mmol) y BOC-Glicina (0,782 g, 1,1 equiv.) en 10 ml de DCM a TA se añadió HATU (2,32 g, 1,5 equiv.) seguido de DIPEA (2,09 ml, 3 equiv.). La solución amarilla se agitó a TA durante 1 h30. A continuación se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Biotage, SNAP 15 g, gradiente Hept/EtOAc 80:20 a 0:100). Esto produce el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 404,3$

Etapa 3): 2-Amino-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida (Precursor 5A1-2)

A una solución de **Precursor 5A1-1** (2,24 g, 3,61 mmol) en 10 ml de DCM a TA se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (6,6 ml, 3 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a ta. La mezcla se concentró, se evaporó simultáneamente con DCM y se secó con alto vacío para producir el compuesto del subtítulo en forma de encendida espuma de color amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa. CL-A: $t_R = 0,40$ min; $[M+H]^+ = 304,2$

Etapa 4): A un tubo para microondas que contenía **Precursor 5A1-2** (375 mg, 2 equiv.), CS₂CO₃ (386 mg, 3,4 equiv.), Pd₂(dba)₂ (63,9 mg, 0,2 equiv.), Brettphos (74,9 mg, 0,4 equiv.) se añadió una solución de **Precursor 3B1-1** (150 mg, 0,349 mmol) en 2 ml de tolueno desgasificado. La mezcla de color marrón se agitó durante 20 min a 140 °C con irradiación de microondas. A continuación se enfrió a TA y se vertió sobre una mezcla de agua/DCM (1:1), las capas se separaron y la fase acuosa resultante se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y los volátiles se retiraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Biotage, SNAP 15 g, gradiente Hept/EtOAc/MeOH 50:50:0 a 0:100:0 a 0:90:10). Esto produce el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 545,1$

Ejemplo 27**2-(3-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

5 **Etapa 1):** N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida (Precursor 3B1)

A una solución de **Ejemplo 26** (80 mg, 0,141 mmol) en 2 ml de MeOH y 1 ml de agua agitada a TA se añadió K₂CO₃ (117 mg, 6 equiv.). La solución amarilla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua y se extrajo con DCM dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃, con salmuera, se secó con MgSO₄. La filtración y la evaporación a presión reducida producir el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa. CL-A: t_R = 0,55min; [M+H]⁺ = 449,1

Etapa 2): El Ejemplo 2 se obtuvo a partir del **Precursor 3B1** como se describe en la síntesis del **Ejemplo 23 (Etapa 8)**. Esto produce el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. CL-A: t_R = 0,60 min; [M+H]⁺ = 503,2; RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) 66:34 mezcla de rotámeros δ: 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 0,34 H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 0,66 H), 7,67 (s, 0,34 H), 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 0,3 Hz, 0,34 H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 0,66 H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 0,34 H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 0,66 H), 6,91 (t, J = 7,7 Hz, 0,66 H), 6,82 (t, J = 7,7 Hz, 0,34 H), 6,48 (d, J = 8,1 Hz, 0,66 H), 6,44 (d, J = 7,4 Hz, 0,66 H), 6,41 (d, J = 7,6 Hz, 0,34 H), 6,24 (d, J = 8,1 Hz, 0,34 H), 5,22 (s a, 0,66 H), 5,17 (s a, 0,34 H), 4,88 (s, 0,68 H), 4,77 (s, 1,32 H), 4,13 (s a, 1,32 H), 3,81 (s a, 0,68 H), 2,86-2,54 (m, 8 H), 2,41 (t, J = 5,9 Hz, 1,32 H), 2,36 (m, 0,68 H), 2,29 (m, 2 H), 2,16 (s, 3,96 H), 2,10 (s, 2,04 H), 0,83 (m, 1 H), 0,44 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 0,05 (m, 2 H).

Ejemplo 28**2-(2-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-6-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

Etapa 1): 2,2,2-Trifluoro-1-(6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[c]azepin-2-il)etan-1-ona Precursor 4C1-1

A una solución de 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina (293 mg, 1,59 mmol) en 5 ml de DCM enfriada a 0 °C se añadieron TEA (0,442 ml, 3,17 mmol) y TFAA (0,243 ml, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó entre 0-5 °C durante 2 h. La fase orgánica se lavó con agua después con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida después se secó con alto vacío. CL-A: t_R = 0,88 min; [M+MeCN+H]⁺ = 315,1

Etapa 2): 2,2,2-Trifluoro-1-(6-hidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[c]azepin-2-il)etan-1-ona

El **Precursor 4C1-2** se obtuvo a partir del **Precursor 4C1-1** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del **Precursor 3A1-1** a partir de 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona. CL-A: t_R = 0,76 min; [M+H]⁺ = n.d.

Etapa 3): 2-(2,2,2-Trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-6-il trifluorometanosulfonato Precursor 4C1-3 se obtuvo a partir de **Precursor 4C1-2** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **Precursor 3B1-1** a partir del **Precursor 3A1-1**. CL-A: t_R = 0,96 min; [M+H]⁺ = n.d.; RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,48 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 7,1 Hz, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 4,75 (s a, 2 H), 3,90 (s a, 3 H), 3,11 (dd, J₁ = 5,0 Hz, J₂ = 6,1 Hz, 2 H), 1,85 (m, 2 H)

Etapa 4): N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-6-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)acetamida Precursor 4C1-4 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la formación del **Ejemplo 26** Etapa 4) usando el **Precursor 5A1-2** y el **Precursor 4C1-3** como materiales de partida. CL-A: t_R = 0,90 min; [M+H]⁺ = 545,0

Etapa 5): N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-6-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida Precursor 4C1

