

PETITORIO



01 28467

Industria y Comercio
DEPARTAMENTO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicación : 01028467 00000000 Folios 196
Fecha (AMD) 2001-04-10 15:58:48
Estado : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
pendencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

①

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A.

Teléfono

Fax

E-mail

Domicilio Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

CC ☐

NT ☐

CE ☐

Otro ☐

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección Cra 13 No 37-43, P 12

Teléfono 2857460

Fax 2859267

E mail

IDENTIFICACIÓN

CC ☒

NT ☐

CE ☐

Otro ☐

Número 17'017 671p 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre Robert Wells MARQUIS Jr -Daniel
Frank VEBER-Yi Bu Maxwell David CUMINGS-
Scott Kevin THOMPSON-Dennis Smijit YAMASHITA

Dirección

Teléfono

Fax

E mail

Domicilio Wayne, Pennsylvania, E.U.A. - Ambler Penn-
sylvania, E.U.A. - Wayne, Pennsylvania, E.U.A.
Strafford, Pennsylvania, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

CC ☐

NT ☐

CE ☐

Otro ☐

Número

⑤

Título (54) INHIBIDORES DE PROTEASAS

⑥

Clasificación Internacional (51) A61K 31/55

⑦

Prioridad

SI ☐

NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No. 23297

Fecha

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

continuación del Numeral (4) INVENTOR (ES)

Domicilio Phoenixville, Pennsylvania, E U A
Wayne, Pennsylvania, E U A

4

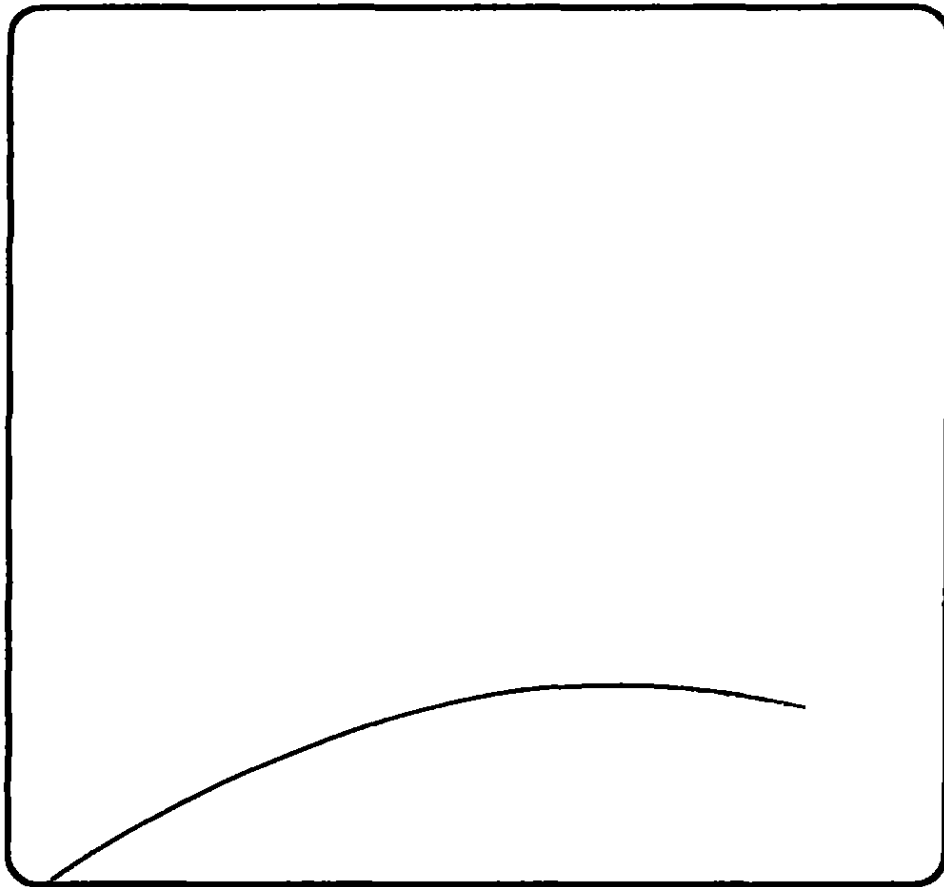
10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso PODER No 15 479
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA

CC 17'017 671 TP 2978

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

RECIBO OFICIAL DE CAJA
FECHA

1 - 23 297
: ABRIL 10 DE 2001

NIT 80017

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 0102947 00000000

Fecha (AMD): 2001-04-10 15:58.48

Tramite : 002 PATENTES 9 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 196

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2544144	10/04/2001	2 896 480 00

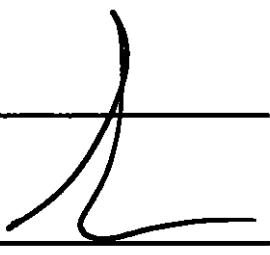
***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	356 640 00
		TOTAL	\$ 356,640 00

SON TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No



Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

5

INHIBIDORES DE PROTEASAS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invencion se refiere en general a inhibidores alquil C₁₋₆-4-amino-azepan-3-
 5 onicos de proteasas, particularmente tales inhibidores de cisteina- y serina-proteasas, mas
 particularmente compuestos que inhiben cisteina-proteasas, y más particularmente aún
 compuestos que inhiben cisteina-proteasas de la superfamilia papaínica todavia mas
 particularmente compuestos que inhiben cisteina-proteasas de la familia catepsínica y lo mas
 particularmente compuestos que inhiben catepsina K. Tales compuestos son particularmente
 10 utiles para tratar enfermedades en las que estan implicadas cisteina-proteasas, especialmente
 enfermedades de excesiva pérdida de masa osea o cartilaginosa p ej osteoporosis,
 periodontitis y artritis, y ciertas enfermedades causadas por parásitos, p ej , la malaria

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Las catepsinas son una familia de enzimas que forman parte de la superfamilia
 papaínica de cisteina-proteasas. Las catepsinas B, H, L, N y S han sido descritas en la
 bibliografía científica. Recientemente en la Patente de los EE UU Nº 5 501 969 se
 describieron el polipeptido catepsina K y el cDNA que codifica dicho polipéptido (llamado allí
 catepsina O). Recientemente la catepsina K ha sido expresada, purificada y caracterizada
 20 Bossard, M. J., y col., (1996) *J Biol Chem* 271, 12517-12524, Drake, F. H., y col., (1996) *J*
Biol Chem 271, 12511-12516, Bromme, D., y col. (1996) *J Biol Chem* 271, 2126-2132.

La catepsina K también ha sido designada por otros nombres, como catepsina O o
 catepsina O2 en la bibliografía. La designación catepsina K se considera la más apropiada de
 todas.

25 Las catepsinas funcionan en el proceso fisiológico normal de la degradación de
 proteínas en los animales, incluidos los seres humanos, p ej en la degradación del tejido
 conjuntivo. Sin embargo, los niveles elevados de estas enzimas en el cuerpo pueden dar como
 resultado estados patológicos que conducen a enfermedades. Así, las catepsinas han estado
 implicadas, como agentes causantes, en diversas enfermedades, entre ellas pero sin limitación,
 30 infecciones causadas por *pneumocystis carinii*, *trypanosoma cruzi*, *trypanosoma brucei*, *brucei*,
 y *Crithidia fusculata*, así como en la esquistosomosis, malaria, metástasis tumoral,
 leucodistrofia metacromática, distrofia muscular, amiotrofia y similares. Véase la Publicación
 Internacional Nº WO 94/04172 publicada el 3 de Marzo de 1994 y las referencias allí citadas.

Vcase también la Solicitud de Patente Europea EP 0 603 873 A1, y las referencias allí citadas. Dos cisteína-proteasas bacterianas procedentes de *P. gingivalis*, denominadas gingipainas, han sido implicadas en la patogénesis de la gingivitis. Potempa, J., y col. (1994) *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 2, 445-458.

5 Se cree que la cathepsina K desempeña un papel causante en enfermedades de excesiva pérdida de masa ósea o cartilaginosa. El hueso está compuesto por una matriz proteica en la que están incorporados cristales fusiformes o laminiformes de hidroxiapatita. El colágeno de Tipo I representa la proteína estructural principal del hueso, constituyendo aproximadamente el 90% de la matriz proteica. El 10% restante de la matriz está compuesto por cierto número de

10 proteínas no colaginosas, entre ellas osteocalcina, proteoglicanos, osteopontina, osteonectina, trombospondina, fibronectina y sialoproteína ósea. El hueso esquelético experimenta remodelación en focos discretos a lo largo de la vida. Estos focos, o unidades de remodelación, experimentan un ciclo que consiste en una fase de resorción del hueso seguida por una fase de reposición del hueso.

15 La resorción del hueso la llevan a cabo los osteoclastos, que son células multinucleares de linaje hematopoyético. Los osteoclastos se adhieren a la superficie del hueso y forman una zona de oclusión hermetica, seguida por un fruncimiento extensivo de la membrana sobre su superficie apical (es decir, en resorción). Esto crea un compartimiento extracelular cercado sobre la superficie del hueso, que es acidulada por bombas de protones en la membrana

20 fruncida, y dentro del cual el osteoclasto secreta enzimas proteolíticas. El bajo pH del compartimiento disuelve los cristales de hidroxiapatita en la superficie del hueso, mientras que las enzimas proteolíticas digieren la matriz proteica. De este modo, se forma una laguna, o fosa, de resorción. Al final de esta fase del ciclo, los osteoclastos crean una nueva matriz proteica que seguidamente se mineraliza. En diversos estados de enfermedad, tales como la

25 osteoporosis y la enfermedad de Paget, se rompe el equilibrio normal entre resorción y formación de hueso, produciéndose una pérdida neta de masa ósea en cada ciclo. Finalmente, esto conduce a un debilitamiento del hueso y puede dar como resultado un riesgo incrementado de fractura al más mínimo traumatismo.

 Varios estudios publicados han demostrado que los inhibidores de cisteína-proteasas

30 son eficaces inhibiendo la resorción de hueso mediada por osteoclastos, e indican un papel esencial para una cisteína-proteasa en la resorción de hueso. Por ejemplo, Delaisse, y col. *Biochem J*, 1980, 192, 365, describe una serie de inhibidores de proteasas en un sistema de organocultivo de hueso de ratón y sugieren que los inhibidores de cisteína-proteasas (p.ej.,

leupeptina, Z-Phe-Ala-CHN₂) impiden la resorción de hueso, mientras que los inhibidores de serina-proteasas fueron ineficaces Delaisse, y col, *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 125, 441, describen que E-64 y leupeptina también son eficaces impidiendo la resorción de hueso *in vivo*, según se midió por cambios agudos en calcio sérico en ratas sometidas a dietas deficientes en calcio Lerner y col, *J Bone Min Res*, 1992, 7, 433, describen que la cistatina, un inhibidor endógeno de cisteína-proteasas inhibe la resorción de hueso estimulada por PTH en bóveda craneal de ratón Otros estudios, tales como los realizados por Delaisse, y col, *Bone*, 1987, 8, 305, Hill, y col, *J Cell Biochem*, 1994, 56, 118, y Everts, y col, *J Cell Physiol*, 1992, 150, 221, establecen también una correlación entre la inhibición de la actividad de cisteína-proteasa y la resorción de hueso Tczuka, y col, *J Biol Chem*, 1994, 269, 1106, Inaoka, y col, *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 206, 89 y Shi, y col, *FEBS Lett*, 1995, 357, 129 describen que en condiciones normales la catepsina K, una cisteína-proteasa, se expresa abundantemente en osteoclastos y puede ser la principal cisteína-proteasa presente en estas células

La abundante expresión selectiva de catepsina K en osteoclastos sugiere firmemente que esta enzima es esencial para la resorción de hueso Así, la inhibición selectiva de catepsina K puede proporcionar un tratamiento eficaz para enfermedades de excesiva pérdida de masa ósea, entre ellas pero sin limitación, osteoporosis, enfermedades gingivales tales como gingivitis y periodontitis enfermedad de Paget, hipercalcemia de tumores malignos, y enfermedad metabólica de los huesos También se ha demostrado que los niveles de catepsina K están elevados en condrocitos de sinovio osteoartítico Así, la inhibición selectiva de catepsina K también puede ser útil para tratar enfermedades de excesiva degradación de cartilago o matriz, entre ellas, pero sin limitación, osteoartritis y artritis reumatoide Típicamente las células neoplásicas metastásicas también expresan altos niveles de enzimas proteolíticas que degradan la matriz circundante Así la inhibición selectiva de catepsina K también puede ser útil para tratar ciertas enfermedades neoplásicas

Se conocen varios inhibidores de cisteína-proteasas Palmer, (1995) *J Med Chem*, 38, 3193, describen ciertas vinilsulfonas que inhiben irreversiblemente cisteína-proteasas, tales como las catepsinas B, L S O2 y la cruzaina También se han dado a conocer otra clase de compuestos, tales como aldehídos, nitrilos, compuestos α -cetocarboxílicos, halometil-cetonas, diazometil-cetonas, (aciloxi)metil-cetonas sales de cetometilsulfonio y compuestos de epoxi-succinilo que inhiben cisteína-proteasas Véase Palmer, *id*, y referencias allí citadas

La Patente de los EE UU N° 4 518 528 describe peptidil fluorometil-cetonas como inhibidores irreversibles de cisteína-proteasas. La Solicitud de Patente Internacional publicada N° WO 94/04172, y las Solicitudes de Patentes Europeas N° EP 0 525 420 A1, EP 0 603 873 A1 y EP 0 611 756 A2 describen alcoximetil- y mercaptometil-cetonas que inhiben las

5 cisteína-proteasas conocidas como catepsinas B, H y L. La Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US94/08868 y la Solicitud de Patente Europea N° EP 0 623 592 A1 describen alcoximetil- y mercaptometil-cetonas que inhiben la cisteína-proteasa conocida como IL-1 β -convertasa. También se han descrito alcoximetil- y mercaptometil-cetonas como inhibidores de la serina-proteasa conocida como quininogenasa (Solicitud de Patente Internacional N°

10 PCT/GB91/01479)

Se han descrito azapeptidos que están diseñados para descargar el azaaminoácido en el sitio activo de serina-proteasas, y que poseen un buen grupo saliente, por Elmore y col , *Biochem J* , 1968, 107, 103. Garker y col *Biochem J* , 1974, 139 555, Gray y col , *Tetrahedron*, 1977, 33, 837, Gupton y col , *J Biol Chem* 1984 259, 4279, Powers y col , *J*

15 *Biol Chem* 1984 259, 4288 y se sabe que inhiben serina-proteasas. Además *J Med Chem* , 1992, 35, 4279, describe ciertos ésteres azapeptídicos como inhibidores de cisteína-proteasas.

La antipaina y la leupeptina se describen como inhibidores reversibles de cisteína-proteasa en McConnell y col , *J Med Chem* , 33 86, y también se han descrito como inhibidores de serina-proteasa en Umezawa y col 45 *Meth Enzymol* 678. El E64 y sus

20 analogos sintéticos también son inhibidores bien conocidos de cisteína-proteasas (Barrett *Biochem J* , 201 189, y Grinde *Biochem Biophys Acta*, 701 328)

Se han descrito 1,3-diamidopropanonas como agentes analgésicos en las Patentes de los EE UU N° 4 749 792 y 4 638 010.

Así pues, se ha identificado una gama estructuralmente diversa de inhibidores de

25 proteasas. Sin embargo, estos inhibidores conocidos no se consideran adecuados para uso como agentes terapéuticos en animales especialmente seres humanos, debido a que adolecen de diversos inconvenientes. Estos inconvenientes incluyen falta de selectividad, citotoxicidad, solubilidad deficiente, y un aclaramiento excesivamente rápido en plasma. Por lo tanto, existe necesidad de métodos de tratamiento de enfermedades causadas por niveles patológicos de

30 proteasas, particularmente cisteína proteasas más particularmente catepsinas, lo más particularmente catepsina K, y de nuevos compuestos inhibidores útiles en dichos métodos.

Ahora se ha descubierto una nueva clase de compuestos alquil C₁₋₆-4-amino-azepan-3-onicos que son inhibidores de proteasas lo más particularmente de la catepsina K.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invencion es proporcionar una clase de inhibidores carbonílicos de proteasa que tienen estructura de alquil C₁₋₆-4-amino-azepan-3-ona, en particular tales inhibidores de cisteina y serina-proteasas, mas particularmente tales compuestos que inhiben cisteina-proteasas, mas particularmente aún tales compuestos que inhiben cisteina-proteasas de la superfamilia papainica, todavia más particularmente tales compuestos que inhiben cisteina-proteasas de la familia catépsinica, y lo más particularmente tales compuestos que inhiben catépsina K, y que son utiles para tratar enfermedades que pueden ser modificadas terapéuticamente por alteración de la actividad de tales proteasas

Por consiguiente, en el primer aspecto, esta invencion proporciona un compuesto segun la Formula I

En otro aspecto, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto segun la Fórmula I y un vehiculo, diluyente o excipiente farmaceuticamente aceptable

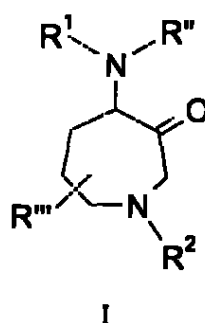
Todavía en otro aspecto, esta invencion proporciona intermedios útiles en la preparación de los compuestos de Fórmula I

Todavía en otro aspecto, esta invención proporciona un método de tratamiento de enfermedades cuya patologia puede ser modificada terapéuticamente por inhibición de proteasas, en particular cisteina- y serina-proteasas, de modo más particular cisteina-proteasas, de un modo todavia mas particular cisteina proteasas de la superfamilia papainica, y de un modo aun más particular cisteina-proteasas de la familia catépsinica, lo mas particularmente catépsina K

En un aspecto particular, los compuestos de esta invencion son especialmente utiles para tratar enfermedades caracterizadas por pérdida de masa osea, tales como osteoporosis y enfermedades gingivales, tales como gingivitis y periodontitis, o por excesiva degradación de cartilago o matriz, tales como osteoartritis y artritis reumatoide, y para tratar enfermedades producidas por parasitos tales como la malaria

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

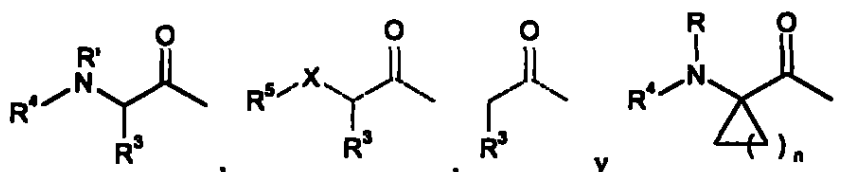
La presente invención proporciona compuestos de Formula I



en la que

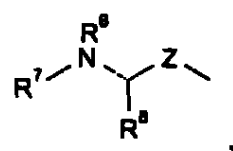
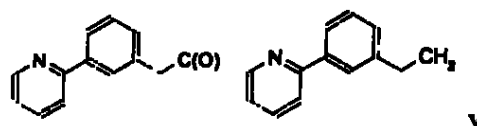
R^1 se selecciona del grupo formado por

5



R^2 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, $R^9C(O)-$, $R^9C(S)-$, R^9SO_2- , $R^9OC(O)-$,

10 $R^9R^{11}NC(O)-$, $R^9R^{11}NC(S)-$, $R^9(R^{11})NSO_2-$



15 R^3 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Ar-Ar-alquilo C₀₋₆, Ar-Het-alquilo C₀₋₆, Het-Ar alquilo C₀₋₆ y Het-Het alquilo C₀₋₆.

R^3 y R^1 pueden estar conectados para formar un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina,

20 R^4 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, $R^5C(O)-$, $R^5C(S)-$, R^5SO_2- , $R^5OC(O)-$, $R^5R^{12}NC(O)-$, y $R^5R^{12}NC(S)-$,

R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, alcanilo C₂₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆,

R^6 se selecciona del grupo formado por H alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} .

R^7 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het-alquilo C_{0-6} , $R^{10}C(O)-$, $R^{10}C(S)-$, $R^{10}SO_2-$, $R^{10}OC(O)-$,
5 $R^{10}R^{13}NC(O)-$ y $R^{10}R^{13}NC(S)-$,

R^8 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , Het-alquilo C_{0-6} y Ar-alquilo C_{0-6} ,

R^9 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

10 R^{10} se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6}

R^{11} se selecciona del grupo formado por H alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

15 R^{12} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^{13} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R' se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

20 R'' se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} o Het-alquilo C_{0-6} ,

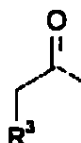
R''' es alquilo C_{1-6}

X se selecciona del grupo formado por CH_2 , S y O,

Z se selecciona del grupo formado por $C(O)$ y CH_2 ,

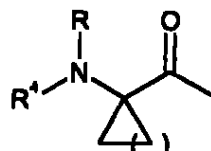
25 n es un numero entero de 1 a 5

y sus sales, hidratos y solvatos farmaceuticamente aceptables



En los compuestos de Formula I cuando R^1 es R^3 , R^3 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{0-6} alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
30 Het-alquilo C_{0-6} Ar-alquilo C_{0-6} Ar Ar alquilo C_{0-6} Ar-Het-alquilo C_{0-6} Het-Ar-alquilo

C₀₋₆ y Het-Het-alquilo C₀₋₆. Preferiblemente, R³ es Ar-Ar-alquilo C₀₋₆, mas preferiblemente 3-isobutibifenilo

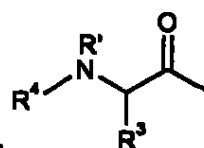


En los compuestos de Formula I cuando R¹ es , n es

- 5 preferiblemente 4, para proporcionar compuestos de 1-amino-1-acilciclohexano. El anillo de cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o mas de alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ o halógeno

Más preferiblemente el anillo de cicloalquilo esta sin sustituir

10



En los compuestos de Fórmula I, cuando R¹ es

R³ se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Ar-Ar alquilo C₀₋₆, Ar-Het-alquilo C₀₋₆, Het-Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-Het-alquilo C₀₋₆.