A una solución de **Precursor 4C1-4** (75 mg, 0,11 mmol) en 2 ml de MeOH y 1 ml de agua a TA se añadió K₂CO₃ (43,5 mg, 0,22 mmol). La suspensión de color amarillo se agitó durante 1 h a 60 °C. Después de enfriar la suspensión se vertió en una mezcla de agua y DCM, las capas se separaron y la fase acuosa resultante se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera después se secaron con MgSO₄. La filtración y la evaporación de los volátiles a presión reducida produjo el compuesto del subtítulo que fue lo suficientemente puro para llevar a la siguiente etapa. CL-A: t_R = 0,63 min; [M+H]⁺ = 449,0

Etapa 6): A una solución de **Precursor 4C1** (45 mg, 0,0831 mmol) en 2 ml de DCM se añadieron a TA ciclopropanocarboxaldehído (12,4 µl, 0,166 mmol) y DIPEA (28,4 µl, 0,166 mmol). La suspensión de color amarillo se agitó durante 10 min a TA después se añadió NaBH₃CN (35,2 mg, 0,166 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h más a esta temperatura. Se añadió agua, y la fase acuosa resultante se extrajo con DCM tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera a continuación se secó con MgSO₄. Después de la filtración y evaporación a presión reducida, el producto en bruto se purificó mediante 2 HPLC preparativas (Procedimiento C después Procedimiento D) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color

amarillo. CL-A: $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+ = 503,2$

Ejemplo 29

***N*-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

5 **Etapa 1): 6-amino-4-(ciclopropilmetil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Precursor 5A2-10)**

A una solución de **Precursor 5A1-8** (730 mg, 2,45 mmol) en 10 ml de acetona se añadieron a TA 2 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y cinc en polvo (2508 mg, 38,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. Se añadió EtOAc seguido de Na_2SO_4 sólido. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se enjuagó con EtOAc. La mezcla orgánica combinada se concentró a presión reducida para producir el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo. CL-A: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+ = 233,2$; RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,07 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 5,75 (s, 2 H), 4,20 (t, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 3,48 (t, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 3,40 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 1,06 (m, 1 H), 0,49 (m, 2 H), 0,31 (m, 2 H)

15 **Etapa 2): 4-(Ciclopropilmetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobencof[1,4]oxazepin-6-il)-glicina (Precursor 5A2-11)**

A una solución de **Precursor 5A2-10** (670 mg, 2,17 mmol) en 10 ml de MeOH se añadieron solución de ácido glicólico en agua (0,595 ml, 4,34 mmol) y TEA (0,453 ml, 3,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min después se añadió $NaBH_3CN$ (272 mg, 4,33 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. A continuación se vertió en agua y la fase acuosa neutra resultante se extrajo a continuación dos veces con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron evaporó para producir el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-A: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 291,1$

Etapa 3): A una solución de **Precursor 5A2-11** (82 mg, 0,261 mmol) en 1,4 ml de DMF se añadieron a TA la **Amina B16** (71,6 mg, 0,261 mmol), HATU (119 mg, 0,313 mmol) y DIPEA (89,4 μ l, 0,522 mmol). La suspensión de color amarillo se agitó durante 2 h a ta., se vertió sobre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa resultante se extrajo dos veces con EtOAc, la fase orgánica combinada se lavó a continuación con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante HPLC prep (Procedimiento C) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-A: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 547,1$; RMN 1H 400 MHz, d_6 -DMSO) 75:25 mezcla de rotámeros δ : 7,79 (d, $J = 7,7$ Hz, 0,25 H), 7,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 0,75 H), 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 0,25 H), 7,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 0,75 H), 7,48 (m, 1 H), 7,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J = 8,1$ Hz, 0,75 H), 7,14 (t, $J = 8,1$ Hz, 0,25 H), 6,97 (s, 1 H), 6,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,75 H), 6,31 (m, 1 H), 6,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,25 H), 4,90 (s, 0,5 H), 4,80 (s, 1,5 H), 4,22 (s, 3,5 H), 3,88 (d, $J = 3,4$ Hz, 0,5 H), 2,64 (d, $J = 4,3$ Hz, 2 H), 1,05 (m, 1 H), 0,97 (m, 9 H), 0,48 (m, 2 H), 0,30 (d, $J = 4,3$ Hz, 2 H).

Los **Ejemplos 30-33** y **35-38** de la **Tabla 4** siguiente se prepararon en analogía con el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 29**

Tabla 4

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (CL-A)	Datos EM m/z $[M+H]^+$
30	2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-6-ilamino)- <i>N</i> -(2,3-dicloro-bencil)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,90	519,0
31	2-(4-Ciclopropil metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-6-ilamino)- <i>N</i> -(2,6-dicloro-bencil)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,89	519,0
32	<i>N</i> -(2-Cloro-bencil)-2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-6-ilamino)- <i>N</i> -(2-dimetilaminoetil)-acetamida	0,85	485,1
33	2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-6-ilamino)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)- <i>N</i> -(6-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,66	466,1
35	<i>terc</i> -butil éster del ácido {2-[[2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-6-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico	1,23	633,2
37	<i>terc</i> -butil éster del ácido {2-[[2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-6-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-metil-carbámico	1,17	605,1

35

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (CL-A)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
38	2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,75	519,4

Ejemplo 34**2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-N-(2-isopropilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

5 A una solución del **Ejemplo 35** en 2 ml de DCM se añadió TFA (46,4 µl, 0,606 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 2 h a TA. Después de la evaporación de los volátiles, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento C) para producir el compuesto del título en forma de un espuma de color amarillo. CL-A: t_R = 0,91 min; [M+H]⁺ = 533,1

10 **Ejemplo 36** 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida se preparó a partir del **Ejemplo 37** como se describe en la síntesis de **Ejemplo 34** a partir del **Ejemplo 35**. CL-A: t_R = 0,88 min; [M+H]⁺ = 505,1

Ejemplo 39**N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida**

15 Etapa 1): N-etil-2-fluoro-N-(2-hidroxietil)-3-nitrobenzamida (Precursor 4A1-9)

20 A una solución de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (2 g, 10,8 mmol) y COMU (5724 mg, 13 mmol) en 100 ml de DCM se añadieron 2-(etilamino)etanol (1,08 ml, 10,8 mmol) y DIPEA (5,55 ml, 32,4 mmol) a TA bajo Ar. La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con 50 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de DCM. La fase orgánica combinada se lavó con 100 ml de salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 80 g de gel de sílice con un sistema heptano/EtOAc (gradiente de 1:1 a 0:1) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco. CL-A: t_R = 0,59 min; [M+H]⁺ = 257,2

Etapa 2): 4-Etil-9-nitro-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2M)-ona (Precursor 4A1-10)

25 Una solución de **Precursor 4A1-9** (1238 mg, 4,83 mmol) en 20 ml de DMF se trató de una vez con carbonato de cesio (4723 mg, 14,5 mmol) a 0 °C bajo Ar. La mezcla se agitó durante una noche a 60 °C. La mezcla se enfrió a TA y se filtró. La torta de filtro se lavó con 20 ml ACN y la solución resultante se evaporó a sequedad a presión reducida para proporcionar el producto en bruto con un nivel de pureza compatible con la siguiente etapa. CL-A: t_R = 0,68 min; [M+H]⁺ = 237,1

30 Etapa 3): 9-Amino-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (Precursor 4D1-1)

35 A una solución de **Precursor 4A2-10** (3,05 g, 12,9 mmol) en 40 ml de acetona a TA se añadieron 20 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C después se añadió Zn en polvo en porciones Zn (10,14 g, 155,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y la suspensión se agitó vigorosamente a TA durante 24 h. Se añadió EtOAc (30 ml) seguido de MgSO₄ (10 g). La suspensión se agitó durante 15 min después se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con 80 ml de EtOAc. Los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto del subtítulo en bruto con un nivel de pureza compatible con la siguiente etapa. CL-A: t_R = 0,41 min; [M+H]⁺ = 207,1

Etapa 4): (4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-il)glicina (Precursor 4D1)

40 A una solución de 9-amino-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona de la Etapa 3) (200 mg, 0,97 mmol) y TEA (147 mg, 1,45 mmol) en 10 ml de MeOH anhidro se añadió monohidrato de ácido glioxílico (182 mg, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, a continuación se trató con NaBH₃CN (122 mg, 1,94 mmol). La mezcla de reacción en agitación se dejó reaccionar a TA durante 2 h. La mezcla se trató con 15 ml de agua y 20 ml de solución acuosa saturada de HCl 1 N y a continuación se extrajo tres veces con 25 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con 25 ml de salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto del subtítulo en bruto con un nivel de pureza compatible con la siguiente etapa. CL-A: t_R = 0,53 min; [M+H]⁺ = 265,1

45 Etapa 5): A una solución de **Precursor 4D1** (150 mg, 0,568 mmol) en 5 ml de DMF se añadió **Amina B23** (110 mg, 0,568 mmol), HATU (259 mg, 0,681 mmol) y DIPEA (0,243 ml, 1,42 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una

noche a TA a continuación se añadieron 5 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la fase acuosa resultante se extrajo dos veces con DCM, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC prep (Procedimiento C) después por TLC preparativa usando como eluyente DCM/MeOH 95:5 para producir el compuesto del título. CL-A: $t_R = 0,54$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440,2$

5 Ejemplo 61

2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida

Etapa 1: N-Ciclopropilmetil-2-fluoro-N-(2-hidroxi-etil)-3-nitro-benzamida (Precursor 4A1-9)

Una solución de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (0,5 g, 2,7 mmol) en 1,6 ml de cloruro de tionilo se calentó a reflujo durante 5 h. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 5 ml de tolueno y se volvió a concentrar a presión reducida. El cloruro de 2-fluoro-3-nitro-benzoilo en bruto se disolvió en 25 ml de DCM, la solución resultante se enfrió a 0°C y se trató con 0,7 ml de DIPEA en una atmósfera de argón. Una solución de ciclopropilmetil-[2-(4-metoxi-benciloxi)-etil]-amina (636 mg, 2,7 mmol) en 10 ml de DCM se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con 50 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de DCM. La fase orgánica combinada se lavó con 100 ml de salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con 80 g de gel de sílice con heptano / EtOAc (gradiente 4:1 a 1:1) como eluyente para producir N-ciclopropilmetil-2-fluoro-N-[2-(4-metoxi-benciloxi)-etil]-3-nitro-benzamida en forma de un aceite amarillento. CL-A: $t_R = 0,92$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403,15$.

Una solución de N-ciclopropilmetil-2-fluoro-N-[2-(4-metoxi-benciloxi)-etil]-3-nitrobenzamida (609 mg, 1,51 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) a 0°C se trató con una solución de tribromuro de boro 1 M en DCM (1,55 ml, 9,08 mmol, 6 equiv.). La mezcla se agitó a 0°C durante 45 min. A continuación se añadieron 15 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml), se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillento. CL-A: $t_R = 0,67$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 283,18$.

25 Etapa 2: 4-Ciclopropilmetil-9-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (Precursor 4A5-10)

Una solución de N-ciclopropilmetil-2-fluoro-N-(2-hidroxi-etil)-3-nitro-benzamida (804 mg, 2,85 mmol) en 15 ml de DMF se trató de una vez con carbonato de cesio (2784 mg, 8,55 mmol) a 0°C bajo Ar. La mezcla se agitó durante una noche a 60°C . La mezcla se enfrió a TA y se filtró. La torta de filtro se lavó con 20 ml ACN y la solución resultante se evaporó a sequedad a presión reducida para proporcionar el producto en bruto con un nivel de pureza compatible con la siguiente etapa. CL-A: $t_R = 0,77$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 263,21$.