- 15 R³ se selecciona preferiblemente del grupo formado por H, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y alquilo C₁₋₆,

R³ se selecciona mas preferiblemente del grupo formado por

H, metilo, etilo, n-propilo, prop-2-ilo, n-butilo, isobutilo, but-2-ilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-metanosulfiniletilo, 1-hidroxietilo, toluilo, naftalen-2-ilmetilo

- 20 benciloximetilo e hidroximetilo

R³ se selecciona todavía mas preferiblemente del grupo formado por toluilo, isobutilo y ciclohexilmetilo

R³ lo más es preferiblemente isobutilo

- 25 R⁴ se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, R⁵C(O)-, R⁵C(S)-, R⁵SO₂-, R⁵OC(O)-, R⁵R¹²NC(O)- y R⁵R¹²NC(S)-

R⁴ se selecciona preferiblemente del grupo formado por R⁵OC(O)-, R⁵C(O)- y R⁵SO₂-

R^4 es mas preferiblemente $R^5C(O)$

En algunas realizaciones, R^4 es preferiblemente metanosulfonilo

R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , alcanilo C_{2-6} , Ar-alquilo C_{0-6} o Het-alquilo C_{0-6}

5 Preferiblemente, R^5 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , alcanilo C_{2-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6}

Más preferiblemente y especialmente cuando R^4 es $R^5C(O)-$, R^5 se selecciona del grupo formado por

metilo, especialmente metilo halogenado, mas especialmente trifluorometilo,
10 especialmente metilo sustituido con alcoxi C_{1-6} y ariloxi, más especialmente fenoximetilo, 4-fluorofenoximetilo, especialmente metilo sustituido con heterociclo mas especialmente 2-tiofenilmetilo

butilo, especialmente butilo sustituido con arilo, más especialmente 4-(4-metoxifenil)butilo

15 isopentilo,
ciclohexilo,
pentanoilo, especialmente 4-pentanoilo

butenilo, especialmente butenilo sustituido con arilo, más especialmente 4,4-bis(4-metoxifenil)but-3-enilo,

20 fenilo, especialmente fenilo sustituido con uno o más halogenos, mas especialmente 3,4-diclorofenilo y 4-fluorofenilo, especialmente fenilo sustituido con uno o más grupos alcoxi C_{1-6} o ariloxi, más especialmente 3,4-dimetoxifenilo, 3 benciloxi-4-metoxifenilo, especialmente fenilo sustituido con uno o mas grupos sulfonilo, más especialmente 4-metanosulfonilfenilo,

25 bencilo,
naftalenilo, especialmente naftilen-2-ilo,
benzo[1,3]dioxolilo, especialmente benzo[1,3]dioxol-5-ilo,
furanilo, especialmente furan-2-ilo, especialmente furanilo sustituido, tal como 5-nitrofuran-2-ilo, 5-(4-nitrofenil)furan-2-ilo 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-ilo mas

30 especialmente furanilo sustituido con halogeno todavia más especialmente 5-bromofuran-2-ilo, más especialmente furanilo sustituido con arilo todavia mas especialmente 5-(4-clorofenil)furan-2-ilo

tetrahidrofuranilo especialmente tetrahidrofuran 2 ilo

benzofuranilo, especialmente benzofuran-2-ilo, y especialmente benzofuranilo sustituido con alcoxi C₁₋₆, mas especialmente 5-(ester *terc*-butilico de ácido 2-piperazin-4-carboxílico-etoxi)benzofuran-2-ilo, 5-(2 morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-ilo, 5-(2-piperazin-1-iletoxi)benzofuran-2-ilo, 5-(2-ciclohexiletoxi)benzofuran-2-ilo, 7-metoxibenzofuran-2-ilo, 5-metoxibenzofuran-2-ilo, 5,6-dimetoxibenzofuran-2-ilo, especialmente benzofuranilo sustituido con halógeno, más especialmente 5-fluorobenzofuran-2-ilo, 5,6-difluorobenzofuran-2-ilo, especialmente benzofuranilo sustituido con alquilo C₁₋₆, y lo mas especialmente 3-metilbenzofuran-2-ilo

benzo[*b*]tiofenilo especialmente benzo[*b*]tiofen-2-ilo, especialmente
10 benzo[*b*]tiofenilo sustituido con alcoxi C₁₋₆ mas especialmente 5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-ilo,

quinolinilo, especialmente quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-6-ilo y quinolin-8-ilo,

quinoxalinilo, especialmente quinoxalin-2-ilo,
15 1,8-naftiridinilo, especialmente 1,8-naftiridin-2-ilo,

indolilo, especialmente indol-2-ilo, especialmente indol-6-ilo, indol-5-ilo, especialmente indolilo sustituido con alquilo C₁₋₆, más especialmente N-metilindol-2-ilo, piridinilo, especialmente piridin-2-ilo, piridin-5-ilo, especialmente 1-oxipiridin-2-ilo especialmente piridinilo sustituido con alquilo C₁₋₆, más especialmente 2-metilpiridin-5-ilo,

20 furo[3,2-*b*]piridinilo, especialmente furo[3,2-*b*]piridin-2-ilo y furo[3,2-*b*]piridinilo sustituido con alquilo C₁₋₆, especialmente 3-metilfuro[3,2-*b*]piridin-2-ilo,

tiofenilo, especialmente tiofen-3-ilo, especialmente tiofenilo sustituido con alquilo C₁₋₆, más especialmente 5-metiltiofen-2-ilo, especialmente tiofenilo sustituido con halógeno, mas especialmente 4,5-dibromotiofen-2-ilo,

25 tieno[3,2-*b*]tiofeno, especialmente tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilo, más especialmente tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilo sustituido con alquilo C₁₋₆, más especialmente 5-*terc*-butil-3-metil-tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilo,

isoxazolilo, especialmente isoxazol-4-ilo, especialmente isoxazolilo sustituido con alquilo C₁₋₆, más especialmente 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, y

30 oxazolilo, especialmente oxazol-4-ilo mas especialmente 5-metil-2 feniloxazol-4-ilo, 2-fenil-5-trifluorometiloxazol-4-ilo,

Cuando R⁴ es R⁵SO₂, R⁵ es preferiblemente piridin-2-ilo o 1-oxopiridin-2-ilo

R' se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆

Preferiblemente, R' se selecciona del grupo formado por H y naftalen-2-ilmetilo
Lo más preferiblemente R' es H

R'' se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆

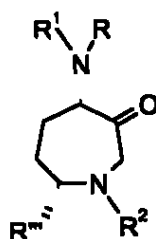
Lo mas preferiblemente R'' es H

R''' es

alquilo C₁₋₆, especialmente seleccionado del grupo formado por metilo, etilo propilo, butilo, pentilo y hexilo mas especialmente metilo
preferiblemente 5-6- o 7-alquilo C₁₋₆, especialmente seleccionado del grupo formado por 5-6- ó 7-metilo, -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo y -hexilo, más especialmente 5-, 6- ó 7-metilo

mas preferiblemente 6- o 7-alquilo C₁₋₆, especialmente seleccionado del grupo formado por 6- ó 7-metilo, -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo y -hexilo, más especialmente 6- ó 7-metilo,

20 todavia más preferiblemente *cis*-7-alquilo C₁₋₆ tal como se muestra en la Fórmula Ia

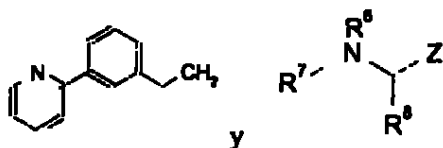
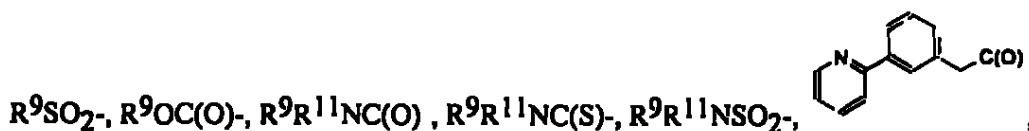


Ia

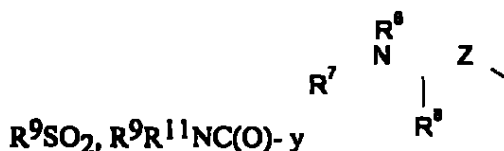
en la que R''' es alquilo C₁₋₆, especialmente seleccionado del grupo formado por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo,

Lo más preferiblemente *cis*-7-metilo, tal como se muestra en la Fórmula Ia en la que R''' es metilo

En los compuestos de Formula I, R^2 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het-alquilo C_{0-6} , $R^9C(O)-$, $R^9C(S)-$,



5 Preferiblemente R^2 se selecciona del grupo formado por Ar-alquilo C_{0-6} , $R^9C(O)-$,



Más preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo formado por Ar-alquilo C_{0-6} , $R^9C(O)-$ y R^9SO_2

Lo más preferiblemente R^2 es R^9SO_2

10 En dichas realizaciones

R^6 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} o Het-alquilo C_{0-6} , preferiblemente H

R^7 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het-alquilo C_{0-6} , $R^{10}C(O)-$, $R^{10}C(S)-$, $R^{10}SO_2-$, $R^{10}OC(O)-$, $R^{10}R^{13}NC(O)-$, $R^{10}R^{13}NC(S)-$, R^7 es preferiblemente $R^{10}OC(O)-$

15

R^8 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , alquénilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} , Het-alquilo C_{0-6} y Ar-alquilo C_{0-6} , preferiblemente alquilo C_{1-6} , más preferiblemente isobutilo

R^9 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6}

20

Más preferiblemente, R^9 se selecciona del grupo formado por metilo,

etilo, especialmente etilo sustituido con alquilo C_{1-6} más especialmente 2-ciclohexiletilo,

25 butilo, especialmente butilo sustituido con alquilo C_{1-6} , más especialmente 3-metilbutilo,

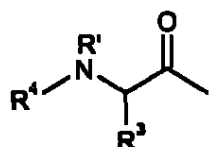
tert-butilo, particularmente cuando R^2 es $R^9OC(O)-$,

- isopentilo,
- fenilo, especialmente fenilo sustituido con halógeno, mas especialmente 3,4-diclorofenilo, 4 bromofenilo, 2 fluorofenilo 4 fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo especialmente alcoxi C₁₋₆ fenilo, mas especialmente 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-
- 5 dimetoxifenilo, especialmente cianofenilo, más especialmente 2-cianofenilo
- toluilo, especialmente toluilo sustituido con Het, más especialmente 3-(piridin-2-il)toluilo,
- naftilenilo, especialmente naftilen-2-ilo,
- benzoilo especialmente 2-benzoilo,
- 10 benzo[1,3]dioxolilo especialmente benzo[1,3]dioxol-5-ilo,
- benzo[1,2,5]oxadiazolilo, especialmente benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilo,
- piridinilo especialmente piridin-2-ilo piridin-3-ilo, especialmente 1-oxipiridinilo, más especialmente 1-oxipiridin-2-ilo, 1-oxipiridin-3-ilo, especialmente alquilo C₁₋₆-piridinilo, más especialmente 3-metilpiridin-2-ilo 6-metilpiridin-2-ilo,
- 15 tiofeno, especialmente tiofen-2-ilo,
- tiazolilo, especialmente tiazol-2-ilo,
- 1H-imidazolilo, especialmente 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, mas especialmente imidazolilo sustituido con alquilo C₁₋₆, todavía más especialmente 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo,
- 20 1H-[1,2,4]triazolilo, especialmente 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, más especialmente 1H-[1,2,4]triazolilo sustituido con alquilo C₁₋₆, todavía mas especialmente 5-metil 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, y
- quinolinilo
- 25 Cuando R² es R⁹SO₂, R⁹ se selecciona lo mas preferiblemente del grupo formado por piridin-2-ilo y 1-oxipiridin-2-ilo
- R¹⁰ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ o Het-alquilo C₀₋₆, preferiblemente alquilo C₁₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆
- 30 Z se selecciona del grupo formado por C(O) y CH₂
- R² tambien es preferiblemente
- H,
- toluilo,

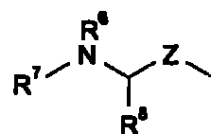
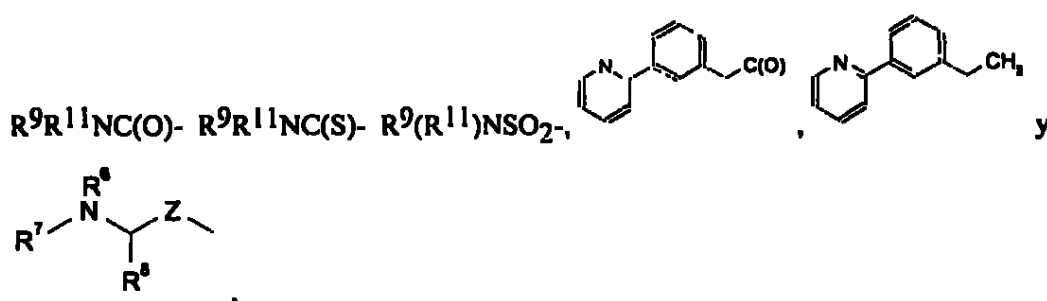
etilo sustituido con anillo especialmente 2 feniletilo 2-[3-(piridin-2-il)-fenil]-etilo

Son preferidos los compuestos de Formula I en la que R" es H y R''' es metilo

- 5 Son más preferidos los compuestos de Formula I en la que R¹ es



- 10 R² se selecciona del grupo formado por H alquilo C₁₋₆ cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, R⁹C(O)- R⁹C(S)-, R⁹SO₂-, R⁹OC(O)-,



- 15 R³ se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆ cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆ y Ar-alquilo C₀₋₆,

R⁴ se selecciona del grupo formado por R⁵C(O)- R⁵SO₂ y R⁵OC(O)-,

R⁵ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, alcanonilo C₂₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆,

- 20 R⁶ se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆,

R⁷ se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, R¹⁰C(O)- R¹⁰C(S)- R¹⁰SO₂-, R¹⁰OC(O)-, R¹⁰R¹³NC(O)- y R¹⁰R¹³NC(S)-,

- 25 R⁸ se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Het-alquilo C₀₋₆ y Ar-alquilo C₀₋₆,

R⁹ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆,

R^{10} se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het alquilo C_{0-6}

R^{11} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} Ar-alquilo C_{0-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

5 R^{12} se selecciona del grupo formado por H alquilo C_{1-6} Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^{13} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6}

R' es H,

10 R'' es H,

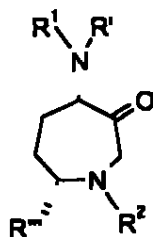
R''' se selecciona del grupo formado por

alquilo C_{1-6} , especialmente seleccionado del grupo formado por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, más especialmente metilo

15 preferiblemente 5- 6- ó 7-alquilo C_{1-6} , especialmente seleccionado del grupo formado por 5-, 6- o 7-metilo -etilo -propilo -butilo -pentilo y -hexilo, más especialmente 5-, 6- ó 7-metilo,

más preferiblemente 6- o 7-alquilo C_{1-6} , especialmente seleccionado del grupo formado por 6- ó 7-metilo, -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo y -hexilo, mas especialmente 6- o 7-metilo,

20 todavía más preferiblemente *cis*-7-alquilo C_{1-6} tal como se muestra en la Fórmula Ia



Ia

25 en la que R''' es alquilo C_{1-6} , especialmente seleccionado del grupo formado por metilo, etilo propilo, butilo, pentilo y hexilo,

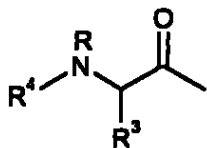
lo más preferiblemente *cis*-7-metilo, tal como se muestra en la Fórmula Ia en la que R''' es metilo, y

Z se selecciona del grupo formado por $C(O)$ y CH_2

Son particularmente preferidos aquellos compuestos en los que R^3 es isobutilo

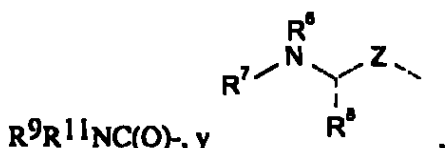
Todavía más preferidos son los compuestos de Formula I en la que

R^1 es



5

R^2 se selecciona del grupo formado por Ar-alquilo C_{0-6} $R^9C(O)-$, R^9SO_2 ,



$R^9R^{11}NC(O)-$, y

R^3 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} y Ar-alquilo C_{0-6} ,

10

R^4 se selecciona del grupo formado por $R^5OC(O)-$ $R^5C(O)-$ y R^5SO_2- ,

R^5 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , alcanilo C_{2-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^6 es H,

R^7 es $R^{10}OC(O)$,

15

R^8 es alquilo C_{1-6} ,

R^9 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^{10} se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

20

R^{11} se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

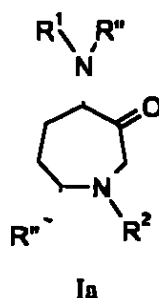
R' es H,

R'' es H,

R''' es metilo, preferiblemente 5- 6- o 7 metilo mas preferiblemente 6- o 7-metilo, lo más preferiblemente *cis* 7 metilo tal como se muestra en la Formula Ia

25

21



en la que R''' es metilo y

Z se selecciona del grupo formado por C(O) y CH₂

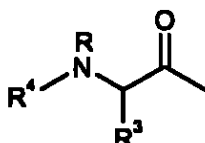
5

Todavía más preferidos son dichos compuestos de Formula I en la que R² se selecciona del grupo formado por Ar-alquilo C₀₋₆, R⁹C(O)- R⁹SO₂

Todavía más preferidos son los compuestos de Formula I en la que

10

R¹ es



R² se selecciona del grupo formado por Ar-alquilo C₀₋₆, R⁹C(O)- y R⁹SO₂,

R³ se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, n-propilo, prop-2-ilo, n-butilo, isobutilo, but-2-ilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-metanosulfonilmetilo, 1-hidroxietilo, toluilo, naftalen-2-ilmetilo, benciloximetilo e hidroximetilo,

15

R⁴ es R⁵C(O)-,

R⁵ se selecciona del grupo formado por metilo, especialmente metilo halogenado, más especialmente trifluorometilo, especialmente metilo sustituido con alcoxi C₁₋₆ y arioxi, más especialmente fenoximetilo, 4-fluorofenoximetilo, especialmente metilo sustituido con heterociclilo, mas especialmente 2-tiofenilmetilo,

20

butilo, especialmente butilo sustituido con arilo, mas especialmente 4-(4-metoxi)fenilbutilo,

isopentilo,

ciclohexilo,

25

pentanoilo, especialmente 4 pentanoilo

butenilo, especialmente butenilo sustituido con arilo, mas especialmente 4 4-bis(4-metoxifenil)but-3-enilo,

- fenilo, especialmente fenilo sustituido con uno o mas halógenos, más especialmente 3,4-diclorofenilo y 4-fluorofenilo, especialmente fenilo sustituido con uno o más grupos alcoxi C₁-6 o ariloxi, más especialmente 3,4-dimetoxifenilo, 3 benciloxi-4-metoxifenilo, especialmente fenilo sustituido con uno o mas grupos sulfonilo, más especialmente 4-
- 5 metanosulfonilfenilo
- bencilo,
- naftilen-2-ilo,
- benzo[1,3]dioxolilo, especialmente benzo[1,3]dioxol-5-ilo,
- furanilo, especialmente furan-2-ilo especialmente furanilo sustituido tal como 5-
- 10 nitrofuran-2-ilo 5-(4-nitrofenil)furan-2-ilo 5 (3-trifluorometilfenil)furan-2-ilo, más especialmente furanilo sustituido con halogeno todavía mas especialmente 5 bromofuran-2-ilo mas especialmente furanilo sustituido con arilo todavía mas especialmente 5-(4-cloro-fenil)furan-2-ilo,
- tetrahidrofuran-2-ilo
- 15 benzofuranilo, especialmente benzofuran-2-ilo, y especialmente benzofuranilo sustituido con alcoxi C₁-6, más especialmente 5 (ester *tert*-butilico de ácido 2-piperazin-4-carboxílico-etoxi)benzofuran-2-ilo, 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-ilo, 5-(2-piperazin-1-iletoxi)benzofuran-2-ilo, 5-(2-ciclohexiletoxi)benzofuran-2-ilo, 7-metoxibenzofuran-2-ilo, 5-metoxibenzofuran-2-ilo, 5,6-dimetoxibenzofuran-2-ilo, especialmente benzofuranilo sustituido
- 20 con halógeno, más especialmente 5-fluorobenzofuran-2-ilo, 5,6-difluorobenzofuran-2-ilo, especialmente benzofuranilo sustituido con alquilo C₁-6 lo mas especialmente 3-metilbenzofuran-2-ilo,
- benzo[*b*]tiofenilo, especialmente benzo[*b*]tiofen-2-ilo, especialmente benzo[*b*]tiofenilo sustituido con alcoxi C₁-6, mas especialmente 5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-
- 25 2-ilo,
- quinolinilo, especialmente quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-6-ilo y quinolin-8-ilo,
- quinoxalinilo, especialmente quinoxalin-2-ilo,
- 1,8 naftiridinilo especialmente 1,8 naftiridin-2-ilo,
- 30 indolilo, especialmente indol-2-ilo, especialmente indol-6-ilo, indol-5-ilo, especialmente indolilo sustituido con alquilo C₁-6 mas especialmente N-metilindol-2-ilo,
- piridinilo especialmente piridin-2-ilo piridin-5-ilo, especialmente 1-oxipiridin-2-ilo, especialmente piridinilo sustituido con alquilo C₁-6 más especialmente 2-metilpiridin-5-ilo,

- furo[3,2-*b*]piridinilo, especialmente furo[3,2-*b*]piridin-2-ilo y furo[3,2-*b*]piridinilo sustituido con alquilo C₁₋₆, especialmente 3-metilfuro[3,2-*b*]piridin-2-ilo,
- tiofenilo, especialmente tiofen-3-ilo, especialmente tiofenilo sustituido con alquilo C₁₋₆, más especialmente 5-metiltiofen-2-ilo, especialmente tiofenilo sustituido con halógeno,
- 5 mas especialmente 4,5-dibromotiofen-2-ilo,
- tieno[3,2-*b*]tiofeno, especialmente tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilo, más especialmente tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilo sustituido con alquilo C₁₋₆, más especialmente 5-*tert*-butil-3-metil-tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilo,
- isoxazolilo, especialmente isoxazol-4-ilo especialmente isoxazolilo sustituido con
- 10 alquilo C₁₋₆, más especialmente 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, y
- oxazolilo, especialmente oxazol-4-ilo más especialmente 5-metil-2-feniloxazol-4-ilo, 2-fenil-5-trifluorometiloxazol-4-ilo
- R⁹ se selecciona del grupo formado por
- 15 metilo
- etilo, especialmente etilo sustituido con alquilo C₁₋₆, más especialmente 2-ciclohexiletilo,
- butilo, especialmente butilo C₁₋₆, más especialmente 3-metilbutilo,
- tert*-butilo, particularmente cuando R² es R⁹OC(O),
- 20 isopentilo,
- fenilo, especialmente fenilo sustituido con halógeno, mas especialmente 3,4-diclorofenilo, 4-bromofenilo 2-fluorofenilo 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo 4-clorofenilo, especialmente alcoxi C₁₋₆-fenilo, mas especialmente 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, especialmente cianofenilo mas especialmente 2-cianofenilo,
- 25 toluilo, especialmente toluilo sustituido con H₂t mas especialmente 3-(piridin-2-il)toluilo,
- naftileno, especialmente naftil-2-eno
- benzoilo, especialmente 2-benzoilo,
- benzo[1,3]dioxolilo, especialmente benzo[1,3]dioxol-5-ilo,
- 30 benzo[1,2,5]oxadiazolilo, especialmente benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilo,
- piridinilo, especialmente piridin-2-ilo piridin-3-ilo, especialmente 1-oxipiridinilo, mas especialmente 1-oxipiridin-2-ilo 1-oxipiridin-3-ilo especialmente alquil C₁₋₆-piridinilo, mas especialmente 3-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo

24

tiófenilo, especialmente tiófen-2-ilo,

tiazolilo, especialmente tiazol-2-ilo,

1H-imidazolilo, especialmente 1H-imidazol-2-ilo(74), 1H-imidazol 4-ilo, más especialmente imidazolilo sustituido con alquilo C₁₋₆, todavía más especialmente 1-metil-1H-

5 imidazol-2-ilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, y

1H-[1,2,4]tiazolilo, especialmente 1H-[1,2,4]tiazol-3-ilo, más especialmente 1H-[1,2,4]tiazolilo sustituido con alquilo C₁₋₆, todavía mas especialmente 5-metil-1H-

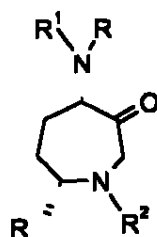
[1,2,4]tiazol-3-ilo, y

quinolinilo,

10 R' es H,

R'' es H, y

R''' es metilo, preferiblemente 5- 6- o 7-metilo mas preferiblemente 6- ó 7-metilo, lo más preferiblemente *cis*-7-metilo, tal como se muestra en la Fórmula Ia

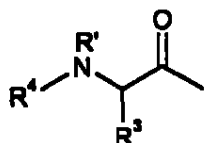


Ia

en la que R''' es metilo

Aun todavía más preferidos son compuestos de la fórmula I en la que

R¹ es



20

R² es R⁹SO₂,

R³ es alquilo C₁₋₆,

R⁴ es R⁵C(O),

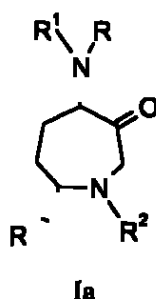
R⁵ es Het-alquilo C₀₋₆,

25 R⁹ es Het-alquilo C₀₋₆,

R' es H

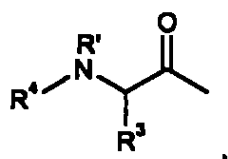
R'' es H, y

R''' se selecciona del grupo formado por 5-, 6- ó 7 metilo preferiblemente 6- o 7- metilo, lo más preferiblemente *cis*-7-metilo, tal como se muestra en la Fórmula Ia



5 en la que R''' es metilo

Aún todavía mas preferidos son compuestos de la Fórmula I en la que R^1 es



10

R^2 es R^9SO_2 ,

R^3 es isobutilo,

R^4 es $R^5C(O)$,

15 R^5 se selecciona del grupo formado por 5-metoxibenzofuran-2-ilo benzo[*b*]tiolen-2-ilo, 3-metilbenzofuran-2-ilo tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilo, benzofuran-2-ilo, furo[3,2-*b*]piridin-2-ilo, y 3-metilfuro[3,2-*b*]piridin-2-ilo preferiblemente benzofuran-2-ilo, furo[3,2-*b*]piridin-2-ilo, y 3-metilfuro[3,2-*b*]piridin-2-ilo lo mas preferiblemente benzofuran-2-ilo

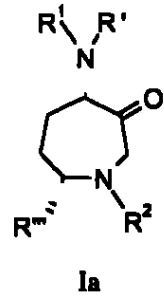
R^9 se selecciona del grupo formado por piridin 2-ilo y 1-oxipiridin-2-ilo, preferiblemente piridin-2-ilo

20 R' es H

R'' es H, y

R''' se selecciona del grupo formado por 5-, 6- o 7-metilo, preferiblemente 6- o 7-metilo lo mas preferiblemente *cis*-7-metilo tal como se muestra en la Fórmula Ia

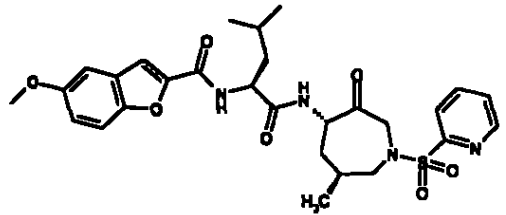
26



en la que R^{'''} es metilo

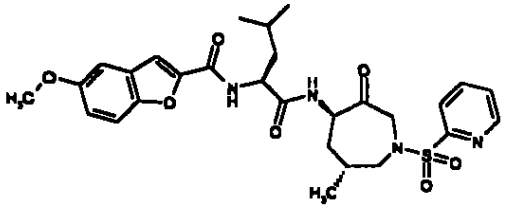
5 Los compuestos de Formula I seleccionados del grupo siguiente son realizaciones particularmente preferidas de la presente invencion

{(S)-3-metil-1-[(4S,6S)-6-metil-3-oxo-1-(piridil 2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de acido 5 metoxibenzofuran-2 carboxilico



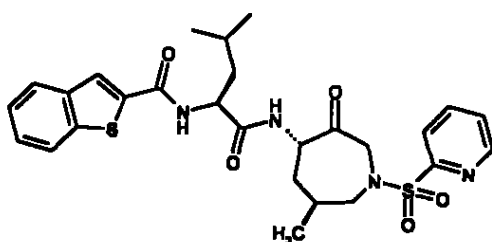
10

{(S)-3-metil-1-[(4R,6R)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico

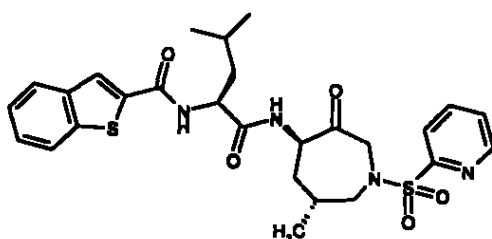


15

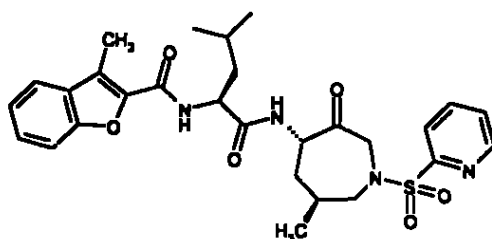
{{(S)-1-[(4S,6S)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



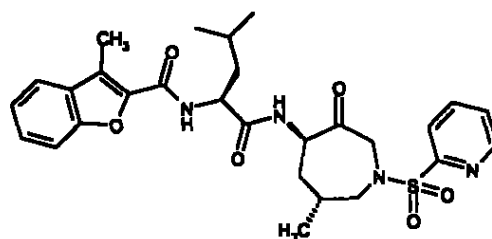
5 {{(S)-1-[(4R,6R)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



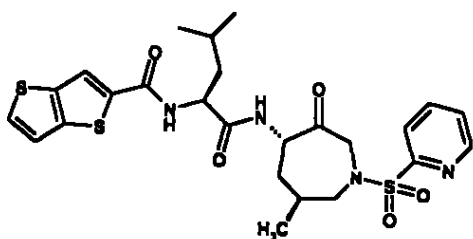
10 {{(S)-1-[(4S,6S)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico



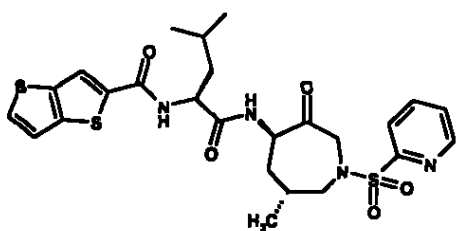
{{(S)-1-[(4R,6R)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico



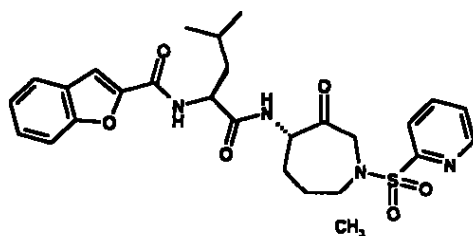
{(S)-1-[(4S,6S)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida
de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico



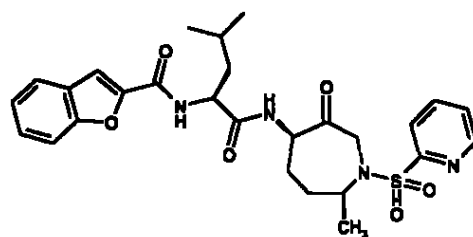
5 {(S)-1-[(4R,6R)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida
de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico



10 {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida
de ácido benzofuran-2-carboxílico

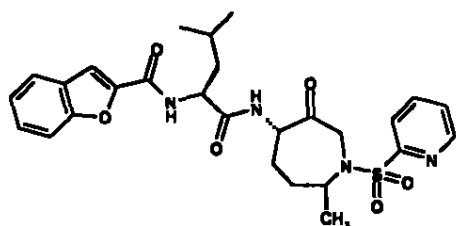


{(S)-3-metil-1-[(4R,7S)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida
de ácido benzofuran-2-carboxílico

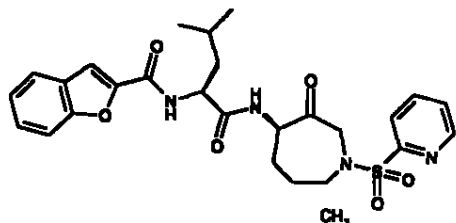


15

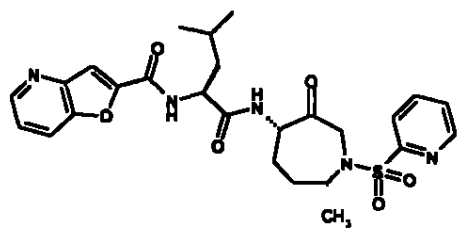
{(S)-3-metil-1-[(4S,7S)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida
de ácido benzofuran-2-carboxílico



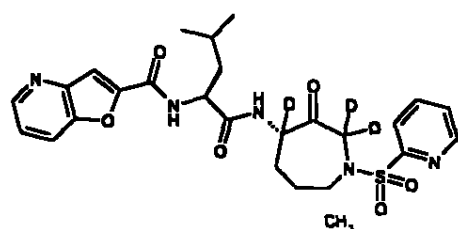
5 {(S)-3-metil-1-[(4R,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida
de ácido benzofuran-2-carboxílico



10 {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2 sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida
de ácido furo[3,2-b]piridil-2-carboxílico

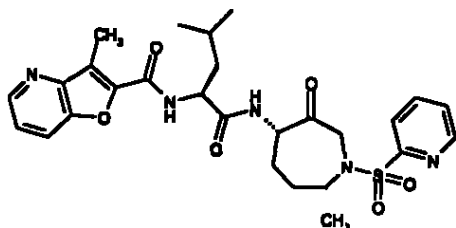


{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida
de ácido 2,2,4-trideuterofuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico

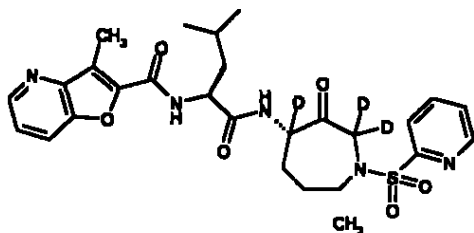


15

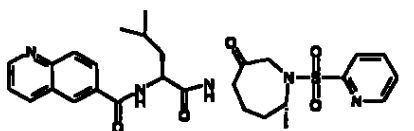
{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico



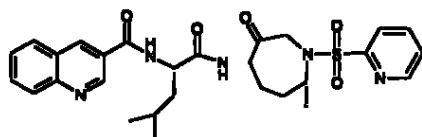
5 {{(S)-3-metil-1 [(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 2,2,4-trideutero 3 metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico



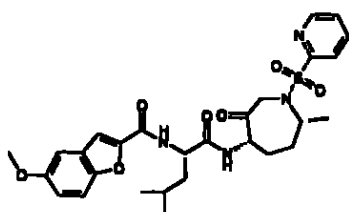
10 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinolin-6-carboxílico



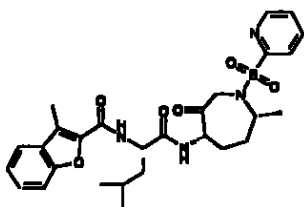
15 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7 metil-3-oxo-1-(piridil-2 sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinolin-3-carboxílico



20 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2 sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico

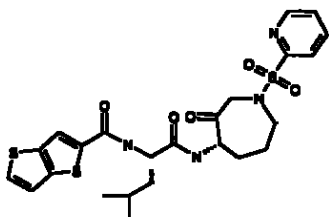


{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico



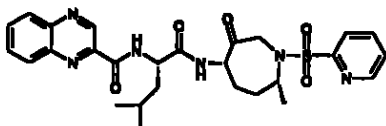
5

{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico



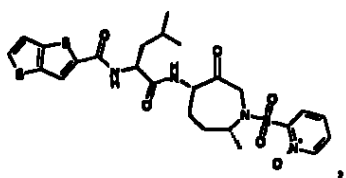
10

{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinoxalina-2-carboxílico

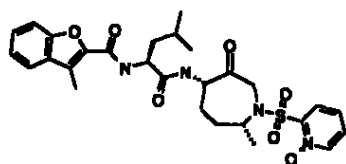


15

{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico

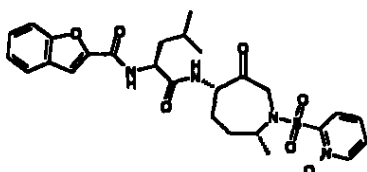


{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2 carboxílico



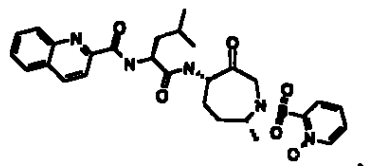
5

{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

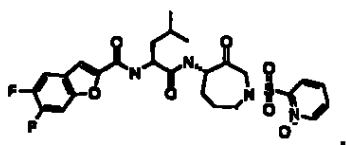


10

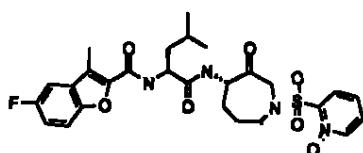
{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2 sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinolin-2 carboxílico



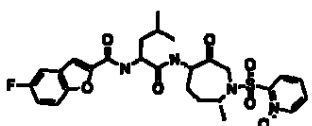
15 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3 oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5,6-difluorobenzofuran-2-carboxílico



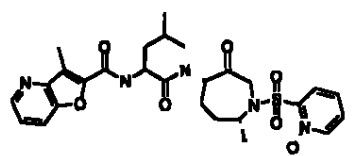
20 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7 metil-3-oxo-1 (1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5 fluoro-3 metilbenzofuran-2-carboxílico



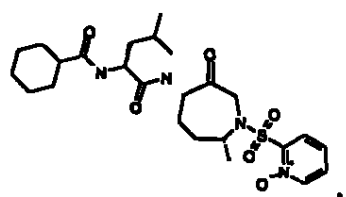
5 **(((S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-fluorobenzofuran-2-carboxílico**



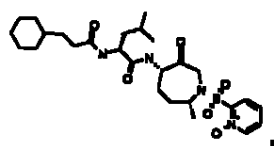
10 **(((S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico**



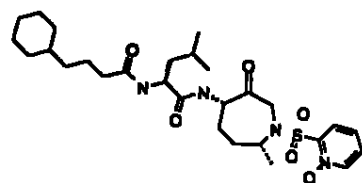
15 **[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(2-ciclohexiletanoilamino)-4-metilpentanoico**



20 **[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(3-ciclohexilpropanoilamino)-4-metilpentanoico**

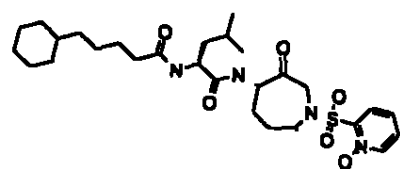


[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(4-ciclohexilbutanóilamino)-4-metilpentanoico



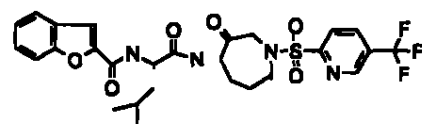
5

[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(5-ciclohexilpentanóilamino)-4-metilpentanoico

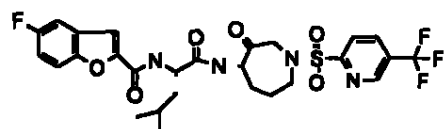


10

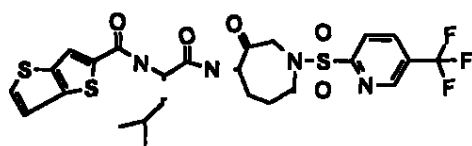
{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamóil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico



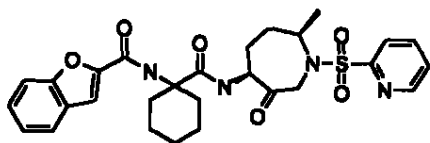
15 {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamóil]butil}amida de ácido 5-fluorobenzofuran-2-carboxílico



20 {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamóil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico

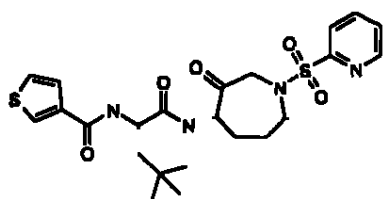


{1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]ciclohexitl}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico



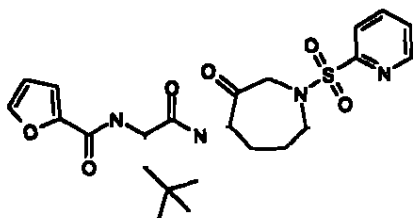
5

{(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]butil}amida de ácido tiófeno-3-carboxílico



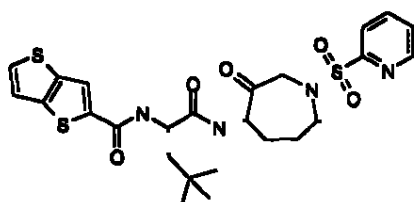
10

{(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2 sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]butil}amida de ácido furan-2-carboxílico

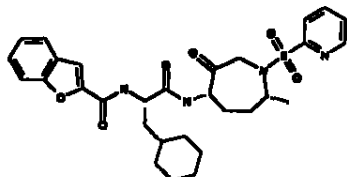


15

{(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2 sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]butil}amida de ácido tieno[3,2-b] tiófeno-2-carboxílico

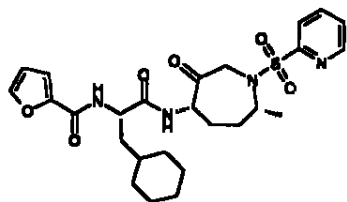


{{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

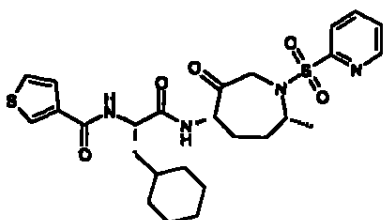


5

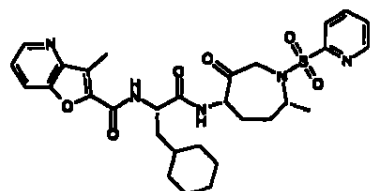
{{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico



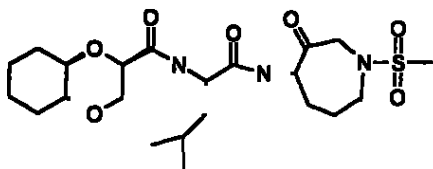
10 {{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido trofeno-3 carboxílico



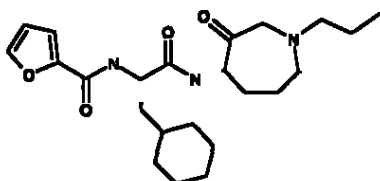
15 {{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b] piridil-2 carboxílico



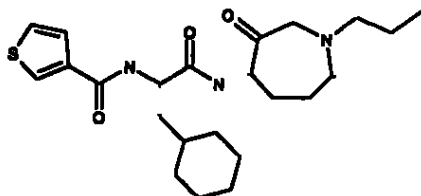
[(S)-1-((4S,7R)-1-metanosulfonil-7-metil-3-oxoazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]amida de ácido (2R,4aR,8aR)-octahidrobenczo[1,4]dioxina-2-carboxílico



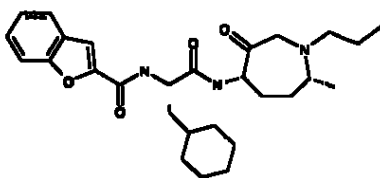
5 [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico



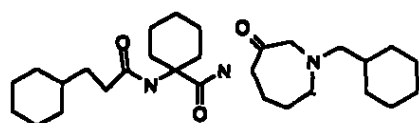
10 [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido tiofeno-3-carboxílico



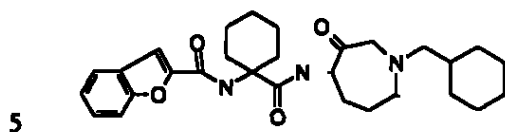
[(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico



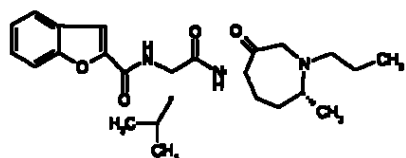
((4S,7R)-1-ciclohexilmetil-7 metil-3-oxoazepan-4-il)amida de ácido 1-(3-ciclohexilpropanoilamino)ciclohexanocarboxílico



[1-((4S,7R)-1-ciclohexilmetil-7-metil-3-oxoazepan-4-ilcarbamoyl)ciclohexil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

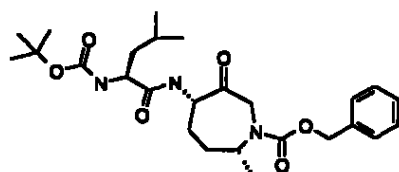


[(S)-3-metil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoyl)butil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

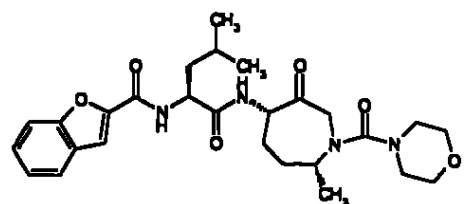


10

éster benílico de ácido (2R,5S)-5-((S)-2-terc-butoxycarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-oxoazepan-1-carboxílico

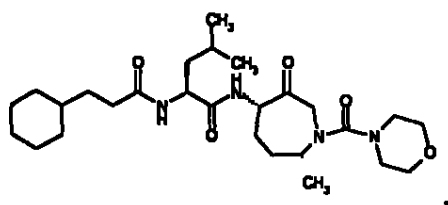


15 {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-1-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-3-oxoazepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

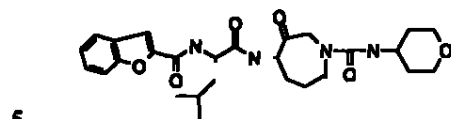


20 [(4S,7R)-7-metil-1-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-3-oxoazepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(3-ciclohexil)propanoilamino)-4-metilpentanoico

39

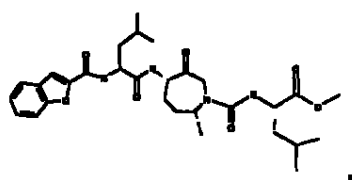


(tetrahidropiran-4-il)amida de ácido (2R,5S)-5-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-oxoazepan-1-carboxílico



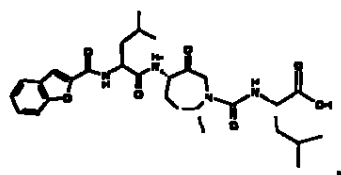
5

éster metílico de ácido (S)-2-[[1-((2R,5S)-5-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-oxoazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico



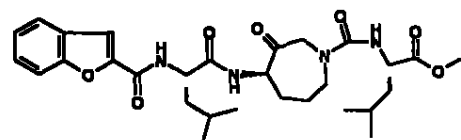
10

ácido (S)-2-[[1-((2R,5S)-5-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-oxoazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico

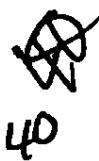


15

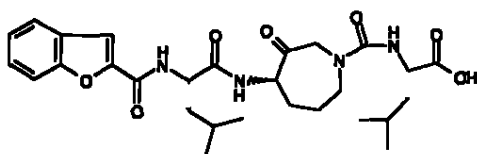
éster metílico de ácido (S)-2-[[1-(4-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-3-oxoazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico



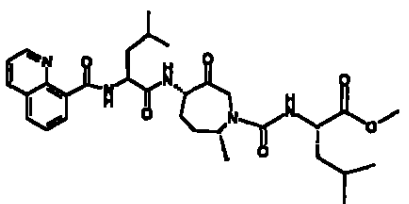
20



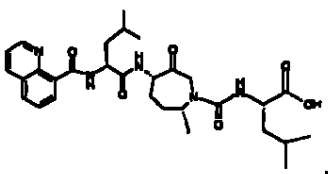
ácido (S)-2-{{1-(4-{{(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino}-3-oxoazepan-1-il)metanoil]amino}-4-metilpentanoico



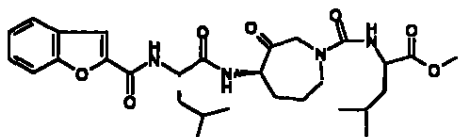
5 éster metílico de ácido (S)-4-metil-2-{{1-((2R,5S)-2-metil-5-{{(S)-4-metil-2-[(1-quinolin-8-ilmetanoil)amino]pentanoilamino}-6-oxoazepan-1-il)metanoil]amino}pentanoico



10 ácido (S)-4-metil-2-{{1-((2R,5S)-2-metil-5-{{(S)-4-metil-2-[(1-quinolin-8-ilmetanoil)amino]pentanoilamino}-6-oxoazepan-1-il)metanoil]amino}pentanoico

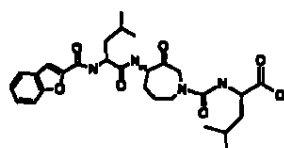


éster metílico de ácido (R)-2-{{1-(4-{{(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino}-3-oxoazepan-1-il)metanoil]amino}-4-metilpentanoico



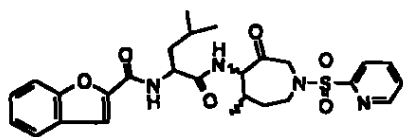
15

ácido (R)-2-{{1-(4-{{(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino}-3-oxoazepan-1-il)metanoil]amino}-4-metilpentanoico



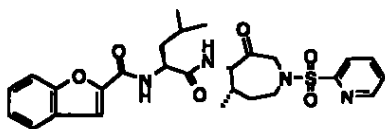
, 21

{(S)-3-metil-1-[5-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 4,5-(R,S)benzofuran-2-carboxílico



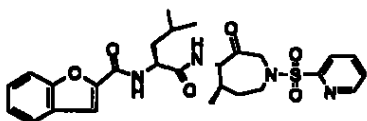
5

{(S)-3-metil-1-[5-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 4S,5S-benzofuran-2-carboxílico



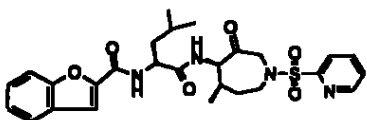
10

{(S)-3-metil-1-[5-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 4S,5R-benzofuran-2-carboxílico



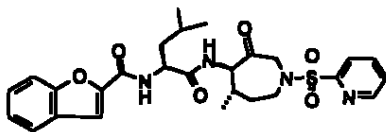
15

{(S)-3-metil-1-[5-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 4R,5R-benzofuran-2-carboxílico

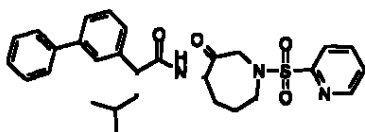


20

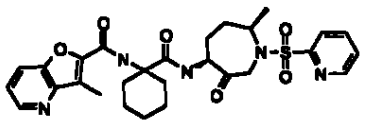
{(S)-3-metil-1-[5-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 4R,5S-benzofuran-2-carboxílico

*
42

- 5 [(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (R)-2-bifenil-3-il-4-metilpentanoico

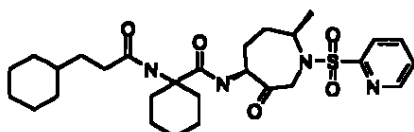


- 10 {1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]ciclohexil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]-piridil-2-carboxílico



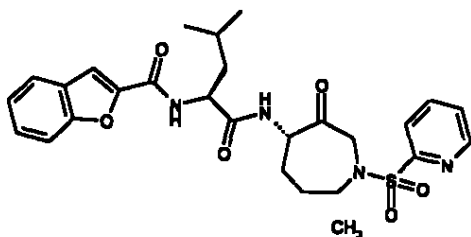
y

- 15 [(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido 1-(3-ciclohexilpropanoílamino)ciclohexanocarboxílico



20

Una de las realizaciones mas particularmente preferidas de la presente invención es {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil 3-oxo-1-(piridil 2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico



Ciertos compuestos representativos específicos de la presente invención se exponen en los Ejemplos 1-64

- 5 Comparados con los correspondientes compuestos de anillos de 5 y 6 miembros los compuestos con anillo de 7 miembros de la presente invención son más estables, desde el punto de vista de su configuración, en el centro de carbono en posición alfa respecto de la cetona

- La presente invención incluye análogos deuterados de los compuestos de la invención
- 10 Ejemplos representativos de tales compuestos deuterados se exponen en los Ejemplos 7, 9 y 11 En el Esquema 4 siguiente se muestra una ruta sintética representativa para los compuestos deuterados de la presente invención Los compuestos deuterados de la presente invención exhiben una estabilidad quiral superior comparados con el isómero protonado

15 Definiciones

- La presente invención incluye todos los hidratos, solvatos, complejos y profármacos de los compuestos de esta invención Los profármacos son cualesquier compuestos unidos covalentemente que desprenden el fármaco de origen activo según la Fórmula I *in vivo* Si está presente un centro quiral u otra forma de centro isómero en un compuesto de la presente
- 20 invención, se pretende que estén incluidas en la misma todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluidos enantiómeros y diastereómeros Los compuestos de la invención que contienen un centro quiral se pueden utilizar en forma de mezcla racémica o de mezcla enriquecida en un enantiómero, o la mezcla racémica puede separarse utilizando técnicas bien conocidas y puede utilizarse un enantiómero individual a solas En los casos en que los
- 25 compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros *cis* (Z) como los *trans* (E) están dentro del alcance de esta invención En los casos en que los compuestos puedan existir en formas tautómeras, tales como tautómeros cetoenólicos, se contempla que cada forma tautómera está incluida dentro de esta invención, ya sea existiendo en equilibrio o predominantemente en una de las formas

El significado de cualquier sustituyente cualquier vez que aparezca en la Fórmula I o en cualquier subformula de la misma es independiente de su significado, o del significado de cualquier otro sustituyente, otra vez que aparezca salvo indicación específica en contrario

Las abreviaturas y los simbolos utilizados corrientemente en el campo de los peptidos y de los compuestos químicos se utilizan aqui para describir los compuestos de la presente invención. En general, las abreviaturas de aminoácidos siguen las normas de nomenclatura bioquímica establecidas por el Comité IUPAC-IUB, que se describen en *Eur J Biochem*, 158, 9 (1984)

"Proteasas" son enzimas que catalizan la ruptura de enlaces amida de peptidos y proteínas por sustitución nucleofílica en el enlace amida, dando lugar en último término a una hidrólisis. Tales proteasas incluyen cisteína-proteasas, serina-proteasas, aspartilproteasas y metanil-proteasas. Los compuestos de la presente invención son capaces de unirse mas fuertemente a la enzima que el sustrato y en general no son sometidos a ruptura después del ataque por el nucleófilo catalizado por la enzima. Por lo tanto, pueden impedir competitivamente que las proteasas reconozcan e hidrolicen sustratos naturales y por ello actúan como inhibidores.

El termino "aminoácido", tal como se utiliza aqui, se refiere a los isómeros D o L de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina.

"Hidrógeno" o "H" incluye todos sus posibles isótopos, entre ellos "deuterio" o "D" o " ^2H ", y "tritio" o "T" o " ^3H ".

"Alquilo C₁₋₆", tal como se aplica aqui pretende incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo, pentilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo sustituidos y no sustituidos y sus isómeros alifáticos simples. Alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido por un resto seleccionado del grupo formado por OR¹⁴, C(O)R¹⁴, SR¹⁴, S(O)R¹⁴, NR¹⁴₂, R¹⁴NC(O)OR⁵, CO₂R¹⁴, CO₂NR¹⁴₂, N(C=NH)NH₂, Het, cicloalquilo C₃₋₆ y Ar, donde R⁵ se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆, y R¹⁴ se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆.

"Cicloalquilo C₃₋₆", tal como se aplica aqui pretende incluir ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano sustituidos y no sustituidos.

"Alquenilo C₂₋₆" tal como se aplica aquí, significa un grupo alquilo de 2 a 6 carbonos en el que un enlace simple carbono-carbono ha sido sustituido por un enlace doble carbono-carbono. Alquenilo C₂₋₆ incluye etileno, 1-propeno, 2-propeno, 1-buteno, 2-buteno, isobuteno y los diversos pentenos y hexenos isómeros. Están incluidos tanto los isómeros cis como trans.

5 "Alcanolio C₂₋₆" tal como se aplica aquí, pretende incluir acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y hexanoilo sustituidos y no sustituidos.

"Alquinilo C₂₋₆" significa un grupo alquilo de 2 a 6 carbonos en el que un enlace simple carbono-carbono ha sido sustituido por un enlace triple carbono-carbono. Alquinilo C₂₋₆ incluye acetileno, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 2-butino, 3-butino y los isómeros simples de pentino y hexino.

"Halógeno" significa F, Cl, Br e I.

"Ar" o "arilo" significa fenilo o naftilo, opcionalmente sustituidos con uno o más de Ph, alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, alcoxi C₁₋₆, Ph-alcoxi C₀₋₆, Het-alcoxi C₀₋₆, OH, (CH₂)₁₋₆NR¹⁵R¹⁶, O(CH₂)₁₋₆NR¹⁵R¹⁶, alquilo C₁₋₆, OR¹⁷, N(R¹⁷)₂, SR¹⁷, CF₃, NO₂,
 15 CN, CO₂R¹⁷, CON(R¹⁷), F, Cl, Br o I, donde R¹⁵ y R¹⁶ son H, alquilo C₁₋₆, Ph-alquilo C₀₋₆, naftil-alquilo C₀₋₆ o Het-alquilo C₀₋₆ y R¹⁷ es fenilo, naftilo o alquilo C₁₋₆.

"Ar-Ar" significa arilo unido covalentemente a un segundo arilo. Ejemplos de "Ar-Ar" incluyen bifenilo o naftilfenilo o fenil-naftilo.

Tal como se utiliza aquí, "Het" o "heterocíclico" representa un anillo heterocíclico monocíclico estable de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico estable de 7 a 10 miembros o un anillo heterocíclico tricíclico estable de 11 a 18 miembros que es o bien saturado o insaturado, y que consta de átomos de carbono y uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, y donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente estar oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede opcionalmente estar cuaternizado, incluido cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado a un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de una estructura estable y puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos restos seleccionados entre Ar-C₀₋₆, alquilo C₁₋₆, OR¹⁷, N(R¹⁷)₂, SR¹⁷, CF₃, NO₂,
 25 CN, CO₂R¹⁷, CON(R¹⁷), F, Cl, Br e I, donde R¹⁷ es fenilo, naftilo o alquilo C₁₋₆. Ejemplos de tales heterociclos incluyen piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, piridinilo, 1-oxopiridinilo, pirazinilo, oxazolidinilo, oxazolínilo,
 30

oxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo tiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolilo, quinucidinilo, indolilo, quinolinilo, quinoxalinilo isoquinolinilo, bencimidazolilo benzopirano, benzoxazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo benzo[b]tiofenilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, 1,8-naftiridinilo, piranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, nenilo, benzoxazolilo,

- 5 tiamorfolinilsulfoxido, tiamorfolinil-sulfona, y oxadiazolilo así como triazolilo, triadiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo imidazolilo piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo y tetrazinilo que se pueden obtener por síntesis química rutinaria y son estables El término heteroátomo tal como se aplica aquí se refiere a oxígeno nitrógeno y azufre

- "Ar-Het" significa un grupo arilo unido covalentemente a un heterociclo Ejemplos de
10 "Ar-Het" incluyen fenil-piperidina, fenil-piperazina, fenil-2-oxopiperazina, naftil-piperidina, naftil-piperazina y naftil-2-oxopiperazina

"Het-Ar" significa un heterociclo unido covalentemente a un grupo arilo Ejemplos de tales "Het-Ar" incluyen piperidinilfenilo, piperazinilfenilo 2-oxopiperazinilfenilo, piperidinil-naftilo, piperazinilnaftilo y 2-oxopiperazinilnaftilo

- 15 "Het-Het" significa un heterociclo unido covalentemente a un segundo heterociclo Ejemplos de tales "Het-Het" incluyen piridina, piridinilpiperidina, piridinilpiperazina, piridinil-2-oxopiperazina, tiofenil-piperidina, tiofenil-piperazina y tiofenil 2-oxopiperazina

- Aquí a lo largo de esta memoria, el término C₀ representa la ausencia del grupo sustituyente inmediatamente contiguo, por ejemplo, en el resto Ar-alquilo C₀₋₆, cuando C es
20 0, el sustituyente es Ar, p ej , fenilo A la inversa, cuando el resto Ar-alquilo C₀₋₆ está identificado como un grupo aromático específico, p ej , fenilo, se entiende que el valor de C es 0

- Ciertos grupos radicales se expresan aquí en forma abreviada t-Bu se refiere al radical butilo terciario, Boc se refiere al radical t-butiloxycarbonilo Fmoc se refiere al radical
25 fluorenilmtoxycarbonilo Ph se refiere al radical fenilo, Cbz se refiere al radical benziloxycarbonilo

- Ciertos reactivos se expresan aquí en forma abreviada m CPBA se refiere al ácido 3-cloroperoxibenzoico EDC se refiere a N-etil N'(dimetilaminopropil)carbodiimida, DMF se refiere a dimetilformamida, DMSO se refiere a dimetilsulfoxido, TEA se refiere a trietilamina,
30 TFA se refiere a ácido trifluoroacético y THF se refiere a tetrahidrofurano

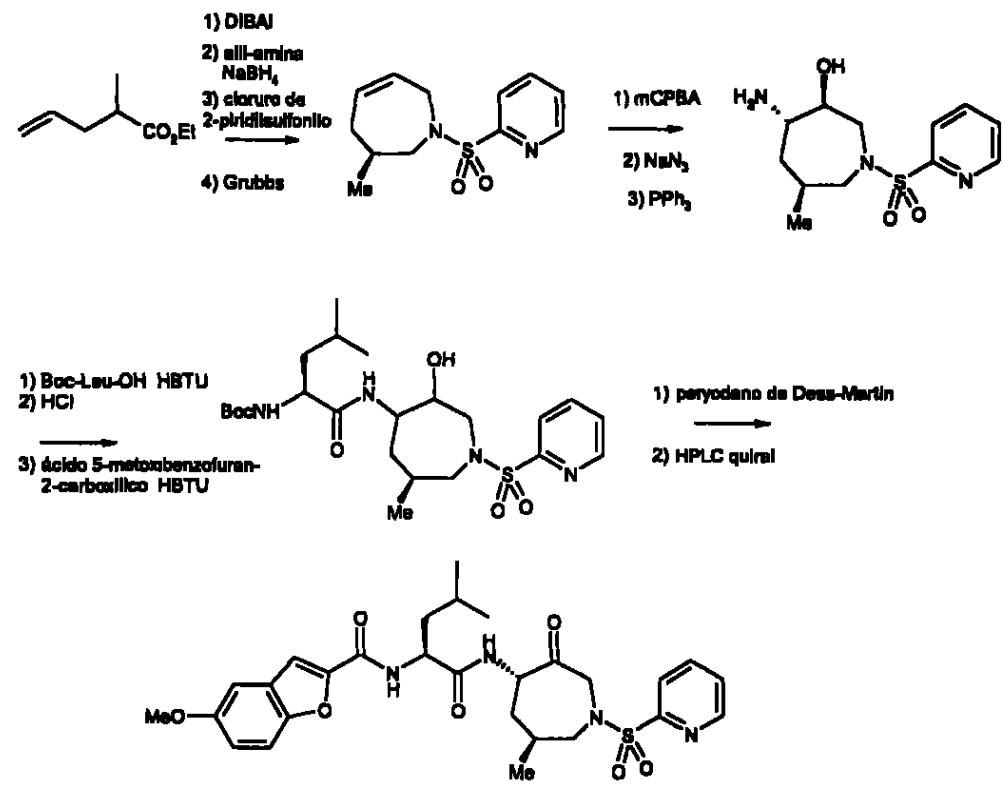
Métodos de preparación

Los compuestos de Formula general I se pueden preparar de manera análoga a la descrita en los Esquemas 1 a 8

•

286

Esquema 1

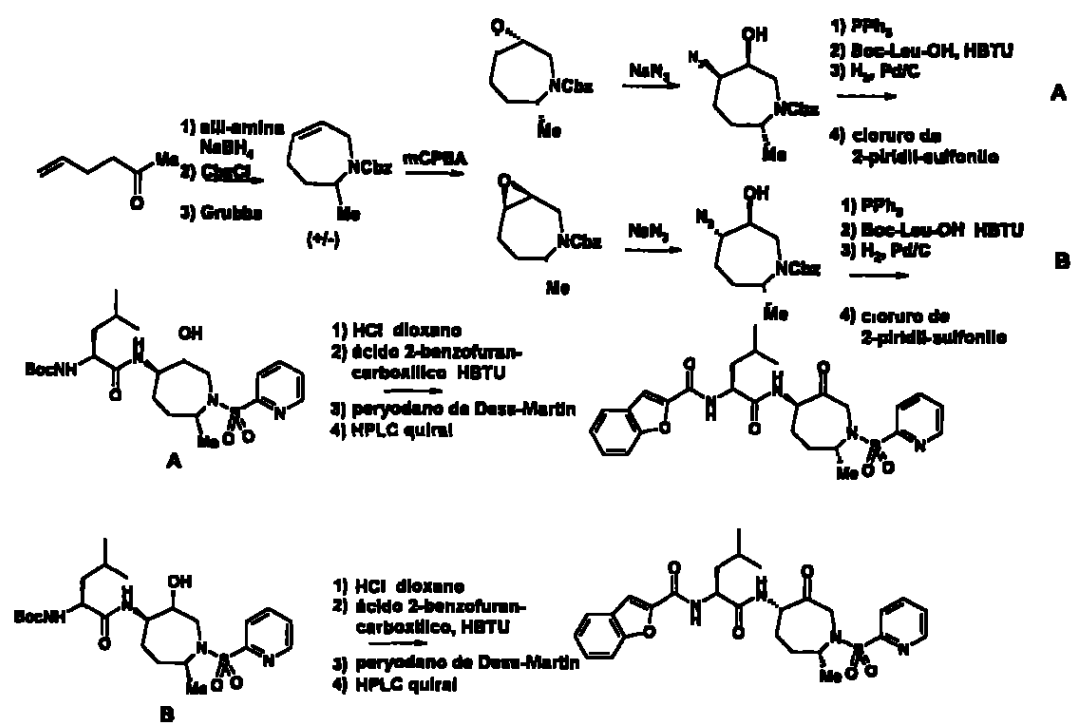


Se convierte éster etílico de ácido 2-metilpent-4-enoico en una N-2-
5 piridinsulfonilazapina por reducción al aldehído, aminación reductiva con alquilamina,
sulfonilación con cloruro de 2-piridilsulfonilo, y metátesis de la olefina con catalizador de
Grubbs. La epoxidación con mCPBA proporciona una mezcla de epóxidos que son
separables por cromatografía en columna. El epóxido *syn* se convierte en un amino-alcohol
por apertura de anillo con azida sódica seguida de reducción con trifenilfosfina. La
10 acilación de la amina libre con Boc leucina y un reactivo de acoplamiento tal como HBTU
o EDC, seguida por separación del grupo Boc con HCl, y acilación con una variedad de
ácidos carboxílicos aromáticos y reactivos de acoplamiento tales como HBTU o EDC da
los alcoholes intermedios. La oxidación final con peryodano de Dess-Martin y HPLC
produce las cetonas deseadas.