Etapa 3: 9-Amino-4-ciclopropilmetil-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (Precursor 4D2-1)

Un matraz se cargó con Pd/C 10% húmedo (50,7 mg, 0,477 mmol) a continuación se añadieron 25 ml de MeOH bajo Ar. A continuación, 4-ciclopropilmetil-9-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (250 mg, 0,953 mmol, 1 equiv.) se suspendió en 10 ml de MeOH y la suspensión resultante se purgó con argón y después se añadió a la suspensión de Pd. La mezcla de color oscuro se agitó bajo atmósfera de H_2 a TA durante una noche. La mezcla se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida para proporcionar el producto en bruto con un nivel de pureza compatible con la siguiente etapa. CL-A: $t_R = 0,50$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 233,24$.

Etapa 4: Ácido (4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acético (Precursor 4D2)

A una solución de 9-amino-4-ciclopropilmetil-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona de la Etapa 3 (209 mg, 0,9 mmol) en 10 ml de MeOH anhidro se añadió monohidrato de ácido glioxílico (166 mg, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con Ar después se trató con Pd/C 10% (67 mg, 0,63 mmol). La suspensión bien agitada se puso bajo presión atmosférica de H_2 y se dejó reaccionar a TA durante 18 h. La mezcla se purgó con Ar, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. La purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa (Procedimiento CL-C) dio como resultado el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro. CL-A: $t_R = 0,61$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291,16$

Etapa 5): A una solución de Precursor 4D2 (80 mg, 0,276 mmol) en 2 ml de DCM se añadió Amina B1 (68 mg, 0,276 mmol), T_3P (351 mg de una solución al 50 % en DCM, 0,55 mmol) en DCM y DIPEA (0,118 ml, 0,69 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a TA a continuación se añadieron 5 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la fase acuosa resultante se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por prep (Procedimiento CL-C) para producir el compuesto del título. CL-B: $t_R = 0,70$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519,3$

Los Ejemplos 40, 41, 57, 58, 59, 60, 63 y 64 de la Tabla 5 se prepararon a partir del Precursor 4D1 o 4D2 como se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 39

Tabla 5

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (CL-)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
40	<i>N</i> -(2- <i>terc</i> -Butilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,71 (CL-A)	521,3
41	<i>N</i> -(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,67 (CL-A)	493,2
57	2-(4-Etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-il-etil)- <i>N</i> -(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,58 (CL-B)	520,2
58	<i>N</i> -(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,56 (CL-B)	494,2
59	<i>N</i> -(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida	0,54 (CL-B)	486,2
60	<i>N</i> -(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -(2-dimetilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida	0,52 (CL-B)	460,2
63	<i>N</i> -(2- <i>terc</i> -Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,74 (CL-B)	547,3
64	2-(4-Ciclopropil metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-il-etil)- <i>N</i> -(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,65 (CL-B)	546,3

Ejemplo 56

2-(4-Etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida

- 5 Etapa 1) Éster *terc*-butílico del ácido {2-[[2-(4-Etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico

A una solución de **Precursor 4D** (200 mg, 0,76 mmol) en 5 ml de DMF se añadió **Amina B21** (273 mg, 0,76 mmol), HATU (345 mg, 0,91 mmol) y DIPEA (0,324 ml, 1,89 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a TA a continuación se añadieron 5 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa resultante se extrajo dos veces con 10 ml de DCM, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento C) después por prep. usando como eluyente DCM/MeOH 95:5 para producir el compuesto del título. CL-A: t_R = 1,01 min; [M+H]⁺ = 607,2

15 Etapa 2) A una solución de éster *terc*-butílico del ácido {2-[[2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico (185 mg, 0,305 mmol) en 5 ml de DCM se añadió TFA (0,14 ml, 1,83 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 2 h a TA. Después de la evaporación de los volátiles, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento CL-C) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. CL-B: t_R = 0,66 min; [M+H]⁺ = 507,3

Ejemplo 62

20 **2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

Etapa 1) Éster *terc*-butílico del ácido {{2-[[2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico

25 A una solución de **Precursor 4D2** (100 mg, 0,34 mmol) en 3 ml de DCM se añadió **Amina B21** (124 mg, 0,34 mmol), T₃P (438 mg de una solución al 30 % en DCM, 0,7 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a TA a continuación se añadieron 5 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa resultante se extrajo dos veces con 10 ml de DCM, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento C) después por prep. usando como eluyente DCM/MeOH 95:5 para producir el compuesto del título. CL-A: t_R = 1,04 min; [M+H]⁺ = 633,28

30 Etapa 2) A una solución de éster *terc*-butílico del ácido {{2-[[2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico (54 mg, 0,085 mmol) en 3 ml de DCM se añadió TFA (0,04 ml, 0,51 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 2 h a TA. Después de la evaporación de los volátiles, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento CL-C) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. CL-B: t_R = 0,73 min; [M+H]⁺ = 533,3

Bloques de construcción de amina

Las **Aminas B1-B31** bien están comercialmente disponibles o se preparan siguiendo el procedimiento A descrito a continuación:

Amina B2

Procedimiento A

5 *N'*-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina

A una solución de 3-cloro-2-formilpiridina (1,5 g, 10,6 mmol) en 25 ml de DCM se añadieron 2-dimetilaminoetilamina (1,27 ml, 11,7 mmol) y DIPEA (3,6 ml, 21,2 mmol). La solución resultante se trató en porciones con NaBH(OAc)₃ (3,37 g, 15,9 mmol) y se dejó en agitación durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de DCM y se lavó con 25 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de DCM. La fase orgánica combinada se lavó con 70 ml de salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. Esto produjo el compuesto del título (1,6 g, 71%) en forma de un líquido incoloro. CL-A: *t*_R = 0,20 min; [M+H]⁺ = 214,17

Las aminas relacionadas en la **Tabla 6** siguiente están comercialmente disponibles o se preparan aplicando los procedimientos A anteriormente mencionados usando materiales de partida comercialmente disponibles. Las aminas preparadas se caracterizaron por sus datos de CL-EM.