15

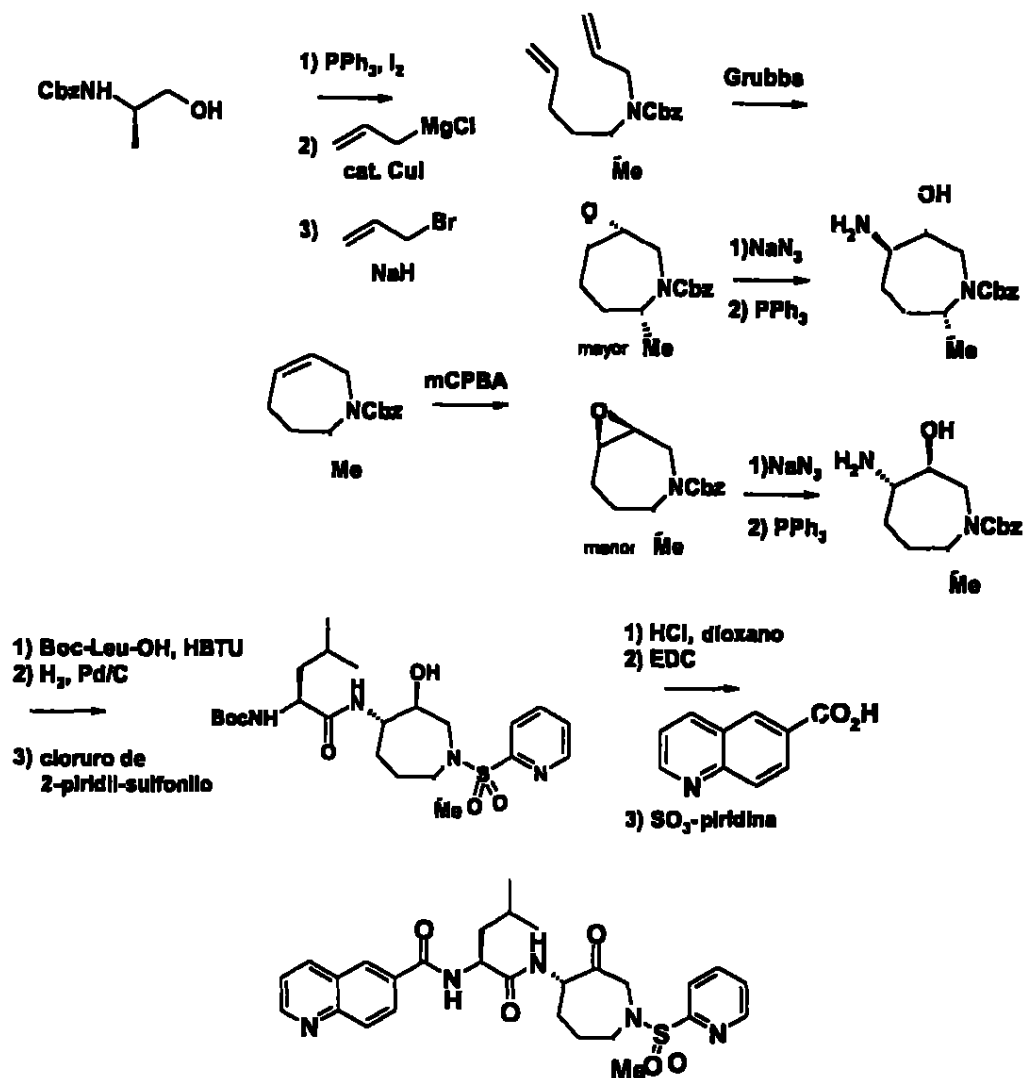
69

Esquema 2



Se convierte 5-hexen-2-ona en una N-carbobenciloxiazapina por aminación reductiva con alilamina protección con oxiclورو de carbobencilo y metatesis de olefina con catalizador de Grubbs La epoxidación con mCPBA produce una mezcla de epóxidos que son separables por cromatografía en columna Cada epóxido se convierte en un amino-alcohol por apertura de anillo con azida sodica seguida por reducción con trifenilfosfina La acilación de la amina libre con Boc-leucina y un reactivo de acoplamiento tal como HBTU o EDC, seguida por desprotección del grupo Cbz por hidrogenolisis proporciona las aminas secundarias que a su vez son sulfoniladas con cloruro de 2-piridil-sulfo lo La separación de los grupos Boc con HCl y la acilacion con una variedad de ácidos carboxílicos aromaticos y reactivos de acoplamiento tales como HBTU o EDC da los alcoholes intermedios La oxidación final con peryodano de Dess-Martin y HPLC proporciona las cetonas deseadas

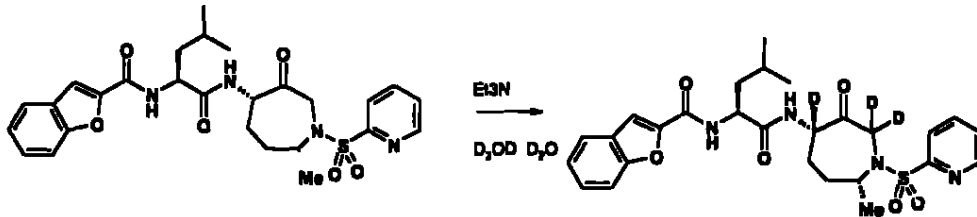
9

Esquema 3

- Primero se convierte carbobenciloxi D-alaninol (Cbz-D-alaninol) en un yoduro, después se hace reaccionar con alil-Grignard con un catalizador de cobre (I) o un reactivo organometalico alilico similar. Después la amina se alquila con yoduro de alilo. Luego se utiliza catalizador de Grubbs para formar el anillo de azapina por metátesis de cierre de anillo. La epoxidación del alqueno seguida por separacion de los diastereómeros seguida por la apertura del epóxido del componente minoritario con azida sódica proporciona el azido-alcohol intermedio. La reduccion de la azida seguida por acilación de la amina con un aminoácido protegido tal como Boc-leucina seguida por desprotección del Cbz produce la amina secundaria intermedia que despues se sulfonila con un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de piridilsulfonilo. La separacion del grupo Boc seguida por acilación con un

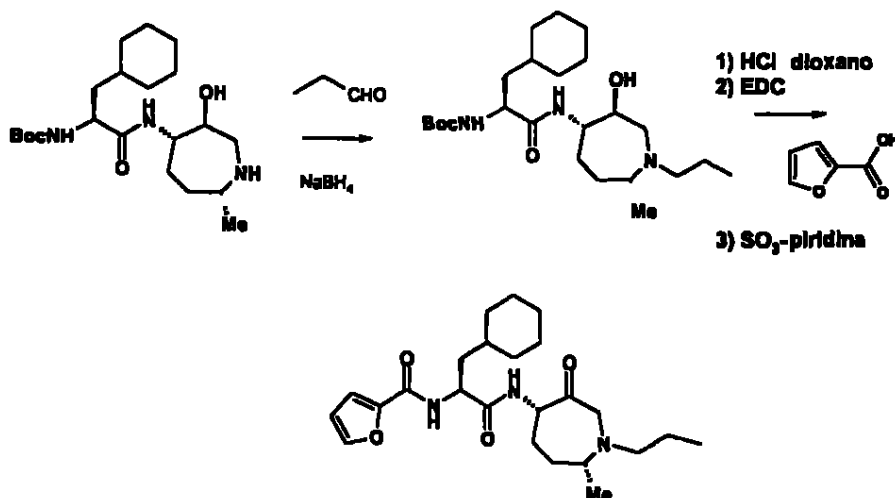
agente acilante tal como ácido quinolin-6-carboxílico, HBTU, NMM y oxidación final del alcohol secundario a la cetona con un oxidante tal como trióxido de azufre-piridina o peryodano de Dess-Martin proporciona los productos deseados

5

Esquema 4

Se pueden preparar inhibidores deuterados a partir de los inhibidores de origen tales como ((S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]butil)amida de ácido benzofuran 2-carboxílico por tratamiento con una base tal como trietil-amina y agitación durante varios días en un disolvente prótico deuterado tal como CD₃OD D₂O

10

Esquema 5

15

La (S)-3-ciclohexil-N-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)-2-metilpropionamida intermedia, descrita en el Esquema 3 (utilizando Boc-ciclohexilalanina en lugar de Boc-L-leucina), se somete a aminación reductiva con un aldehído o una cetona tal como propionaldehído, después se trata con un agente reductor tal como borohidruro de sodio. La separación del grupo Boc seguida de acilación con un agente acilante tal como ácido 2-

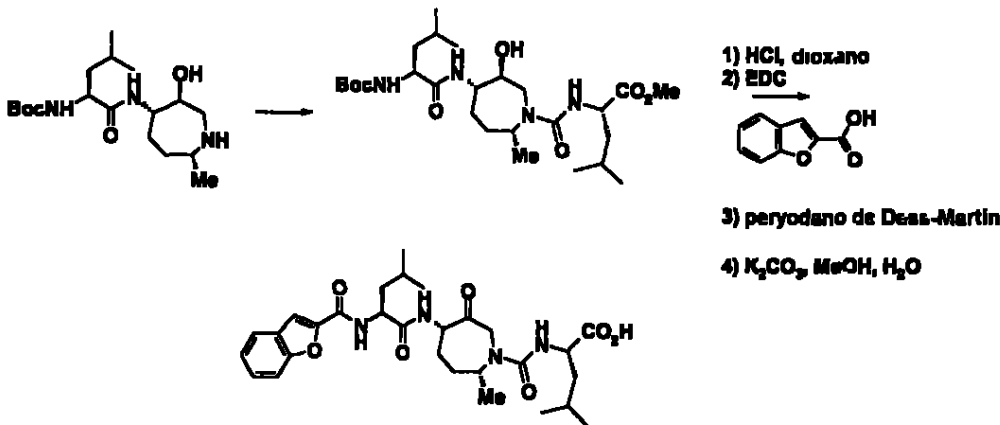
20

23

furan-carboxílico, HBTU, NMM y la oxidación final del alcohol secundario a la cetona con un oxidante tal como trióxido de azufre-piridina proporciona los productos deseados

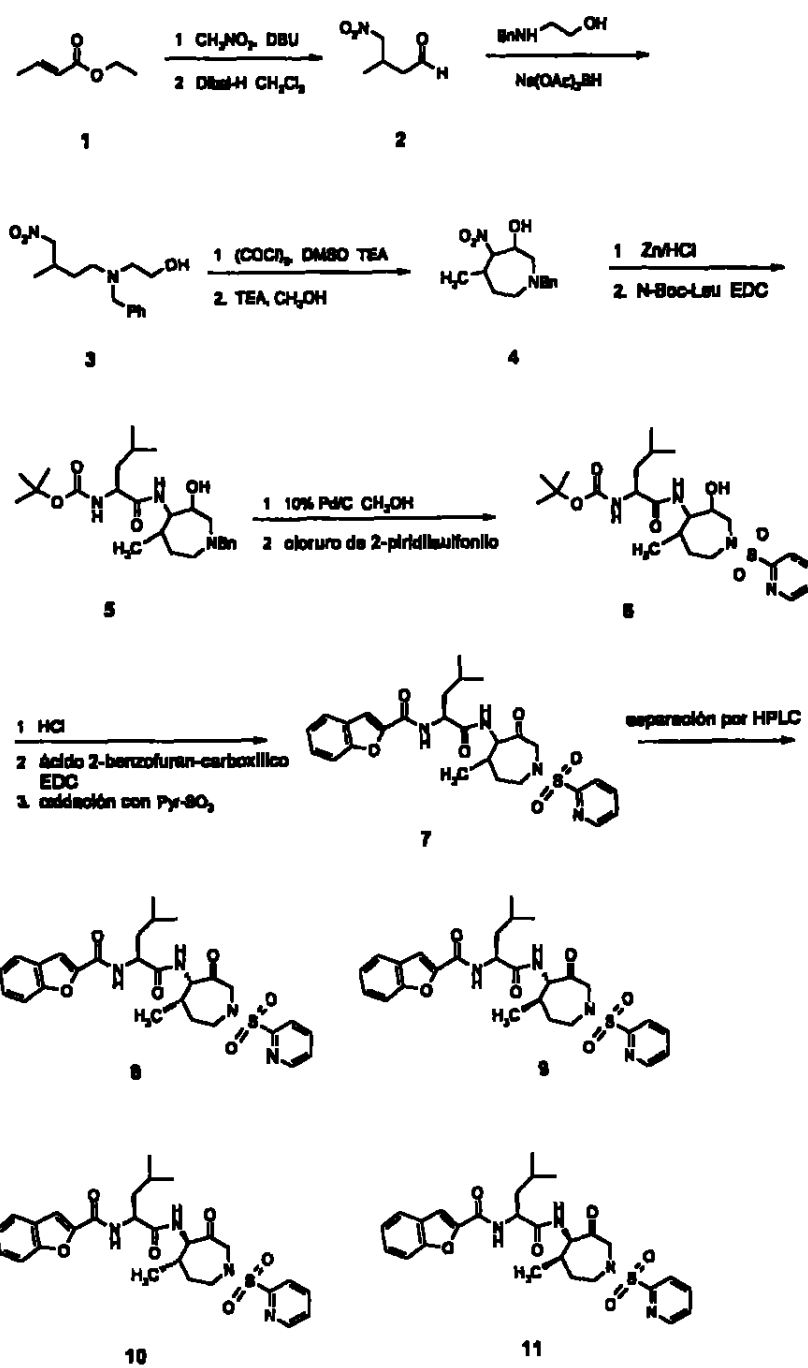
Esquema 6

5



Se acila el éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((S)-3-hidroxiazepan-4-ilcarbamoyl)-3-metilbutil]carbámico intermedio, descrito en el Esquema 3, con un isocianato tal como éster metílico de ácido (S)-(-)-2-isocianato-4-metilvalérico. La separación del grupo Boc seguida por acilación con un agente acilante tal como ácido benzofuran-2-carboxílico, HBTU, NMM y la oxidación final del alcohol secundario a la cetona con un oxidante tal como el peryodano de Dess-Martin o un complejo de trióxido de azufre-piridina proporciona los productos deseados

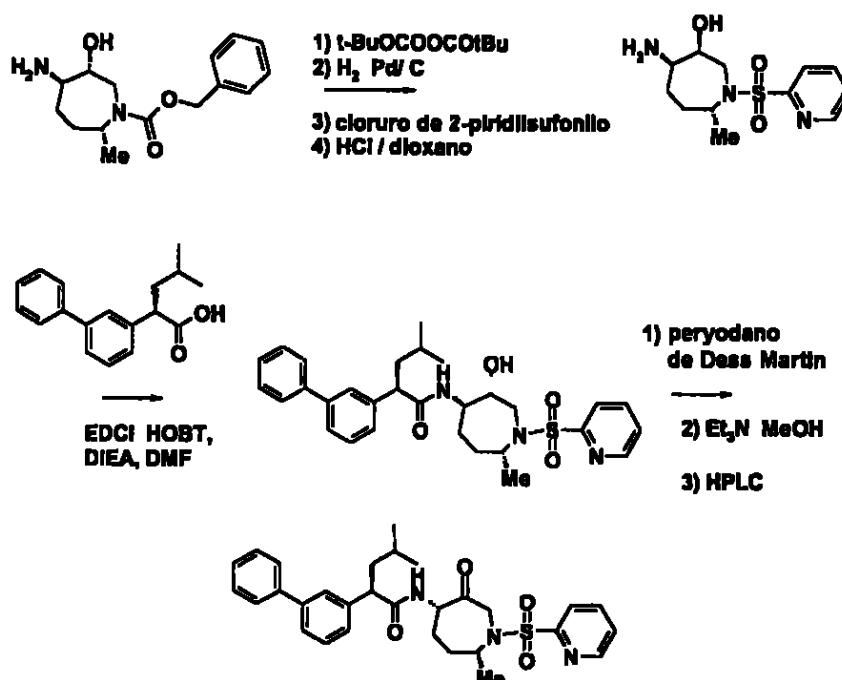
15

Esquema 7

- La síntesis de la C 5 metilazepinona, {(S)-3-metil-1-[5-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil} amida de ácido 4,5(R,S)benzofuran-2-carboxílico, (Ejemplo 61) se menciona anteriormente en el Esquema 7 La adición de Michael de nitrometano a crotonato de etilo 7-1 seguida por reducción del éster intermedio con un agente reductor tal como hidruro de diisobutil aluminio (Dibal-H) proporciona el aldehído 7-2 La aminación reductiva de 7-2 con N-bencil-etanolamina en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio proporciona el nitroalcohol 7-3 La oxidación de 7-3 utilizando un oxidante habitual en la técnica como es el DMSO y cloruro de oxalilo seguido por tratamiento del aldehído intermedio bruto con una base tal como trietilamina produce la reacción nitroaldólica para dar el azepanol 7-4 La reducción del grupo nitro con zinc en presencia de ácido clorhídrico seguida de acoplamiento de la amina resultante con N-Boc-leucina en presencia de un agente de acoplamiento habitual en la técnica tal como EDC proporciona el intermedio 7-5 La separación reductiva del resto N-bencilo con gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd al 10% sobre carbono seguida por sulfonilación con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base tal como N-metilmorfolina o trietil-amina proporciona el intermedio de sulfonamida 7-6 La separación del grupo protector N-Boc en condiciones ácidas seguida por acoplamiento de la sal de amina resultante con ácido benzofuran-2-carboxílico y la oxidación del alcohol con un oxidante conocido en la técnica tal como el complejo formado por piridina y trióxido de azufre o peryodano de Dess-Martin proporciona la cetona 7 Los diastereómeros individuales de 7-7 se pueden separar por métodos HPLC para proporcionar los diastereómeros 7-8, 7-9, 7-10 y 7-11



Esquema 8



El éster bencílico de ácido (2R,5R,6R)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico intermedio (derivado del epóxido principal del Esquema 3) se protege con el anhídrido Boc. Después, se separa el grupo Cbz por hidrogenólisis. Luego se efectúa la sulfonilación con cloruro de 2-piridil-sulfonilo y el grupo Boc se separa con ácido clorhídrico en dioxano. Luego la amina primaria se acopla con ácido 2-bifenil-3-il-4-metilpentanoico (como se describe en *J Am Chem Soc* 1997, 120, 9114), después se convierte el alcohol secundario en la cetona con un oxidante, tal como peryodano de Dess-Martin o complejo de trióxido de azufre y piridina. Luego la azepanona se epimeriza utilizando trietilamina en MeOH para proporcionar una mezcla de diastereómeros. El compuesto deseado se obtuvo por separación de los diastereómeros utilizando HPLC quiral.

Los materiales de partida utilizados aquí son aminoácidos disponibles en el mercado o se preparan por métodos rutinarios bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden encontrar en libros de texto clásicos, tales como *COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS*, volumen I-VI (publicado por Wiley-Interscience).

Los métodos de acoplamiento para formar enlaces amida aquí son por lo general bien conocidos en la técnica. Los métodos de síntesis de péptidos expuestos generalmente por Bodansky y col, *THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS*, Springer-Verlag, Berlin, 1984, E. Gross y J. Meienhofer *THE PEPTIDES*, Vol. 1 1-284 (1979), y J. M. Stewart y

J D Young, SOLID PHASE PEPTIDE SYNTHESIS, 2ª Edición, Pierce Chemical Co , Rockford, Ill , 1984, son generalmente ilustrativos de la técnica y se incorporan aquí como referencia

Los métodos de síntesis para preparar los compuestos de esta invención
5 frecuentemente emplean grupos protectores para enmascarar una funcionalidad reactiva o reducir al mínimo las reacciones secundarias no deseadas. Dichos grupos protectores están descritos por lo general en Green T W, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC
SYNTHESIS, John Wiley & Sons New York (1981). La expresión "grupos protectores de amino" se refiere en general a los grupos Boc, acetilo, benzoilo, Fmoc y Cbz y sus
10 derivados conocidos en la técnica. Los métodos de protección y desprotección, y la sustitución de un grupo protector de amino por otro resto son bien conocidos.

Las sales de adición de ácidos de los compuestos de Fórmula I se preparan de manera clásica en un disolvente adecuado a partir del compuesto de origen y un exceso de ácido, tal como clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético,
15 trifluoroacético, maleico, succínico o metanosulfónico. Ciertos compuestos forman sales internas o iones híbridos que pueden ser aceptables. Las sales catiónicas se preparan por tratamiento del compuesto de origen con un exceso de un reactivo alcalino, tal como un hidróxido, carbonato o alcóxido, que contiene el catión apropiado, o con una amina orgánica apropiada. Los cationes tales como Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} y NH_4^+ son
20 ejemplos específicos de cationes presentes en sales farmacéuticamente aceptables. Los haluros, sulfato, fosfato, alcanosulfonatos (tales como acetato y trifluoroacetato), benzoatos y sulfonatos (tal como mesilato) son ejemplos de aniones presentes en sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende
25 un compuesto según la Fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento. Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I preparados como se ha descrito anteriormente se pueden formular como soluciones o polvos liofilizados para administración parenteral. Los polvos se pueden
30 reconstituir por adición de un diluyente adecuado u otro vehículo farmacéuticamente aceptable antes de su uso. La formulación líquida puede ser una solución acuosa isotónica tamponada. Son ejemplos de diluyentes adecuados la solución salina isotónica normal, la dextrosa al 5% patrón en agua o una solución tamponada de acetato de sodio o amonio. Una

formulación de esta clase es especialmente adecuada para administración parenteral, pero también se puede utilizar para administración oral o introducir en un inhalador o nebulizador de dosis calibradas para insuflación. Puede ser deseable añadir excipientes tales como polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxiceulosa, goma arábiga, polietilenglicol,

5 manitol, cloruro de sodio o citrato de sodio

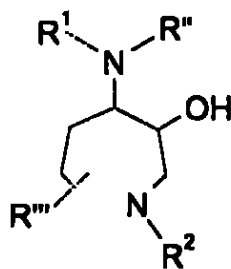
Alternativamente, estos compuestos se pueden encapsular, comprimir o preparar en una emulsión o jarabe para administración oral. Se pueden añadir vehículos sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables para mejorar o estabilizar la composición o para facilitar la preparación de la composición. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, 10 sulfato de calcio dihidratado, tierra alba, estearato de magnesio o ácido estearico, talco, pectina, goma arábiga, agar o gelatina. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuate, aceite de oliva, solución salina y agua. El vehículo también puede incluir un material de liberación sostenida tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, a solas o con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía pero, preferiblemente 15 estará entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Las preparaciones farmacéuticas se hacen siguiendo las técnicas convencionales de farmacia que consisten en moler, mezclar, granular y comprimir, cuando sea necesario, para preparar comprimidos o moler, mezclar y rellenar para preparar capsulas de gelatina dura. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación estará en forma de jarabe, elixir, 20 emulsión o suspensión acuosa o no acuosa. Tal formulación líquida se puede administrar directamente por vía oral o se puede rellenar con ella una capsula de gelatina blanda.

Para administración rectal, los compuestos de esta invención también se pueden combinar con excipientes tales como manteca de cacao, glicerina, gelatina o polietilenglicoles y moldearse para formar un supositorio.

25

Nuevos Intermedios

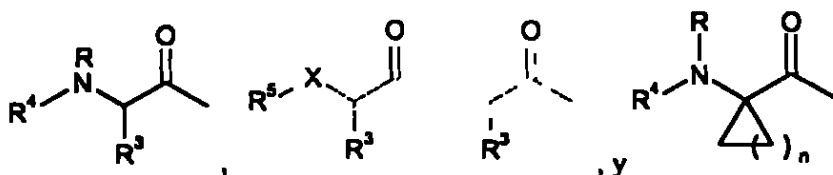
Haciendo referencia a los métodos de preparación de los compuestos de Fórmula I indicados en los Esquemas 1-8 anteriores, los expertos en la técnica apreciarán que la presente invención incluye todos los nuevos intermedios requeridos para preparar los 30 compuestos de Fórmula I. En particular, la presente invención proporciona los compuestos de Fórmula II.



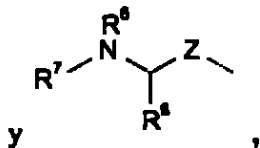
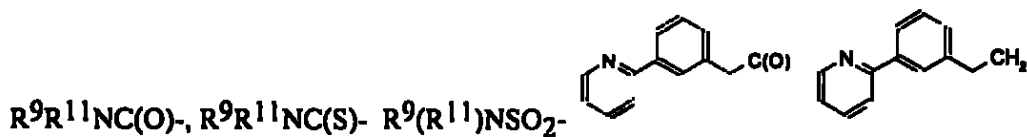
II

en la que

- 5 R^1 se selecciona del grupo formado por



- 10 R^2 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, $R^9C(O)-$, $R^9C(S)-$, R^9SO_2- , $R^9OC(O)-$,



- 15 R^3 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Ar-Ar-alquilo C₀₋₆, Ar-Het-alquilo C₀₋₆, Het-Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-Het-alquilo C₀₋₆.