15

Tabla 6

Amina N.º	Nombre del compuesto
B1	<i>N,N</i> -Dimetil- <i>N'</i> -(2-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina
B3	<i>N,N</i> -Dimetil- <i>N'</i> -(3-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina
B4	<i>N'</i> -(4-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)- <i>N,N</i> -dimetil-etano-1,2-diamina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,42 min; [M+H] ⁺ = 265,1
B5	(2-Morfolin-4-il-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-amina
B6	1-[2-(2-Trifluorometil-bencilamino)-etil]-pirrolidin-2-ona; CL-A: <i>t</i> _R = 0,51 min; [M+H] ⁺ = 287,2
B7	(2-Cloro-bencil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina
B8	(2,4-Difluoro-bencil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina
B9	<i>N,N</i> -Dimetil- <i>N'</i> -(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,25 min; [M+H] ⁺ = 248,1
B10	<i>N'</i> -(2,6-Difluoro-bencil)- <i>N,N</i> -dimetil-etano-1,2-diamina; CL-G: <i>t</i> _R = 1,12 min; [M+H] ⁺ = 215,2
B11	<i>N</i> -Ciclopropil- <i>N</i> -metil- <i>N'</i> -(2-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,42 min; [M+H] ⁺ = 273,2
B12	<i>N'</i> -(3-Bromo-bencil)- <i>N,N</i> -dimetil-etano-1,2-diamina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,36 min; [M+H] ⁺ = 257,1
B13	(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,42 min; [M+H] ⁺ = 290,1
B14	<i>N'</i> -(4-Metoxi-piridin-2-ilmetil)- <i>N,N</i> -dimetil-etano-1,2-diamina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,19 min; [M+H] ⁺ = 210,2
B15	<i>N,N</i> -Dimetil- <i>N'</i> -(4-metil-piridin-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,19 min; [M+H] ⁺ = 194,2
B16	<i>N-terc</i> -Butil- <i>N'</i> -(2-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,44 min; [M+H] ⁺ = 275,2
B17	<i>N'</i> -(2,3-Dicloro-bencil)- <i>N,N</i> -dimetil-etano-1,2-diamina; CL-C: <i>t</i> _R = 0,95 min; [M+H] ⁺ = 247,1
B18	<i>N'</i> -(2,6-Dicloro-bencil)- <i>N,N</i> -dimetil-etano-1,2-diamina; CL-C: <i>t</i> _R = 0,94 min; [M+H] ⁺ = 247,0
B19	<i>N'</i> -(2-Cloro-bencil)- <i>N,N</i> -dimetil-etano-1,2-diamina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,30 min; [M+H] ⁺ = 212,1
B20	<i>N,N</i> -Dimetil- <i>N'</i> -(6-metil-piridin-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,20 min; [M+H] ⁺ = 194,4
B21	<i>terc</i> -butil éster del Ácido isopropil-[2-(2-trifluorometil-bencilamino)-etil]-carbámico; CL-A: <i>t</i> _R = 0,74 min; [M+H] ⁺ = 361,3
B22	<i>terc</i> -butil éster del Ácido metil-[2-(2-trifluorometil-bencilamino)-etil]-carbámico; CL-A: <i>t</i> _R = 0,65 min; [M+H] ⁺ = 333,1
B23	<i>N,N</i> -Dimetil- <i>N'</i> -(3-metil-piridin-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,20 min; [M+H] ⁺ = 194,3
B24	(2-Pirrolidin-1-il-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,31 min; [M+H] ⁺ = 274,08
B25	<i>N,N</i> -Dimetil- <i>N'</i> -(2-trifluorometil-tiazol-5-ilmetil)-etano-1,2-diamina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,29 min; [M+H] ⁺ = 254,17
B26	<i>N'</i> -(5-Cloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)- <i>N,N</i> -dimetil-etano-1,2-diamina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,31 min; [M+H] ⁺ = 285,17
B27	(2-Morfolin-4-il-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amina; CL-A: <i>t</i> _R = 0,33 min; [M+H] ⁺ = 290,07

(continuación)

Amina N.º	Nombre del compuesto
B28	<i>terc</i> -butil éster del Ácido isopropil-[2-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)amino-etil]-carbámico; CL-A: t_R = 0,81 min; $[M+H]^+$ = 362,3
B29	<i>N-terc</i> -Butil- <i>N'</i> -(2-cloro-bencil)-etano-1,2-diamina; t_R = 0,41 min; $[M+H]^+$ = 241,1
B30	<i>N-terc</i> -Butil- <i>N'</i> -(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina; t_R = 0,31 min; $[M+H]^+$ = 242,1
B31	<i>N-terc</i> -Butil- <i>N'</i> -(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina; t_R = 0,40 min; $[M+H]^+$ = 276,2

II. Ensayos biológicos

Ensayo *in vitro*

5 Se determinaron las actividades agonísticas del receptor de CXCL12 receptor y CXCR7 de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

El ensayo es utilizando la línea de células PathHunter™ CHO-K1 CXCR7 de la β -arrestina de DiscoverX. El sistema se basa en la Tecnología de complementación del fragmento de enzima. Dos fragmentos de complementación de la enzima β -galactosidasa se expresaron en células transfectadas de manera estable. La porción más grande de β -gal, denominada EA por el aceptor de enzimas, está condensada con el extremo C de la b-arrestina 2. El fragmento más pequeño, denominado etiqueta ProLink™, está condensado con CXCR7 en el extremo C. Tras la activación, la b-arrestina que se recluta fuerza la interacción de ProLink y EA, permitiendo la complementación de los dos fragmentos de b-gal y la formación de una enzima funcional que es capaz de hidrolizar el sustrato y generar una señal quimioluminiscente.