R^3 y R' pueden estar unidos para formar un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina,

- 20 R^4 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, $R^5C(O)-$, $R^5C(S)-$, R^5SO_2- , $R^5OC(O)-$, $R^5R^{12}NC(O)-$ y $R^5R^{12}NC(S)-$,

59

R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^6 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} o Het-alquilo C_{0-6} ,

- 5 R^7 se selecciona del grupo formado por H alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het-alquilo C_{0-6} , $R^{10}C(O)$ $R^{10}C(S)$ -, $R^{10}SO_2$ -, $R^{10}OC(O)$ -, $R^{10}R^{13}NC(O)$ - y $R^{10}R^{13}NC(S)$ -,

R^8 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , Het-alquilo C_{0-6} y Ar-alquilo C_{0-6} ,

- 10 R^9 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^{10} se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6}

- 15 R^{11} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^{12} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^{13} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

- 20 R' se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

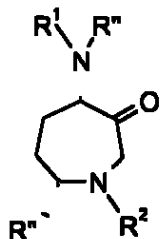
R' se selecciona del grupo formado por H alquilo C_{1-6} Ar-alquilo C_{0-6} o Het-alquilo C_{0-6} ,

- 25 R'' se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , especialmente seleccionado del grupo formado por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, mas especialmente metilo,

preferiblemente 5- 6- o 7-alquilo C_{1-6} especialmente seleccionado del grupo formado por 5-, 6- ó 7-metilo, etilo, propilo butilo -pentilo y -hexilo, más especialmente 5-, 6- ó 7-metilo,

- 30 mas preferiblemente 6 ó 7-alquilo C_{1-6} , especialmente seleccionado del grupo formado por 6- ó 7-metilo -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo y -hexilo, mas especialmente 6- ó 7-metilo,

Todavía más preferiblemente *cis*-7-alkilo C₁₋₆ tal como se muestra en la Formula Ia



Ia

5

en la que Rⁱⁱⁱ es alkilo C₁₋₆, especialmente seleccionado del grupo formado por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo

lo mas preferiblemente *cis* 7- metilo, tal como se muestra en la Formula Ia en la que Rⁱⁱⁱ es metilo,

10

X se selecciona del grupo formado por CH₂ S y O,

Z se selecciona del grupo formado por C(O) y CH₂,

n es un numero entero de 1 a 5,

y sus sales, hidratos y solvatos farmaceuticamente aceptables

15

Los siguientes compuestos son nuevos intermedios preferidos

3-metil-1-(piridil-2-sulfonil) 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina,

5-metil-3-(piridil-2-sulfonil)-8-oxa 3-azabicyclo[5.1.0]octano,

20

4-azido-5-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-3-ol

4-amino-6-metil-1-(piridil-2 sulfonil)azepan-3-ol,

ester terc-butilico de acido {(S)-1-[3-hidroxi-6-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-

25

ilcarbamoil]-3-metilbutil} carbamico,

{(S)-1-[3-hidroxi-6-metil-1-(piridil-2 sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de acido 5-metoxibenzofuran-2-carboxilico

éster bencilico de ácido alil-(1-metilpent-4-enil)carbámico,

éster bencilico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepin-1-carboxílico,

5 éster bencilico de ácido 4-metil-8-oxa-3-azabíciclo[5.1.0]octano-3-carboxílico,

éster bencilico de ácido 5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

éster bencilico de ácido 5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

10

éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

éster bencilico de ácido (2S,5R,6R)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-

15 metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

éster terc-butilico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico,

20 éster terc-butilico de ácido [(S)-1-((3R,4R,7S)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico,

éster terc-butilico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-1-bencenosulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico,

25

éster terc-butilico de ácido [(S)-1-((3R,4R,7S)-1-bencenosulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico,

((3S,4S,7R)-1-(2-piridil)sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico,

30

((3R,4R,7S)-1-(2-piridil)sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico,

62

{{(S)-1-[(3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1 (piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]-3-metilbutil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

5 {{(S)-1-[(3R,4R,7S)-3-hidroxi 7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]-3-metilbutil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

éster bencilico de ácido ((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico,

10 éster bencilico de ácido alil-((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico,

éster bencilico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepin-1-carboxílico,

éster bencilico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3 azabícciclo[5.1.0]octano-3-carboxílico,

15

éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2 metilazepan-1-carboxílico,

20 éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5 ((S)-2- terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi 2-metilazepan-1-carboxílico,

éster terc-butílico de ácido [(S) 1-((3S,4S,7R)-3 hidroxi-7 metilazepan-4-ilcarbamoi)-3-metilbutil]carbámico,

25

éster terc-butílico de ácido [(S)-1 ((3S,4S,7R)-2-piridilsulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoi)-3-metilbutil]carbámico

30 ((3S,4S,7R)-1-(2-piridil)sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4 il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico,

{{(S)-3-metil-1-[(3R,4R,6R)-6 metil 3 hidroxi-1 (piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico,

{{(S)-1-[(3S,4S,6S)-6-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico,

- 5 **{{(S)-1-[(3R,4R,6R)-6-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico,**

{{(S)-1-[(3S,4S,6S)-6-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico,

10

{{(S)-1-[(3R,4R,6R)-6-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico,

- 15 **{{(S)-1-[(3S,4S,6S)-6-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico,**

{{(S)-1-[(3S,4R,6R)-6-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico,

- 20 **{{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,**

{{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7S)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

25

{{(S)-3-metil-1-[(3R,4R,7S)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

- 30 **{{(S)-3-metil-1-[(3R,4R,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,**

éster bencílico de ácido ((R)-2-yodo-1-metil-etil)carbámico,

éster bencílico de ácido ((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico,

éster bencílico de ácido alil-((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico,

5 éster bencílico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepin-1-carboxílico,

éster bencílico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico,

éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

10

éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

15

éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico,

éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-2-piridilsulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico,

20

((3S,4S,7R)-1-(2-piridil)sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico,

25 {(S)-1-[(3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido furo[3.2-b]piridil-2-carboxílico,

{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido furo[3.2-b]piridil-2-carboxílico

30

{(S)-1-[(3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido 3-metilfuro[3.2-b]piridil-2-carboxílico,

- {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico
- 5 {(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinolin-6 carboxílico,
- {(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7 metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinolin-3-carboxílico,
- 10 {(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7 metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico,
- {(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2 carboxílico,
- 15 {(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico,
- {(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinoxalina-2-carboxílico
- 20 {(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b] tiofeno-2-carboxílico,
- 25 {(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2 carboxílico,
- {(S)-3-metil-1 [(3S,4S,7R)-7 metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran 2-carboxílico,
- 30 {(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan 4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinolin-2-carboxílico

{{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5,6-difluorobenzofuran-2-carboxílico,

5 {{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-fluoro-3-metilbenzofuran-2-carboxílico

{{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-fluorobenzofuran-2-carboxílico,

10 {{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico,

{{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido ciclohexanocarboxílico,

15 [(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(2-ciclohexil-etanolamino)-4-metilpentanoico,

20 [(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(3-ciclohexilpropanoilamino)-4-metilpentanoico,

[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(4-ciclohexil-butanoilamino)-4-metilpentanoico,

25 [(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(5-ciclohexilpentanoilamino)-4-metilpentanoico

{{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

30 {{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-fluorobenzofuran-2-carboxílico,

- {(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tiemo[3,2 b] tiofeno-2-carboxílico,
- 5 {1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]ciclohexil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,
- {(S)-3,3-dimetil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tiofeno-3-carboxílico
- 10 {(S)-3,3-dimetil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido furan-2-carboxílico,
- {(S)-3,3-dimetil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tiemo[3,2-b] tiofeno-2-carboxílico,
- 15 {(S)-2-ciclohexil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico
- {(S)-2-ciclohexil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido furan-2-carboxílico
- 20 {(S)-2-ciclohexil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido tiofeno-3-carboxílico,
- {(S)-2-ciclohexil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]-piridil-2-carboxílico,
- 25 [(S)-1-((3S,4S,7R)-1-metanosulfonil-7-metil-3-hidroxi)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido (2R,4aR,8aR)-octahidro-benzo[1,4]dioxina-2-carboxílico,
- 30 [(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil}amida de ácido furan-2-carboxílico,

[(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido tiofeno-3-carboxílico,

5 [(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

((3S,4S,7R)-1-ciclohexilmetil-7-metil-3-hidroxi-azepan-4-il)amida de ácido 1-(3-ciclohexilpropanoílamino)ciclohexanocarboxílico,

10 [1-((3S,4S,7R)-1-ciclohexilmetil-7-metil-3-hidroxi-azepan-4-ilcarbamoil)ciclohexil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

[(S)-3-metil-1-((3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)butil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

15

éster bencílico de ácido (2R,5S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoílamino)-2-metil-6-hidroxi-azepan-1-carboxílico,

20 [(S)-3-metil-1-((3S,4S,7R)-7-metil-1-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-3-hidroxi-azepan-4-ilcarbamoil)butil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

[(3S,4S,7R)-7-metil-1-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-3-hidroxi-azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(3-ciclohexilpropanoílamino)-4-metilpentanoico

25 (tetrahidropiran-4-il)amida de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoílamino)-2-metil-6-hidroxi-azepan-1-carboxílico,

30 éster metílico de ácido (S)-2-[[1-((2R,5S,6S)-5-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoílamino)-2-metil-6-hidroxi-azepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico,

éster metílico de ácido (S)-2-[[1-(4-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoílamino)-3-hidroxi-azepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico,

ester metílico de ácido (S)-4-metil-2- {[1-((2R,5S,6S)-2-metil-5-((S)-4-metil-2-[(1-quinolin-8-ilmetanoil)amino]pentanoilamino)-6-hidroxi-azepan-1-il)metanoil]amino}pentanoico,

5

ester metílico de ácido (R)-2- {[1-(4-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-3-hidroxi-azepan-1-il)metanoil]amino}-4-metilpentanoico,

10

[(3R,4R,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-il]amida de ácido 2-bifenil-3-il-4-metilpentanoico,

{1-[(4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]ciclohexil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]-piridil-2-carboxílico y

15

[(4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-il]amida de ácido 1-(3-ciclohexilpropanoilamino)ciclohexanocarboxílico

Procedimiento para la síntesis de los compuestos de la invención

Haciendo referencia a los Esquemas 1-8 descritos anteriormente, la presente invención proporciona un procedimiento para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) que comprende la etapa de oxidar el compuesto apropiado de Fórmula (II) con un oxidante para proporcionar el compuesto de Fórmula (I) como una mezcla de diastereómeros. Preferiblemente, el oxidante es el complejo formado por trióxido de azufre y piridina.

Haciendo referencia al Esquema 4 la presente invención también proporciona un procedimiento para la síntesis de compuestos deuterados de Fórmula (I). Específicamente, cuando se desea un isómero deuterado, se añade a la síntesis una etapa adicional, después de la etapa de oxidación, para deuterar el isómero protonado con un agente deuterante y proporcionar el compuesto deuterado de Fórmula (I) como una mezcla de diastereómeros. Preferiblemente, el agente deuterante es CD₃OD, D₂O (10:1) en trietilamina.

El procedimiento comprende además la etapa de separar los diastereómeros de Fórmula (I) por medios de separación, preferiblemente por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).

Utilidad de la presente invención

Los compuestos de Fórmula I son útiles como inhibidores de proteasas, particularmente como inhibidores de cisteína y serina-proteasas, mas particularmente como inhibidores de cisteína-proteasas, más particularmente aun como inhibidores de cisteína-proteasas de la superfamilia papainica, más particularmente todavia como inhibidores de cisteína-proteasas de la familia catepsinica, y los más particularmente como inhibidores de catepsina K. La presente invencion también proporciona composiciones y formulaciones utiles de dichos compuestos, incluidas las formulaciones y composiciones farmaceuticas de dichos compuestos

Los presentes compuestos son utiles para tratar enfermedades en las que están implicadas cisteína-proteasas, entre ellas infecciones por *pneumocystis carinii*, *trypanosoma cruzi*, *trypanosoma brucei* y *Crithidia fusiculata*, así como en esquistosomosis, malaria, metastasis tumoral, leucodistrofia metacromatica, distrofia muscular, amiotrofia, y especialmente enfermedades en las que esta implicada la catepsina K, lo más particularmente enfermedades de excesiva perdida de masa ósea o cartilaginosa, entre ellas osteoporosis, enfermedad gingival incluida la gingivitis y la periodontitis, artritis, mas concretamente osteoartritis y artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia de tumores malignos y enfermedad metabolica de los huesos

Los parasitos que se sabe que utilizan cisteína-proteasas en su ciclo vital (y las enfermedades causadas por estos parásitos) incluyen *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma Brucei* (trypanosomosis (enfermedad del sueño africana enfermedad de Chagas)), *Leishmania mexicana*, *Leishmania pifanoi*, *Leishmania major* (leishmaniosis), *Schistosoma mansoni* (esquistosomosis), *Onchocerca volvulus* (oncocercosis (ceguera de los rios)), *Brugia pahangi*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, los helmintos, *Haemonchus contortus* y *Fasciola hepatica*, así como helmintos de los géneros *Spirometra*, *Trichinella*, *Necator* y *Ascaris*, y protozoos de los generos *Cryptosporidium*, *Eimeria*, *Toxoplasma* y *Naegleria*. Los compuestos de la presente invencion son adecuados para tratar enfermedades causadas por estos parasitos que pueden ser modificadas terapéuticamente al alterar la actividad de las cisteína-proteasas. En particular, los presentes compuestos son utiles para tratar malaria por inhibicion de falcipaina

Las células neoplásicas metastásicas también expresan típicamente altos niveles de enzimas proteolíticas que degradan la matriz circundante, y ciertos tumores y neoplasias metastásicas pueden ser tratadas de modo eficaz con los compuestos de esta invencion

La presente invención también proporciona métodos de tratamiento de enfermedades causadas por niveles patológicos de proteasas, particularmente cisteína- y serina-proteasas, más particularmente cisteína-proteasas, más particularmente aún cisteína-proteasas de la superfamilia papainica, todavía mas particularmente cisteína-proteasas de la familia catépsinica, cuyos métodos comprenden administrar a un animal, en particular un mamífero, lo más particularmente un ser humano, en necesidad de dicho tratamiento, un compuesto de la presente invención. La presente invención proporciona en especial métodos de tratamiento de enfermedades causadas por niveles patológicos de catépsina K, cuyos métodos comprenden administrar a un animal, particularmente un mamífero, lo más particularmente un ser humano con necesidad de ello, un inhibidor de catépsina K, incluido un compuesto de la presente invención. La presente invención proporciona de modo particular métodos para tratar enfermedades en las que están implicadas las cisteína-proteasas, entre ellas infecciones por *pneumocystis carinii*, *trypanosoma cruzi*, *trypsinoma brucei* y *Crithidia fusciculata*, así como esquistosomosis, malaria, metástasis tumoral, leucodistrofia metacromática, distrofia muscular, amiotrofia y especialmente enfermedades en las que está implicada la catépsina K, lo mas particularmente enfermedades de excesiva pérdida de masa ósea o cartilaginosa, entre ellas la osteoporosis, enfermedad gingival incluida la gingivitis y la periodontitis, artritis, más específicamente osteoartritis y artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia de tumores malignos y enfermedad metabólica de los huesos.

El presente método proporciona tratamiento de enfermedades (entre parentesis) causadas por infección por *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma Brucei* (trypsinosis (enfermedad del sueño africana, enfermedad de Chagas)), *Leishmania mexicana*, *Leishmania pifanoi*, *Leishmania major* (leishmaniosis), *Schistosoma mansoni* (esquistosomosis), *Onchocerca volvulus* (oncocercosis (ceguera de los ríos)), *Brugia pahangi*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, los helmintos, *Haemonchus contortus* y *Fasciola hepatica*, así como helmintos de los generos *Spirometra*, *Trichinella*, *Necator* y *Ascaris*, y protozoos de los generos *Cryptosporidium*, *Eimeria*, *Toxoplasma* y *Naegleria* por inhibición de cisteína-proteasas de la superfamilia papainica administrando a un paciente que lo necesita, particularmente un animal, mas particularmente un mamífero, y lo más particularmente un ser humano, uno o mas de los compuestos mencionados anteriormente.

Lo más particularmente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de malaria, causada por infección con *Plasmodium falciparum* por inhibición de falcipaina administrando a un paciente que lo necesita, particularmente un animal, más particularmente un mamífero, lo mas particularmente un ser humano, uno o mas de los

5 compuestos mencionados anteriormente

El presente método puede ponerse en practica administrando los compuestos mencionados anteriormente a solas o en combinación, entre ellos, o con otros compuestos terapéuticamente eficaces

Esta invención proporciona ademas un método para tratar osteoporosis o inhibir pérdida de hueso que comprende la administracion interna a un paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I a solas o en combinacion con otros inhibidores de resorción ósea, tales como bisfosfonatos (es decir, alendronato), terapia hormonal sustitutiva, anti-estrógenos, o calcitonina. Además, el tratamiento con un compuesto de esta invención y un agente anabolizante, tal como proteína morfogena de hueso,

10 iproflavona, puede utilizarse para prevenir la pérdida de masa ósea o para incrementar la masa del hueso

15

Para terapia aguda, se prefiere la administracion parenteral de un compuesto de Fórmula I. Lo mas eficaz es una infusión intravenosa del compuesto en una solución de dextrosa al 5% en agua o solución salina normal, o una formulacion similar con excipientes

20 adecuados, aunque tambien es util una inyección de bolo intramuscular. Típicamente, la dosis parenteral será de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente entre 0.1 y 20 mg/kg, de manera que se mantenga la concentración de fármaco en plasma a una concentración eficaz para inhibir la catepsina K. Los compuestos se administran una a cuatro veces al día en un nivel tal que se consiga una dosis diaria total

25 de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 400 mg/kg/día. La cantidad precisa de un compuesto de la invención que es terapéuticamente eficaz, y la ruta por la que tal compuesto se administra mejor, es fácilmente determinada por un experto en la técnica si compara el nivel en sangre del agente con la concentración requerida para tener un efecto terapéutico

30 Los compuestos de esta invención tambien se pueden administrar oralmente al paciente, de manera tal que la concentración del fármaco sea suficiente para inhibir la resorción de hueso o para conseguir cualquier otra indicación terapeutica aqui descrita. Típicamente, una composición farmacéutica que contiene el compuesto se administra a una

A
27

dosis oral de aproximadamente 0,1 y aproximadamente a 50 mg/kg de una manera adecuada al estado del paciente. Preferiblemente, la dosis oral sería de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/kg

No cabe esperar ningún efecto toxicológico inaceptable cuando los compuestos de la presente invención se administran de acuerdo con la presente invención

Ensayos biológicos

Los compuestos de esta invención se pueden probar en uno de varios ensayos biológicos para determinar la concentración de compuesto que se requiere para que haya un efecto farmacológico dado

Determinación de la actividad catalítica proteolítica de cathepsina K

Todos los ensayos con cathepsina K se llevaron a cabo empleando enzima recombinante humana. Las condiciones clásicas de ensayo para la determinación de las constantes cinéticas utilizaban un sustrato peptídico fluorógeno, típicamente Cbz-Phe-Arg-AMC, y se determinaron en acetato de sodio 100 mM a pH 5,5 que contenía cisteína 20 mM y EDTA 5 mM. Se prepararon soluciones madre del sustrato a concentraciones de 10 a 20 mM en DMSO con una concentración final de sustrato en los ensayos de 20 μ M. Todos los ensayos contenían DMSO al 10%. En experimentos independientes se encontró que este nivel de DMSO no tenía ningún efecto sobre la actividad enzimática o las constantes cinéticas. Todos los ensayos se llevaron a cabo a temperatura ambiente. La fluorescencia del producto (excitación a 360 nm, emisión a 460 nm) fue vigilada con un lector de placas fluorescentes Perceptive Biosystems Cytofluor II. Se generaron curvas del progreso del producto a lo largo de 20 a 30 minutos después de la formación del producto AMC

Estudios de inhibición

Se evaluaron los inhibidores potenciales utilizando el método de la curva de progreso. Los ensayos se llevaron a cabo en presencia de concentraciones variables de compuesto de ensayo. Las reacciones se iniciaron por adición de enzima a soluciones tamponadas de inhibidor y sustrato. El análisis de datos se realizó de acuerdo con uno de dos procedimientos dependiendo de la aparición de las curvas de progreso en presencia de inhibidores. Para los compuestos cuyas curvas de progreso eran lineales, se calcularon las

74

constantes de inhibición aparentes ($K_{i \text{ app}}$) de acuerdo con la Ecuación 1 (Brandt y col, *Biochemistry* 1989, 28, 140)

$$v = V_m A / [K_a (1 + I/K_{i \text{ app}}) + A] \quad (1)$$

5

en la que v es la velocidad de la reacción siendo la velocidad máxima V_m , A es la concentración de sustrato con constante de Michaelis de valor K_a e I es la concentración de inhibidor

Para los compuestos cuyas curvas de progreso indicaban la curvatura descendente característica de la inhibición dependiente del tiempo, los datos de conjuntos individuales se analizaron para dar k_{obs} de acuerdo con la Ecuación 2

$$[AMC] = v_{ss} t + (v_0 - v_{ss}) / I \exp(-k_{obs} t) / k_{obs} \quad (2)$$

15 en la que $[AMC]$ es la concentración de producto formado a lo largo del tiempo t , v_0 es la velocidad inicial de la reacción y v_{ss} es la velocidad final en el estado estacionario. Después se analizaron los valores para k_{obs} como una función lineal de la concentración de inhibidor para generar una constante de velocidad aparente de segundo orden ($k_{obs}/\text{concentración de inhibidor}$ o $k_{obs}/[I]$) que describe la inhibición dependiente del tiempo. Se ha descrito completamente una discusión íntegra de este tratamiento cinético (Morrison y col, *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, 1988, 61, 201)

Ensayo de resorción de osteoclastos humanos

25 Se tomaron alícuotas de suspensiones de células derivadas de osteoclastoma que estaban almacenadas en nitrógeno líquido se calentaron rápidamente a 37°C y se lavaron una vez en medio RPMI-1640 por centrifugación (1 000 rpm, 5 min a 4°C). El medio se aspiró y reposó con anticuerpo anti-IL-1 α murino se diluyó 1:3 en medio RPMI-1640 y se incubó durante 30 minutos en hielo. La suspensión de células se mezcló frecuentemente.

30 Las células se lavaron 2 veces con RPMI 1640 por centrifugación (1 000 rpm, 5 min a 4°C) y después se transfirieron a un tubo de centrifuga estéril de 15 ml de capacidad. Se contó el número de células mononucleares en una cámara de recuento Neubauer mejorada.

6

Se sacaron suficientes perlas magneticas (5/célula mononuclear), revestidas con IgG anti-raton de cabra de su botella de almacenamiento y se pusieron en 5 ml de medio de nueva aportación (esto elimina por lavado el conservante tóxico azida) El medio se retiro inmovilizando las perlas sobre un iman y se renovó con medio de nueva aportación

- 5 Las perlas se mezclaron con las celulas y la suspensión se incubó durante 30 min sobre hielo. La suspensión se mezcló frecuentemente. Las celulas revestidas con las perlas se inmovilizaron sobre un iman y las celulas restantes (la fraccion rica en osteoclastos) se decantaron en un tubo esteril de centrifuga de 50 ml. Se añadió medio de nueva aportación a las celulas revestidas con las perlas para desalojar todos los osteoclastos que pudieran estar atrapados. Este procedimiento de lavado se repitió 10 veces. Las celulas revestidas con las perlas se descalcaron.