15 Las células CHO-K1 CXCR7 de β -arrestina se despegaron de las placas de cultivo con un tampón de disociación celular (Invitrogen, n.º 13151-014) y se recogieron en medio de crecimiento (F12 HAMS al 90% (v/v) /FCS al 10% (v/v), Penicilina/estreptomicina al 1%(v/v)). 5000 células por pocillo (en 20 μ l) se sembraron en una placa de 384 pocillos (de pared blanca, fondo transparente; BD Falcon n.º 353274). La placa se incubó a 37 °C / CO₂ al 5% durante 24 horas. A continuación se sustituyó el medio por 20 μ l de OPTIMEM (Invitrogen n.º 31985) durante 3 a 4 horas. Los compuestos de ensayo se disolvieron a 10 mM en DMSO y se diluyeron en serie en DMSO a 200X de la concentración final para las curvas de respuesta a la dosis. A continuación se diluyeron los compuestos 1:33.3 en HBSS1X. 5 μ l / pocillo de HBSS1X / HEPES 20 mM / BSA al 0,2% se añadieron a la placa de ensayo seguido de la adición de 5 μ l / pocillo de compuestos diluidos. CXCL12 (Peptotech n.º 300-28A) puede usarse como un agonista de referencia. La placa se incubó durante 90 minutos a 37 °C. 12 μ l de reactivo de detección (Kit de detección Path Hunter, DiscoverX, n.º 93-0001) se transfirió a la placa de ensayo y la placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La señal luminiscente se leyó en un lector de microplacas (FLUOstar Optima, bmg). Los valores de CE₅₀ calculados pueden fluctuar dependiendo del rendimiento diario del ensayo celular. Se conocen fluctuaciones de este tipo por los expertos en la materia. los valores de la CE₅₀ promedio procedentes de diversas mediciones se proporcionan como valores de la media geométrica.

Las actividades agonísticas de los compuestos ilustrados se presentan en la **Tabla 7**:

30

Tabla 7

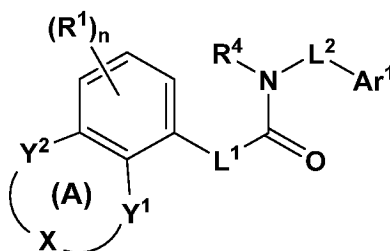
Número de ejemplo	CXCR7 CE ₅₀ (nM)	Número de ejemplo	CXCR7 CE ₅₀ (nM)	Número de ejemplo	CXCR7 CE ₅₀ (nM)	Número de ejemplo	CXCR7 CE ₅₀ (nM)
1	8	24	3	47	430	72	6
2	3	25	3	48	47	73	59
3	9	26	4	49	2	74	5
4	24	27	2	50	340	75	19
5	7	28	3	51	1	76	430
6	19	29	3	52	1	77	280
7	4	30	7,8	55	10	78	240
8	36	31	27	56	16	82	2
9	200	32	15	57	60	83	3
10	58	33	24	58	74	84	4
11	190	34	5	59	260	85	3
12	14	35	420	60	260	86	14
13	88	36	12	61	9	87	23
14	76	37	410	62	5	88	15
15	11	38	4	63	2	89	5

(continuación)

Número de ejemplo	CXCR7 CE ₅₀ (nM)	Número de ejemplo	CXCR7 CE ₅₀ (nM)	Número de ejemplo	CXCR7 CE ₅₀ (nM)	Número de ejemplo	CXCR7 CE ₅₀ (nM)
16	74	39	400	64	7	90	7
17	59	40	7	65	18	91	8
18	53	41	22	66	18	92	10
19	12	42	7	67	37	93	3
20	73	43	4	68	15	94	4
21	6	44	130	69	430		
22	4	45	50	70	4		
23	1	46	5	71	4		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en la que

el anillo (A) representa un anillo de siete miembros, en la que

• Y^1 e Y^2 representan ambos CH_2 ; y

> X representa $-CH_2-NR^5-CH_2-$; o

> X representa $^*-CO-NR^5-CH_2-$; o

> X representa $^*-CH_2-NR^5-CO-$; o

• Y^1 representa O, CH_2 , o NR^{Y1} en la que R^{Y1} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); Y^2 representa CH_2 o CO; y

> X representa $^*-CH_2-CH_2-NR^5-$; o

> X representa $^*-CH_2-CO-NR^5-$; o

• Y^1 representa CH_2 o CO;

Y^2 representa O, CH_2 , o NR^{Y2} en la que R^{Y2} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); y

> X representa $^*-NR^5-CH_2-CH_2-$; o

> X representa $^*-NR^5-CO-CH_2-$;

en el que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo Y^1 ;

R^5 representa

• alquilo (C_{1-6});

• alquilo (C_{1-4}) monosustituido con alcoxi (C_{1-3}), ciano, vinilo, etinilo, o alcocarbonilo (C_{1-3});