- Los osteoclastos se contaron en una cámara de recuento utilizando una pipeta Pasteur de plástico desechable de calibre grande para cargar la camara con la muestra. Las celulas se peletizaron por centrifugacion y la densidad de los osteoclastos se ajustó a $1,5 \times 10^4$ /ml en medio EMEM, enriquecido con suero vacuno fetal al 10% y 1,7 g/litro de bicarbonato de sodio. Se decantaron alícuotas de 3 ml de la suspensión de células (por tratamiento) en tubos de centrifuga de 15 ml de capacidad. Estas celulas se peletizaron por centrifugación. A cada tubo, se añadieron 3 ml del tratamiento apropiado (diluido a 50 μ M en el medio EMEM). También se incluyeron vehiculos testigo apropiados: un testigo positivo (87MEM1 diluido a 100 μ g/ml) y un testigo de isotipo (IgG2a diluido a 100 μ g/ml). Los tubos se incubaron a 37°C durante 30 min.

- Se sembraron alícuotas de 0.5 ml de las células sobre cortes estériles de dentina en una placa de 48 pocillos y se incubaron a 37°C durante 2 h. Cada tratamiento se ensayó por cuadruplicado. Los cortes se lavaron en seis cambios de PBS caliente (10 ml/pocillo en una placa de 6 pocillos) y después se pusieron en tratamiento o testigo de nueva aportación y se incubaron a 37°C durante 48 h. Después los cortes se lavaron en solución salina tamponada con fosfato y se fijaron en glutaraldehído al 2% (en cacodilato de sodio 0,2 M) durante 5 min, después de lo cual se lavaron en agua y se incubaron en tampón durante 5 min a 37°C. Luego los cortes se lavaron en agua fría y se incubaron en tampón acetato frío/rojo granate fuerte durante 5 min a 4°C. El tampon en exceso se aspiró, y los cortes se secaron al aire después de un lavado en agua.

Los osteoclastos positivos en IRAP se contaron por microscopia de campo brillante y luego se sacaron de la superficie de la dentina por sonicación. Se determinaron los volúmenes de los hoyitos utilizando el microscopio confocal Nikon/Lasertec ILM21W

5

Aspectos generales

Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron registrados a 250 o bien 400 MHz utilizando, respectivamente, un espectrómetro Bruker AM 250 o Bruker AC 400. CDCl_3 es deuterocloroformo, $\text{DMSO}-d_6$ es hexadeuterodimetilsulfoxido, y CD_3OD es tetradeuterometanol. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) a campo bajo de la referencia interna tetrametilsilano. Las abreviaturas para los datos de NMR son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, app = aparente, br = ancho. J indica la constante de acoplamiento en NMR medida en Hertzios. Los espectros infrarrojos (IR) de onda continua fueron registrados en un espectrómetro infrarrojo Perkin-Elmer 683 y los espectros de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) fueron registrados en un espectrómetro infrarrojo Nicolet Impact 400 D. Los espectros IR y FTIR se registraron en el modo de transmisión y las posiciones de las bandas se expresan en la inversa de número de onda (cm^{-1}). Los espectros de masas se tomaron indistintamente en instrumentos VG 70 FE, PE Six API III o VG ZAB HF, utilizando técnicas de bombardeo de átomos rápidos (FAB) o ionización por electropulverización (ESI). Los análisis elementales se obtuvieron utilizando un analizador elemental Perkin-Elmer 240C. Los puntos de fusión se tomaron en un aparato de puntos de fusión Thomas Hoover y están sin corregir. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius.

Para la cromatografía en capa fina se utilizaron placas de capa fina de gel de sílice 60 F-254 de E. Merck o gel de sílice GF de Analtech. Tanto la cromatografía instantánea como por gravedad se llevaron a cabo en gel de sílice Kieselgel 60 de E. Merck (malla 230-400).

Cuando se indica, ciertos materiales se obtuvieron a partir de la Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, Chemical Dynamics Corp., South Plainfield, New Jersey, y Advanced Chemtech, Louisville, Kentucky.

~~A~~
79

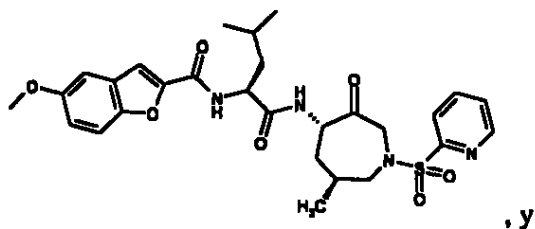
Ejemplos

En los siguientes Ejemplos de síntesis, la temperatura está en grados Centígrados (°C) Salvo indicación en contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de fuentes comerciales Sin ninguna elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica puede utilizar la presente invención en su mas amplia extensión si hace uso de la descripción precedente Estos Ejemplos se dan para ilustrar la invención, no para limitar su alcance Más adelante, se hace referencia a las reivindicaciones para lo que está reservado a los autores de la invención

10

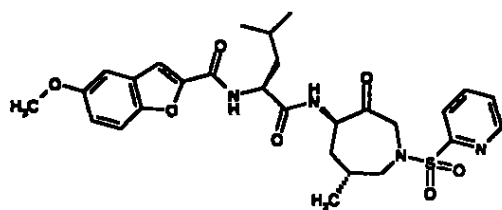
Ejemplo 1

**{{(S)-3-Metil-1-[(4S,6S)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-
ilcarbamoyl]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico**



**{{(S)-3-Metil-1-[(4R,6R)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-
ilcarbamoyl]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico**

15



a Alil-(2-metilpent-4-enil)-amina

A una solución de éster etílico de ácido 2 metilpent-4-enoico (7,1 g, 50 mmol) se añadió gota a gota una solución de DIBAL (1,0 M en hexano, 75 ml) a -78°C a lo largo de 1,0 h Después de la adición la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante otra hora La reacción se detuvo por adición de una solución saturada de NH₄Cl (10 ml) y HCl al 4%, luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron, se concentraron por evaporación rotatoria y el producto bruto de reacción se utilizó en la siguiente reacción sin mas purificación Se disolvió 2-metil-4-pentenal (3,3 g, 33,7 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) A esta solución se añadió alil amina

(2,9g, 50,5 mmol) Se utilizo tamiz molecular (5 g) para absorber el agua generada durante la reaccion La mezcla se agito a temperatura ambiente durante una noche La mezcla de reaccion se concentró por evaporacion rotatoria y el producto bruto se usó en la siguiente reaccion sin más purificacion Se diluyó alil-(2-metilpent-4-eniliden)amina (3,2 g, 23,4 mmol) en 50 ml de MeOH A la solucion se añadió NaBH₄ (1,0 g, 26,3 mmol) a 0°C
 5 Despues de la adición, la mezcla se agito a T A durante 5 h La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartio entre EtOAc/NaOH acuoso al 20% La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentro por evaporacion rotatoria para dar alil-(2-metilpent-4-enil)-amina (1 5 g, 48% de rendimiento ¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃) δ = 5,93-
 10 5,68 (m, 2H), 5,18-4,92 (m, 4H), 3,21 (d, 2H), 2 60-2,40 (m, 2H), 1,97-1,65 (m, 2H), 0,92 (d, 3H)

b Alil-(2-metilpent-4-enil)amida de acido piridil 2-sulfonico

Se mezclaron alil-(2-metilpent-4-enil)-amina (1,0 g, 7,2 mmol) y NMM (1,7 g, 17,2 mmol) en 30 ml de CH₂Cl₂ Se añadió lentamente cloruro de 2-piridilsulfonilo (1,53 g, 8,6 mmol) a la solucion mientras se enfriaba en un baño de agua y hielo Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a T A durante una noche La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ al 10% y salmuera, luego se purifico por cromatografia en columna para dar el compuesto del titulo como un aceite incoloro (1,2g, 60% de rendimiento MS (M+H+)
 15 281,2, ¹H-NMR (400 Hz CDCl₃) δ = 8 70 (d 1H), 8,0 7 75 (m, 2H), 7,5 (m, 1H) 5,80-5,60 (m, 2H) 5,15-4,92 (m 4H) 4,00 3,90 (m, 2H), 3,20-3 06 (m 2H), 2,15 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 0 89(d, 3H)

c 3-Metil-1-(piridil-2-sulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina

Se diluyó alil-(2-metilpent-4-enil)amida de acido piridil-2-sulfónico (1,2 g, 4,3 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) Después de desgasificar cuidadosamente por Ar, se añadió catalizador de Grubbs (0,35 g, 0 43 mmol) bajo proteccion de Ar Luego la mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 h antes de concentrar la mezcla de reaccion por evaporacion rotatoria El producto se purifico por cromatografia en columna (5%-20% de
 25 EtOAc/hexano) para dar el compuesto del titulo (0,9 g, 83% de rendimiento MS (M+H+)
 30 253,2, ¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃) δ = 8,70 (d, 1H), 8,0 7 75 (m, 2H), 7,5 (m 1H) 5,79-5,60 (m, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 2,30-2,05 (m, 3H), 0,96 (d, 3H)

d 5-Metil-3-(piridil-2-sulfonyl)-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano

A la solución de 3-metil-1-(piridil-2-sulfonyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepina (1,3 g, 5,16 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió NaHCO₃ (1,3 g, 15,5 mmol) y luego mCPBA (2,67 g, 15,5 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a T.A. durante 4 h antes de tratarla por lavado con NaOH al 15%, K₂CO₃ saturado y salmuera. Se seco sobre Na₂SO₄. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y se separaron dos isómeros al efectuar la cromatografía en columna (30% 40% de EtOAc/hexano). La primera elución (isómero trans 230 mg) se utilizó en las etapas siguientes. La segunda elución (isómero cis, 200 mg) se guardó. MS (M+H⁺) 269,0, ¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃) δ = 8,70 (d, 1H), 8,0-7,75 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,34-2,00 (m, 6H), 1,40 (m, 1H), 0,88 (d, 3H).

e 4-Azido-5-metil-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-3-ol

Se disolvió 5-metil-3-(piridil-2-sulfonyl)-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano (230 mg, 0,86 mmol) en la mezcla de 8 ml de MeOH y 2 ml de H₂O. Se añadieron a la solución NaN₃ (170 mg, 2,6 mmol) y NH₄Cl (140 mg, 2,6 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una noche. Después de la separación del MeOH, el residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ al 10% y salmuera. El producto se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (170 mg, rendimiento 64%). MS (M+H⁺) 312,2, ¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃) δ = 8,69 (d, 1H), 8,04-7,94 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 4,00-2,95 (m, 7H), 2,20 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 2H), 0,98 (d, 3H).

f 4-Amino-6-metil-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-3-ol

Se disolvió 4-azido-6-metil-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-3-ol (0,33 g, 1,06 mmol) en THF (50 ml) y H₂O (0,2 ml). Se añadió a esta solución PPh₃ (0,42 g, 1,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante una noche. La cromatografía en capa fina (TLC) indicó que no quedaba nada de material de partida. Se evaporó el THF, que destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 100 ml). El aceite denso resultante se disolvió en MeOH y se trató con HCl en éter para ajustar el pH a un valor ácido. Se añadió más éter y la solución se volvió turbia dando el compuesto del título como un precipitado de color blanco (0,21 g, rendimiento 71%). MS (M+H⁺) 286,0, ¹H-NMR (400 Hz, CD₃OD) δ (ppm) 8,72 (d, 1H), 8,14-7,99 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 3,85-3,69 (m, 2H), 3,38-3,22 (m, 3H), 3,10-3,04 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,02 (d, 3H).

g Éster terc-butílico de ácido {(S)-1-[3-hidroxi-6-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]-3-metilbutil}carbamico

La sal de HCl de 4-amino-6-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-3-ol (0,21 g, 0,59 mmol) se disolvió en 5 ml de DMF. A esta solución, se añadieron Boc-Leu-OH (0,22 g, 0,88 mmol) y HBTU (0,34 g, 0,90 mmol) y luego NMM (0,24 g, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. Se separó la DMF a alto vacío. El residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con H₂O, NaHCO₃ al 10% y salmuera. La purificación por cromatografía en columna dio el compuesto del título (0,2 g, rendimiento 68%). MS (M+H⁺) 499,1, ¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃) 8,75(d, 1H), 8,0-7,75 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,15-2,90 (m, 10H), 2,10-1,48 (m, 14H), 1,00 (m, 9H).

h {(S)-1-[3-Hidroxi-6-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]-3-metilbutil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico

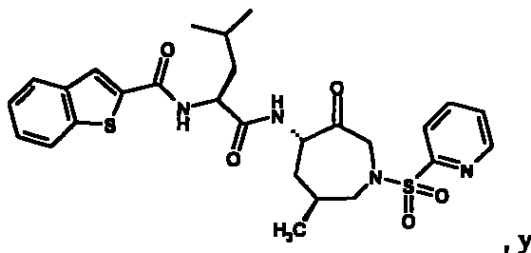
Al éster terc-butílico de ácido {(S)-1-[3-hidroxi-6-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]-3-metilbutil}carbamico (0,13 g, 0,28 mmol) se añadió HCl/dioxano (4 M, 2,8 ml, 11,2 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h antes de que los disolventes y la cantidad en exceso de HCl se separaran en un rotavapor. El sólido blanco resultante se disolvió en 5 ml de DMF. A la solución se añadieron ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico (63,4 mg, 0,33 mmol), HBTU (125 g, 0,33 mmol) y NMM (0,14 g, 1,34 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. Luego se separó la DMF y el residuo se re-disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10% (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Los materiales orgánicos combinados se concentraron por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía en columna dio el compuesto del título (110 mg, con 69% de rendimiento, 2 etapas). MS (M+H⁺) 573,4, ¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃) δ = 8,74-8,66 (dd, 1H), 7,96-6,97 (m, 9H), 4,72 (m, 1H), 4,18-3,21 (m, 7H), 2,81 (m, 1H), 2,04-1,74 (m, 6H), 1,25 (m, 2H), 0,99-0,87 (m, 9H).

i {(S)-3-Metil-1-[(4S,6S)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico y {(S)-3-metil-1-[(4R,6R)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico

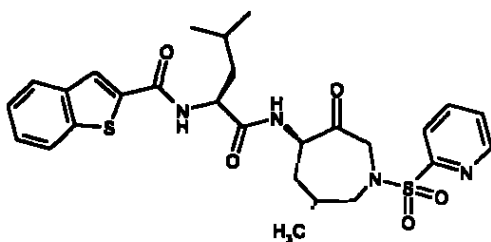
- A una solución de {(S)-1-[3-hidroxi-6-metil-1 (piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]-3-metilbutil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico (110 mg, 0,19 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂, se añadió el reactivo de Dess-Martin (122 mg, 0,29 mmol) a T A La solución se agitó durante 2 h y se añadieron entonces 50 ml de CH₂Cl₂ y luego se
- 5 lavó con NaHCO₃ al 10% y salmuera La purificación por cromatografía en columna (50% de acetato de etilo/hexano) dio el compuesto del título (90 mg, rendimiento 82%) ¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) 8,69 (d, 1H), 7,94 (m, 2H) 7,39-7,24 (m, 3H), 7,02 (m, 4H), 5,26 (m, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,18 (d, 3H), 0,97 (d, 6H),) Los diastereómeros se separaron por HPLC
- 10 Diastereómero 1 MS (M+H⁺) 571,2, Diastereómero 2 MS (M+H⁺) 571,2

Ejemplo 2

{{(S)- 1-[(4S,6S)-6-Metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]-3-metilbutil}amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



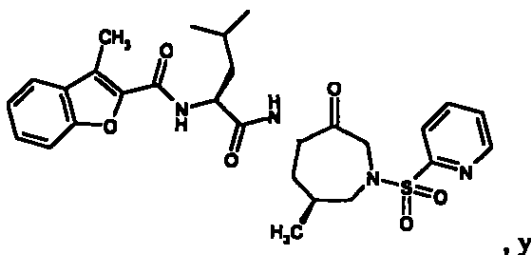
5 {{(S)- 1-[(4R,6R)-6-Metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]-3-metilbutil}amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



- 10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 (a-i) excepto que se reemplaza "ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico" por "ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título MS (M+H+) 1H-NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) 8,69(d, 1H), 7,97-7,78 (m, 5H), 7,41-7,39 (m 3H), 6,95 (d 1H) 6,65 (d 1H) 5,25 (m 1H), 4,71-4,60 (m, 2H), 3,86 (d, 1H) 3,80 (m 1H), 2,98 (d 1H) 2,05 (m 2H) 1,75-1,55 (m 4H) 1,18 (d 3H) 0,97 (d, 6H) Los diastereómeros se separaron por HPLC Diastereómero 1 MS (M+H+) 557,2, Diastereómero 2 MS (M+H+) 557,2
- 15

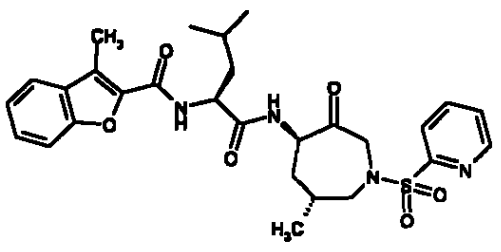
Ejemplo 3

{{(S)- 1-[(4S,6S)-6-Metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico



5

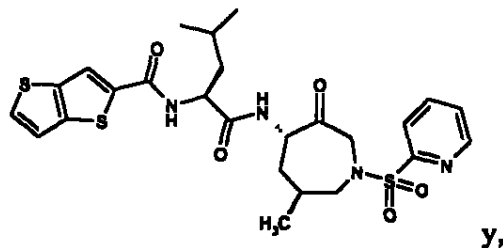
{{(S)- 1-[(4R,6R)-6-Metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico



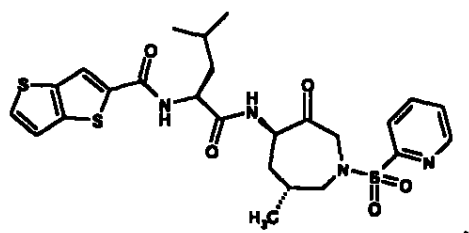
- 10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 (a-i), excepto que se reemplaza "ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico" por "ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título MS (M+H⁺) 555,2 ¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) 8,68 (d, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,59-7,27 (m, 5H) 7,03-6,96 (dd, 2H), 5,26 (m, 1H) 4,70-4,61 (m, 1H) 3,82 (d, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,76-1,58 (m, 5H), 1,19
- 15 (d, 3H), 0,97 (d, 6H) Los diastereómeros se separaron por HPLC Diastereómero 1 MS (M+H⁺) 555,2, Diastereómero 2 MS (M+H⁺) 555,4

Ejemplo 4

{{(S)- 1-[(4S,6S)-6-Metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-licarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico



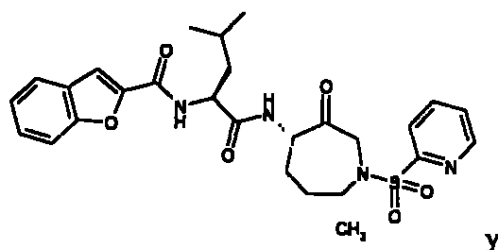
5 {{(S)- 1-[(4R,6R)-6-Metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-licarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico



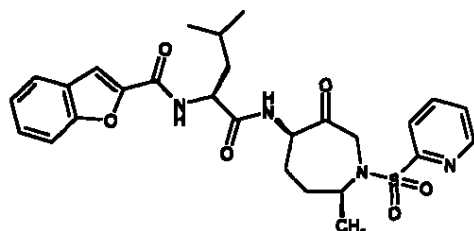
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 (a-i), excepto que se reemplaza "ácido 5-
 10 metoxibenzofuran-2-carboxílico" por "ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico", se obtuvo
 el compuesto del título MS (M+H+) 563,2, 1H-NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) 8,69 (d,
 1H), 7,97-7,78 (m, 5H), 7,41-7,38 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,69-
 4,60 (m, 2H), 3,85 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 4H),
 1,18 (d, 3H), 0,97 (d, 6H) Los diastereómeros se separaron por HPLC Diastereómero 1
 15 MS (M+H+) 563,2, Diastereómero 2 MS (M+H+) 563,2

Ejemplo 5

{{(S)-3-Metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico



5 {{(S)-3-Metil-1-[(4R,7S)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico



a Alil-(1-metilpent-4-eniliden)amina y alil-(1-metilpent-4-enil)-amina

Se añadió hex-5-en-2-ona (9,8 g, 11,6 ml, 100 mmol) a una solución agitada de alil-
 10 amina (8,55 mmol, 11,25 ml, 150 mmol), tamiz molecular de 4 Angstrom (52 g), y ácido p-
 toluenosulfónico (10 mg) en CH₂Cl₂ (200 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla de
 reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la reacción siguiente
 sin más purificación (13 g, 95%). Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ =
 137,9

15

b Alil-(1-metilpent-4-enil) amina racémica

Se añadió poco a poco borohidruro de sodio (2,7 g, 71 mmol) a una solución
 agitada de alil-(1-metilpent-4-eniliden)amina (6,5 g, 47 mmol) en MeOH (100 ml) a 0°C.
 La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, luego se calentó a T.A. Se separaron
 20 aproximadamente 90 ml de MeOH de la mezcla de reacción por evaporación rotatoria,
 luego la mezcla de reacción se diluyó con éter (200 ml) luego se extrajo con agua y
 después con salmuera. Los materiales orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se
 filtraron y se concentraron a vacío por evaporación rotatoria para dar un líquido amarillo
 pálido que se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (5,2 g, 80%).