• $-CO-R^{10}$ en el que R^{10} representa alquilo (C_{1-5}); alcoxi (C_{1-5}); cicloalquil (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}); alquenoxi (C_{3-4}); alquinoxio (C_{3-4}); fluoroalquilo (C_{1-3}); fluoroalcoxi (C_{1-3}); alcoxi (C_{1-3})-alcoxi (C_{2-3}); hidroxialquilo (C_{1-5}), alcoxi (C_{1-3})-alquilo (C_{1-3}); cicloalquilo (C_{3-6}) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente monosustituido o disustituido en el que los sustituyentes independientemente son flúor o fluoroalquilo (C_1); o $-NR^{10a}R^{10b}$ en el que R^{10a} y R^{10b} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}) o cicloalquilo (C_{3-6}), o R^{10a} y R^{10b} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros;

• fluoroalquilo (C_{2-4});

• cicloalquilo (C_{3-6}) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;

• cicloalquil (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}), en el que el grupo cicloalquilo (C_{3-6}) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes metilo;

$(R^1)_n$ representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), fluoroalcoxi (C_{1-3}), y ciano;

L^1 representa un grupo enlazador de dos miembros seleccionado entre $-NH-CH_2-$; $-O-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-$; y $-CH=CH-$; en el que los asteriscos indican que el enlace con el grupo L^1 está unido al grupo carbonilo;

L^2 representa -alquilenio (C_{1-3})-;

Ar^1 representa fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que dicho fenilo o el heteroarilo de 5 o 6 miembros de forma independiente está no sustituido, monosustituido, disustituido o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); fluoroalquilo (C_{1-3}); fluoroalcoxi (C_{1-3}); halógeno; o ciano; y

R^4 representa

• alquilo (C_{2-6});

• alquilo (C_{2-5}) que está monosustituido con alcoxi (C_{1-4}), ciano, o hidroxio; o disustituido en el que los

sustituyentes se seleccionan independientemente entre alcoxi (C₁₋₃), o hidroxilo;

- fluoroalquilo (C₂₋₃) que está además opcionalmente sustituido con un hidroxilo;
- -alquilen (C₂₋₄)-NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno; alquilo (C₁₋₄); -CO-alcoxi (C₁₋₄); -SO₂-alquilo (C₁₋₃); fluoroalquilo (C₂₋₃); cicloalquilo (C₃₋₆) o cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que los grupos anteriores del grupo cicloalquilo (C₃₋₆) contienen opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y en el que dicho grupo cicloalquilo (C₃₋₆) de forma está opcionalmente sustituido con metilo;
- -alquilen (C₁₋₃)-CO-R⁸, en el que R⁸ representa alcoxi (C₁₋₄); o R⁸ representa NR⁸¹R⁸² en el que R⁸¹ y R⁸² de forma independiente representan hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), o R⁸¹ y R⁸² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con dos sustituyentes flúor;
- cicloalquilo (C₃₋₆) o cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que en los grupos anteriores el grupo cicloalquilo de forma está opcionalmente monosustituido con hidroxilo;
- heterociclilo (C₄₋₇) o heterocicilil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃), en el que en los grupos anteriores, el heterociclilo (C₄₋₇) contiene de forma independiente uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno; en el que en los grupos anteriores, dicho heterociclilo (C₄₋₇) está, de forma independiente no sustituido, o monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de forma independiente entre:

- > un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa respecto a un nitrógeno del anillo; y/o
- > dos sustituyentes oxo en un átomo de azufre del anillo (formando por tanto un grupo -SO₂-); y/o
- > alquilo (C₁₋₄) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y/o
- > dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono del anillo; y/o
- > en el caso de un grupo heterocicilil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃), el metilo se une a un átomo de carbono del anillo que está unido al enlace del grupo alquilo (C₁₋₃);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; en el que el anillo (A) representa un anillo de siete miembros, en el que

- Y¹ e Y² representan ambos CH₂; y X representa -CH₂-NR⁵-CH₂-, o
- Y¹ e Y² representan ambos CH₂; y X representa *-CO-NR⁵-CH₂-, o
- Y¹ e Y² representan ambos CH₂; y X representa *-CH₂-NR⁵-CO-; o
- Y¹ representa O, CH₂, o NR^{Y1} en el que R^{Y1} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃); Y² representa CH₂; y X representa *-CH₂-CH₂-NR⁵-; o
- Y¹ representa O, CH₂, o NR^{Y1} en el que R^{Y1} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃); Y² representa CH₂; y X representa *-CH₂-CO-NR⁵-; o
- Y¹ representa O, CH₂, o NR^{Y1} en el que R^{Y1} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃); Y² representa CO; y X representa *-CH₂-CH₂-NR⁵-; o
- Y¹ representa CH₂; Y² representa CH₂, O, o NR^{Y2} en el que R^{Y2} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃); y X representa *-NR⁵-CH₂-CH₂-; o
- Y¹ representa CH₂; Y² representa CH₂; y X representa *-NR⁵-CO-CH₂-; o
- Y¹ representa CO; Y² representa CH₂, O, o NR^{Y2} en el que R^{Y2} representa hidrógeno alquilo (C₁₋₃); y X representa *-NR⁵-CH₂-CH₂-;

en el que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo Y¹;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2; en el que R⁵ representa

- alquilo (C₁₋₆);
- alquilo (C₁₋₄) monosustituido con alcoxi (C₁₋₃);
- -CO-R¹⁰ en la que R¹⁰ representa alquilo (C₁₋₅); alcoxi (C₁₋₅); cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₃); hidroxialquilo (C₁₋₃); alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃); o cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor;
- fluoroalquilo (C₂₋₄);
- cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que el grupo cicloalquilo (C₃₋₆) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2; en el que R⁵ representa

- alquilo (C₁₋₆);
- -CO-R¹⁰ en la que R¹⁰ representa alquilo (C₁₋₅); hidroxialquilo (C₁₋₃); alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃); o cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está no sustituido, o

monosustituido o disustituido con flúor;

- fluoroalquilo (C₂₋₄);
- cicloalquilo (C₃₋₆) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; o
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo; C₁₋₃);

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; en el que (**R**¹)_n está ausente, o representa un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi (C₁₋₃), y ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; en el que **L**¹ representa un grupo enlazador de dos miembros seleccionado entre -NH-CH₂-*, -O-CH₂-*, y -CH₂CH₂-; en el que los asteriscos indican el enlace con que el grupo **L**¹ está unido al grupo carbonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; en el que **L**² representa -CH₂-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; en el que **Ar**¹ representa

- fenilo que está monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; y ciano; o
- heteroarilo de 6 miembros; que está monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; y ciano;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; en el que **R**⁴ representa

- alquilo (C₂₋₅) que está monosustituido con hidroxilo; o disustituido son independientemente metoxi o hidroxilo;
- -alquilen (C₂₋₄)-**NR**⁶**R**⁷, en el que **R**⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y **R**⁷ representa alquilo (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₂₋₃); cicloalquilo (C₃₋₆); o cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃);
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con hidroxilo;
- heterociclilo (C₄₋₇) o heterocicilil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃), en el que en los grupos anteriores el heterociclilo (C₄₋₇) contiene, de forma independiente uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados de forma independiente entre nitrógeno y oxígeno; en el que en los grupos anteriores, dicho heterociclilo (C₄₋₇) está, de forma independiente no sustituido, o monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de forma independiente entre:

> un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa respecto a un nitrógeno del anillo; y/o

> alquilo (C₁₋₄) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; o

> dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono del anillo;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; en el que **R**⁴ representa

- 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, o 2-metoxi-etilo;
- 2-hidroxi-3-metoxi-propilo;
- -alquilen (C₂₋₄)-**NR**⁶**R**⁷ seleccionados entre 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropil-amino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-(*tert*-butilamino)-etilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, and 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo;
- (1-hidroxi-ciclopentil)-metilo;
- heterociclilo (C₄₋₇) seleccionado entre pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, y tetrahidro-piran-4-ilo;
- heterocicilil (C₄₋₇)-alquilo (C₁₋₃) seleccionado entre 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-etilo, and 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 5 *N*-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
- N*-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
- 10 *N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N*-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-propil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
- N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-propil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 15 *N*-(3-Bromo-bencil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
- N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(4-metoxipiridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 20 *N*-[2-(Ciclopropil-metil-amino)-etil]-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(4-Isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N*-(2,4-Difluoro-bencil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;
- 25 *N*-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-*N*-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
- N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(4-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 30 *N*-(2-Cloro-bencil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;
- 2-(4-Isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N*-(2-Dimetilamino-etil)-*N*-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
- 35 *N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(3-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N*-(2,6-Difluoro-bencil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
- 40 2-(4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 45 2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(3-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-6-iloxi)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-[3-(2-metoxi-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-6-iloxi]-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 50 2-(3-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-6-iloxi)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-6-ilamino]-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(3-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 55 2-(2-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*c*]azepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N*-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 60 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2,3-dicloro-bencil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2,6-dicloro-bencil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- N*-(2-Cloro-bencil)-2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- 65 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilaminoetil)-*N*-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;

- 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-N-(2-isopropilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
terc-butil éster del ácido {2-[[2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-acetil]-
 (2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil]-isopropil-carbámico;
 5 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-N-(2-metilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
terc-butil éster del ácido {2-[[2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-acetil]-
 (2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil]-metil-carbámico;
 10 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 N-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 15 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 N-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 20 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
 25 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-isopropilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(1,4-Dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 2-(1,4-Dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 30 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
terc-butil éster del ácido {2-[[2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-acetil]-
 (2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil]-isopropil-carbámico;
 35 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-isopropilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 40 2-(4-Etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-isopropilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 45 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;
 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
 50 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-isopropilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 55 N-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-iletel)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-iletel)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
 60 N-(2-*terc*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 2-(4-Ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
 65 2-(4-Ciclopropilmetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-N-(2-isopropilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

- tert*-butil éster del Ácido {2-[[2-(4-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-isopropil-carbámico;
N-(2-*tert*-Butilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
5 2-(4-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
10 *N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
2-(4-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-pirrolidin-1-il-etil)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;
15 *N*-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-tiazol-5-ilmetil)-acetamida;
N-(5-Cloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida;
20 *tert*-butil éster del ácido (2-{(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-[2-(4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetil]-amino)-etil)-metil-carbámico;
2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-pirrolidin-1-il-etil)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
N-(2-*tert*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
25 2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
30 *N*-(2-Cloro-bencil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2,3-dicloro-bencil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
35 2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
2-(4-Ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-isopropilamino-etil)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
40 *N*-(2-*tert*-Butilamino-etil)-*N*-(2-cloro-bencil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-acetamida;
N-(2-*tert*-Butilamino-etil)-*N*-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-acetamida;
N-(2-*tert*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida; y
45 *N*-(2-*tert*-Butilamino-etil)-2-(4-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-*N*-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente inerte.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, rechazo al trasplante, y fibrosis.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, rechazo al trasplante, y fibrosis.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar tumores en el que una cantidad eficaz del compuesto

de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 u 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se va a administrar, en el que dicha cantidad eficaz produce un cambio en las propiedades del tumor, y en el que dicha modificación se consigue mediante la modulación de la ruta del receptor de CXCL12.

5 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para modular una respuesta inmunitaria en el que una cantidad del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 u 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se va a administrar, en el que dicha cantidad eficaz modula una enfermedad inflamatoria y en el que dicha respuesta está mediada por el receptor de CXCL12.

10 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento del cáncer; en el que dicho compuesto se utiliza opcionalmente junto con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o radioterapia y/o terapia dirigida.