25

c Éster bencilico de ácido alil-(1-metilpent-4-enil)carbámico racémico

Se añadió gota a gota cloruro de benciloxycarbonilo (9,56 g, 8 mmol) a una solución agitada de alil-(1-metilpent-4-enil)-amina (7 g, 50 mmol), trietilamina (5,5 g, 80 mmol, 57,5 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a T.A., luego se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), luego se extrajo con agua y después con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron, se concentraron a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografiaron (gel de sílice 4% de EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (8,9 g, rendimiento 65%). Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 274,2

10

d Éster bencilico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-carboxílico racémico

Se disolvió éster bencilico de ácido alil-(1-metilpent-4-enil)carbámico (1,036 g, 3,8 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se pasó a una corriente de gas argón en la mezcla de reacción durante 10 minutos. Luego se añadió dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidina-rutenio(IV) (Strem Chemicals catalizador de Grubbs 22 mg, 0,027 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h. Se añadió una cantidad adicional de dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidina-rutenio(IV) (11 mg, 0,014 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1,5 horas adicionales. La reacción se enfrió a T.A. en argón durante una noche, luego se concentró a vacío por evaporación rotatoria, y luego se cromatografió (gel de sílice, 5% de EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (0,83 g, 89%). ¹H NMR 7,35-7,20 (m, 5H), 5,65 (1H, m), 5,13 (2H, AB), 4,45-4,05 (m, 2H), 3,56 (1H, d), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 2H), 1,12 (3H, d), Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 246,2

20

25 e Éster bencilico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5,1,0]octano-3-carboxílico racémico

Se añadió ácido m-cloro-perbenzoico (1,05 g, 57-86% de pureza) a una solución de éster bencilico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-carboxílico (0,83 g, 3,34 mmol) en CH₂Cl₂ a 0 grados C. La mezcla de reacción se agitó durante media hora, luego se calentó a T.A. Se añadió una cantidad adicional de ácido m-cloro-perbenzoico (0,3 g, 57-86% de pureza) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se añadieron 80 ml de hexano/EtOAc 9:1 y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se

30

cromatografió (gel de sílice 20% de EtOAc hexano) para dar el éster bencilico de ácido (1S,4R,7S)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico racémico (0,44 g, 50%) y el compuesto del título como una mezcla racémica del compuesto del título (0,15 g, rendimiento 17%) $^1\text{H NMR}$ 7,42-7,22 (m, 5H), 5,13 (2H, s), 4,50-4,15 (m, 2H), 3,27 (1H, d), 3,12-2,95 (1H, m), 2,15-1,70 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,12 (3H, d), Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 262,0$

f Éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico racémico

- 10 Se añadió azida sodica (0,56 g, 8,62 mmol) a una solución de éster bencilico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico racémico (0,75 g, 2,87 mmol) y cloruro de amonio (0,46 g, 8,62 mmol) en MeOH (5 ml) y H_2O (0,5 ml), luego se mantuvo a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml)
- 15 Luego la capa orgánica se extrajo con agua, salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, 20% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, 80%) $^1\text{H NMR}$ 7,39-7,30 (m, 5H), 5,15 (2H, s), 4,10-3,67 (m, 2H), 3,10 (1H, d), 1,85-1,53 (m, 4H), 1,09 (3H, d), Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 305,2$

20

g Éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico racémico

- Se añadió trifenilfosfina (1,94 g, 7,4 mmol) a una solución del éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico racémico (1,5 g, 4,93 mmol) en THF (185 ml) y H_2O (0,7 ml), luego se calentó a 45 $^\circ\text{C}$ durante una noche. Luego la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (100 ml x 2) que se separó azeotrópicamente a vacío por evaporación rotatoria dos veces. El aceite resultante se disolvió en MeOH y HCl en Et_2O y la sal resultante se recogió por filtración y se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación (1,4 g, 90%)

30

h Éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico y éster bencilico de ácido (2S,5R,6R)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico

- 5 Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,33 g, 1,73 mmol) a una solución de hidrato de Boc-leucina (0,43 g, 1,7 mmol), diisopropiletilamina (0,22 g, 0,3 ml, 1,7 mmol), hidroxibenzotriazol (0,25 g, 1,85 mmol), y éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico racémico (0,5 g, 1,6 mmol) en DMF (10 ml). La reacción se agitó durante una noche a T.A. luego se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatógrafo (gel de sílice 50% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,78 g, 100%). ¹H NMR 7,40-7,29 (m 5H) 6,75 (1H bd) 5,12 (2H AB) 5,0 (1H bs), 4,15-3,72 (m 2H) 3,06 (1H, d) 1,60-1,30 (m 2H) 1,60-1,30 (m 5H) 1,12 (3H, d) 0,97-0,87 (6H dd), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 492,0
- 10
- 15

i Éster terc-butilico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico y éster terc-butilico de ácido [(S)-1-((3R,4R,7S)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico

- 20 El éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico y el éster bencilico de ácido (2S,5R,6R)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico (0,77 g, 1,57 mmol) se disolvieron en EtOAc (27,5 ml), MeOH (5,5 ml). Luego se añadió Pd al 10%/C (0,39 g) y la reacción se agitó durante una noche bajo un balón relleno de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (0,56 g). Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 358,11
- 25

- j Éster terc-butilico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-1-bencenosulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico y éster terc-butilico de ácido [(S)-1-((3R,4R,7S)-1-bencenosulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico
- 30

Se añadió cloruro de 2-piridil-sulfonilo (0,6 g, 3,4 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoyl)-3-metilbutil]carbámico y éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3R,4R,7S)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoyl)-3-metilbutil]carbámico (1,0 g, 2,8 mmol), N-metil morfolina (0,45 ml, 4,1 mmol) en CH₂Cl₂ (35 ml) y se agitó a T.A. durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío por evaporación rotatoria, y se cromatografió (gel de sílice, 2,5% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (0,9g, 64%). ¹H NMR 8,68 (m, 1H), 8,05 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,50 (1H, dd), 6,66 (1H, bd), 4,95-4,88 (dd), 4,20-3,87 (m, 3H), 3,65 (1H, bs), 3,40 (1H, d), 1,94-1,57 (m, 4H), 1,45-1,38 (m, 6H), 1,14 (3H, dd), 0,94 (6H, dd). Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 499,0.

k ((3S,4S,7R)-1-(2-Piridil)sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico y ((3R,4R,7S)-1-(2-piridil)sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico

Se añadió HCl en dioxano (4,0 M, 15 ml) a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-1-bencenosulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoyl)-3-metilbutil]carbámico y éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3R,4R,7S)-1-bencenosulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoyl)-3-metilbutil]carbámico (0,9 g, 1,8 mmol) en MeOH (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a T.A., luego se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (0,85 g).

l ((S)-1-[(3S,4S,7R)-3-Hidroxi-7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]-3-metilbutil)amida de ácido benzofuran-2-carboxílico y ((S)-1-[(3R,4R,7S)-3-hidroxi-7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]-3-metilbutil)amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,35 g, 1,85 mmol) a una solución de ácido 2-benzofuran-carboxílico (0,3 g, 1,85 mmol), ((3S,4S,7R)-1-(2-piridil)sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico y ((3R,4R,7S)-1-(2-piridil)sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico (0,85 g, 1,8 mmol), diisopropiletilamina (0,48 g, 0,65 ml, 3,7

90

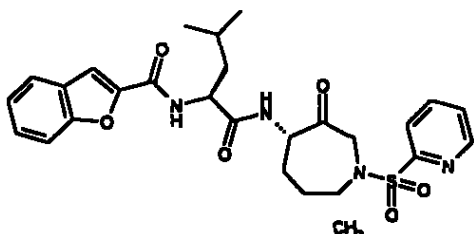
mmol), hidroxibenzotriazol (0.25 g, 1.85 mmol) en DMF (10 ml) y se agito a T A durante una noche. Luego la mezcla de reacción se calentó a T A y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O, salmuera, se seco sobre sulfato de magnesio, se filtro se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, 2.5% de MeOH/ CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (0.8g, 82%). ¹H NMR 8.65 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.92 (1H, bd), 6.80 (bd, 1H), 4.65-4.48 (m, 1H), 4.20-3.87 (m, 3H), 3.65 (1H, bd), 3.40 (1H, dd), 1.94-1.57 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 6H), 1.14 (3H, dd), 0.94 (6H, m), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 542.98

m (S)-3-Metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico y (S)-3-metil-1-[(4R,7S)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

Se añadió peryodano de Dess-Martin (1.0 g, 2.36 mmol) a una solución de ((S)-1-[(3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico y ((S)-1-[(3R,4R,7S)-3-hidroxi-7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico (0.8 g, 1.48 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se agitó a T A durante 45 minutos. La solución se lavó con NaHCO₃ al 10% y salmuera. La purificación por cromatografía en columna (60% de acetato de etilo/hexano) dio el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (0.75 g, 94%). Los diastereómeros se separaron por HPLC. Diastereómero 1 ¹H NMR 8.72 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.92 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.78-1.50 (m, 5H), 1.22 (dd, 3H), 0.98 (m, 6H), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 541.2, Diastereómero 2 ¹H NMR 8.68 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.92 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.83 (d, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.88-1.50 (m, 5H), 0.98 (m, 9H), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 541.2

Ejemplo 6**Preparación de un diastereomero individual**

**{(S)-3-Metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-
lcarbamoyl]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico**



5

a Ester bencilico de ácido ((R)-2-yodo-1-metil-etil)carbámico

Se añadió trifenilfosfina (24 g, 91.8 mmol) a una solución de imidazol (12.5 g, 184 mmol) en CH₂Cl₂ (231 ml) luego se enfrió a 0 grados C. Se añadió yodo (23.3 g, 91.8 mmol) a la suspensión. La mezcla de reacción se volvió amarilla, tirando después a marrón.

10 Después de 5 minutos, se añadió éster bencilico de ácido ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)carbámico (9.59 g, 45.9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a T.A. y luego se agitó durante 3 h. Luego, se añadió H₂O (7 ml) y la mezcla de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ (300 ml) y H₂O (600 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (200 ml). Luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de Na₂S₂O₃ acuoso saturado H₂O 1:9 (140 ml), y luego con salmuera (400 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron, se concentraron a vacío luego se filtraron a través de un tapón de gel de sílice lavando con 15% de EtOAc/hexano (1.5 litros). La solución se concentró a vacío, luego el sólido se lavó con hexano y el sólido blanco resultante se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (11 g, 75%).

20

b Éster bencilico de ácido ((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico

Se disolvió complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (1.93 g, 9.4 mmol) en THF destilado (24 ml) y luego se enfrió a -78 grados C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de alil-magnesio (9.4 ml, 2 M en THF, Aldrich) y luego la solución se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota éster bencilico de ácido ((R)-2-yodo-1-metil-etil)carbámico (1.5 g, 4.7 mmol) en THF destilado (3 ml), luego la reacción se calentó a -40 grados C y se agitó durante 2.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (4 ml) a -40 grados C, se calentó a T.A. y la mezcla de reacción de color gris se volvió azul celeste. El THF se separó a vacío. Luego, se añadió Et₂O y la

25

mezcla de reacción se filtró para separar los sólidos precipitados. Los sólidos se lavaron con Et₂O adicional. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con NH₄OH al 10% (3 x) y luego con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron, se concentraron a vacío y luego se filtraron a través de un tapón de gel de sílice lavando con 20% de EtOAc/hexano (100 ml). La solución se concentró a vacío, luego el aceite incoloro resultante se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (0,8 g, 73%).

c Éster bencílico de ácido alil-((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico

Se disolvió éster bencílico de ácido ((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico (790 mg, 3,39 mmol) en DMF (8 ml) y se enfrió a 0 grados C. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% 271 mg, 6,78 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió bromuro de alilo (1,23 g, 0,88 ml, 10,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0 grados C. Se añadió H₂O (10 ml), luego se añadió gota a gota HCl 2 N ajustando el pH a 1. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 N acuoso, luego con NaHCO₃ acuoso y luego con salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron a vacío y luego se cromatografiaron sobre gel de sílice (5% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (883 mg, 95%).

d Éster bencílico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-carboxílico

Se disolvió éster bencílico de ácido alil-((1-metilpent-4-enil)carbámico (0,872 g, 3,19 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se burbujó una corriente de gas argón en la mezcla de reacción durante 10 minutos. Luego se añadió dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidina-rutenio(IV) (Strem Chemicals, catalizador de Grubbs, 19 mg, 0,0227 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h. Se añadió una cantidad adicional de dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidina-rutenio(IV) adicional (mg, 0,0108 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1,5 horas adicionales. La reacción se enfrió a T.A. en argón durante una noche, luego se concentró a vacío por evaporación rotatoria y luego se cromatógrafo (gel de sílice, 5% de EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (0,72 g, 92%). ¹H NMR 7,35-7,20 (m, 5H), 5,65 (1H, m), 5,13 (2H AB), 4,45-4,05 (m, 2H), 3,56 (1H d), 2,25-2,10 (m, 2H),

1,90-1,60 (m, 2H), 1,12 (3H, d), Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ \approx 246,2$

e Éster bencílico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico

Se añadió ácido m-cloro-perbenzoico (1,10 g, 57-86% de pureza) a una solución de ester bencílico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepin-1-carboxílico (0,72 g, 2,94 mmol) en CH_2Cl_2 a 0 grados C. La mezcla de reacción se agitó durante media hora y luego se calentó a T.A. Se añadió una cantidad adicional de ácido m-cloro-perbenzoico (0,660 g, 57-86% de pureza) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se añadieron 80 ml de hexano/EtOAc 9/1 y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se cromatografió (gel de sílice 20% de EtOAc/hexano) para dar el éster bencílico de ácido (1S,4R,7S)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico (0,450 g, 75%) y el compuesto del título (0,15 g, rendimiento 25%). 1H NMR: 7,42-7,22 (m, 5H), 5,13 (2H, s), 4,50-4,15 (m, 2H), 3,27 (1H, d), 3,12-2,95 (1H, m), 2,15-1,70 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,12 (3H, d), Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 262,0$

20 f Éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico

Se añadió azida sódica (0,139 g, 2,14 mmol) a una solución de ester bencílico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico (0,186 g, 0,71 mmol) y cloruro de amonio (0,114 g, 2,14 mmol) en MeOH (1,5 ml) y H_2O (0,15 ml) luego se mantuvo a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). Luego la capa orgánica se extrajo con agua, salmuera se seco sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, 20% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,192 g, 89%). 1H NMR: 7,39-7,30 (m, 5H), 5,15 (2H, s), 4,10-3,67 (m, 2H), 3,10 (1H, d), 1,85-1,53 (m, 4H), 1,09 (3H, d). Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 305,2$

g Éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico

Se añadió trifenilfosfina (0.25 g, 0.952 mmol) a una solución de éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico (0.193 g, 0.635 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (0.04 ml), luego se calentó a 45 grados C durante una noche. Luego la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (100 ml x 2) que se separó azeotrópicamente a vacío por evaporación rotatoria dos veces. El aceite resultante se disolvió en MeOH y HCl en Et₂O y la sal resultante se recogió después de filtrar y se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (0.27 g, 90%)

h Ester bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico

Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.164 g, 0.22 mmol) a una solución de hidrato de Boc-Leucina (0.190 g, 0.76 mmol) diisopropiletilamina (0.164 g, 0.22 ml, 1.27 mmol) hidroxibenzotriazol (0.114 g, 0.83 mmol), y éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico racémico (0.27 g, 0.57 mmol) en DMF (3.2 ml). La reacción se agitó durante una noche a T.A., luego se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatógrafió (gel de sílice, 50% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0.218 g, 72%). ¹H NMR 7.40-7.29 (m, 5H), 6.75 (1H, bd), 5.12 (2H, AB), 5.0 (1H, bs), 4.15-3.72 (m, 2H), 3.06 (1H, d), 1.60-1.30 (m, 2H), 1.60-1.30 (m, 5H), 1.12 (3H, d), 0.97-0.87 (6H, dd), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 492.0

i Ester terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico

Se disolvió ester bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico (0.169 g, 0.344 mmol) en EtOAc (3 ml) MeOH (1 ml). Luego se añadió Pd al 10%/C (0.183 g, 0.172 mmol) y la reacción se agitó durante una noche bajo un balón relleno de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (0.126 g). Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 358.11

95

J Ester terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-2-piridilsulfonyl-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico

Se añadió cloruro de 2-piridil-sulfonylo (0,71 g, 0,4 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico (0,126 g, 0,344 mmol) bicarbonato de sodio (0,87 g, 1,03 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y H₂O (2 ml) y se agitó a T A durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, 3% de MeOH/ CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (0,180 g, 70%).

10 ¹H NMR 8,68 (m, 1H), 8,05 (1H, d), 7,92 (1H dd), 7,50 (1H, dd), 6,66 (1H bd), 4,95-4,88 (dd), 4,20-3,87 (m, 3H), 3,65 (1H, bs), 3,40 (1H, d), 1,94-1,57 (m, 4H), 1,45-1,38 (m, 6H), 1,14 (3H, dd), 0,94 (6H, dd), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 499,0

15 k ((3S,4S,7R)-1-(2-Piridil)sulfonyl-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico

Se añadió HCl en dioxano (4,0 M, 1,5 ml) a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-2-piridilsulfonyl-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico (0,090 g, 0,18 mmol) en MeOH (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a T A. Luego se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (0,072 g).

20

1 [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-Hidroxi-7-metil-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

25 Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,046 g, 0,36 mmol) a una solución de ácido 2-benzofuran carboxílico (0,032 g, 0,198 mmol), ((3S,4S,7R)-1-(2-piridil)sulfonyl-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico (0,072 g, 0,18 mmol), diisopropiletilamina (0,046 g, 0,06 ml, 0,36 mmol), hidroxibenzotriazol (0,029 g, 0,36 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó a T A durante una noche. Luego la mezcla de reacción se calentó a T A y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria, y se cromatografió (gel de sílice, 2,5% de MeOH/ CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del

30

titulo (0.092 g, 94%) ^1H NMR 8.65 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.92 (1H, bd), 6.80 (bd, 1H), 4.65-4.48 (m, 1H), 4.20-3.87 (m, 3H), 3.65 (1H, bd), 3.40 (1H, dd), 1.94-1.57 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 6H), 1.14 (3H, dd), 0.94 (6H, m), Espectro de masas por electropulverización $\text{M}+\text{H}^+ =$

5 542,98

m $\{(S)-3\text{-Metil-1-}[(4S,7R)-7\text{-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil}]\text{butil}\}$ amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

Se añadió peryodano de Dess-Martin (0.077 g, 0.182 mmol) a una solución de $\{(S)-$
 10 $1-[(3S,4S,7R)-3\text{-hidroxil-7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil}]\text{-3-metilbutil}\}$ amida de ácido benzofuran-2-carboxílico (0.058 g, 0.107 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se agitó a T.A. durante 1 h. La solución se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10%, luego con NaHCO_3 acuoso saturado, y luego con salmuera. La purificación por cromatografía en columna (50% a 80% de acetato de etilo/hexano) dio el compuesto del título (0.056 g,
 15 97%) ^1H NMR 8.72 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.92 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.78-1.50 (m, 5H), 1.22 (dd, 3H), 0.98 (m, 6H), Espectro de masas por electropulverización $\text{M}+\text{H}^+ = 541.2$

20

Ejemplo 7

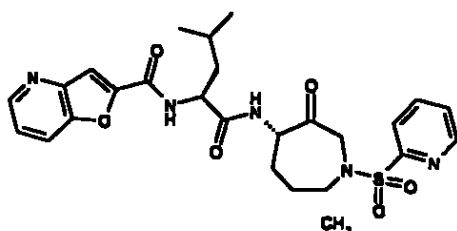
$\{(S)-3\text{-Metil-1-}[(4S,7R)-7\text{-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil}]\text{butil}\}$ amida de ácido 2,2,4-trideutero-benzofuran-2-carboxílico

Se disuelve $\{(S)-3\text{-metil-1-}[(4S,7R)-7\text{-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil}]\text{butil}\}$ amida de ácido benzofuran-2-carboxílico en $\text{d}_4\text{-metanol}$ (CD_3OD) y D_2O
 25 (10 l), luego se añade trietil-amina y la mezcla de reacción se agita durante 3 días. Al destilar azeotrópicamente con tolueno, concentrando a vacío, se obtuvo el compuesto del título

30

Ejemplo 8

$\{(S)-3\text{-Metil-1-}[(4S,7R)-7\text{-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil}]\text{butil}\}$ amida de ácido furo[3,2-b]piridil-2-carboxílico



a Éster bencílico de ácido ((R)-2-yodo-1-metil-etil)carbámico

Se añadió trifenilfosfina (24 g, 91.8 mmol) a una solución de imidazol (12.5 g, 184 mmol) en CH_2Cl_2 (231 ml) y luego se enfrió a 0 grados C. Se añadió yodo (23.3 g, 91.8 mmol) a la suspensión. La mezcla de reacción se volvió amarilla y después marrón pálido. Después de 5 minutos, se añadió éster bencílico de ácido ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)carbámico (9.59 g, 45.9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a T.A. y luego se agitó durante 3 h. Luego se añadió H_2O (7 ml) y la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (300 ml) y H_2O (600 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 (200 ml). Luego la capa orgánica combinada se lavó con una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ H_2O acuoso saturado 1:9 (140 ml) y luego con salmuera (400 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron a vacío, luego se filtraron a través de un tapón de gel de sílice lavando con 15% de EtOAc/hexano (1.5 litros). La solución se concentró a vacío, luego el sólido se lavó con hexano y el sólido blanco resultante se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (1.1 g, 75%).

b Éster bencílico de ácido ((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico

Se disolvió complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (1.93 g, 9.4 mmol) en THF destilado (24 ml) y luego se enfrió a -78 grados C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de alil-magnesio (9.4 ml, 2 M en THF, Aldrich), luego la solución se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota éster bencílico de ácido ((R)-2-yodo-1-metil-etil)carbámico (1.5 g, 4.7 mmol) en THF destilado (3 ml), luego la reacción se calentó a -40 grados C y se agitó durante 2.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (4 ml) a -40 grados C, se calentó a T.A. y la mezcla de reacción gris se volvió azul celeste. El THF se separó a vacío, luego se añadió Li_2O y la mezcla de reacción se filtró para separar los sólidos precipitados. Los sólidos se lavaron con Et_2O adicional. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con NH_4OH al 10% (3 x) y luego con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron a vacío y luego se filtraron a través de un tapón de gel de sílice.

lavando con 20% de EtOAc/hexano (100 ml) La solución se concentró a vacío y luego el aceite incoloro resultante se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación (0,8 g, 73%)

5 c Éster bencilico de ácido alil-((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico

Se disolvió éster bencilico de ácido ((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico (790 mg, 3,39 mmol) en DMF (8 ml) y se enfrió a 0 grados C. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%, 271 mg, 6,78 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió bromuro de alilo (1,23 g, 0,88 ml, 10,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0
10 grados C. Se añadió H₂O (10 ml) luego se añadió gota a gota HCl 2 N ajustando el pH a 1. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl acuoso 2 N, luego con NaHCO₃ acuoso y luego con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron a vacío y luego se cromatografiaron sobre gel de sílice (5% de
15 EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (883 mg, 95%)

d Éster bencilico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepin-1-carboxílico

Se disolvió éster bencilico de ácido alil-(1-metilpent-4-enil)carbámico (0,872 g, 3,19 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se burbujó una corriente de gas argón en la mezcla de reacción durante 10 minutos. Luego se añadió dicloruro de
20 bis(triciclohexilfosfina)bencilidina-rutenio(IV) (Strem Chemicals, catalizador de Grubbs, 19 mg, 0,0227 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h. Se añadió una cantidad adicional de dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidina-rutenio(IV) (mg,
25 0,0108 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1,5 horas adicionales. La reacción se enfrió a T.A. en argón durante una noche, luego se concentró a vacío por evaporación rotatoria y luego se cromatografió (gel de sílice, 5% de EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (0,72 g, 92%). ¹H NMR 7,35-7,20 (m, 5H), 5,65 (1H, m), 5,13 (2H, AB), 4,45-4,05 (m, 2H), 3,56 (1H, d), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 2H), 1,12 (3H, d), Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 246,2
30 d)

e Éster bencilico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico

Se añadió ácido m-cloro-perbenzoico (1,10 g, 57-86% de pureza) a una solución de éster bencilico de ácido 2-metil-2,3,4 7-tetrahidroazepin-1-carboxílico (0,72 g, 2,94 mmol) en CH_2Cl_2 a 0 grados C. La mezcla de reacción se agitó durante media hora y luego se calentó a T.A. Se añadió una cantidad adicional de ácido m-cloro-perbenzoico (0,660 g, 57-86% de pureza) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se añadieron 80 ml de hexano/EtOAc 9:1 y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a vacío por evaporación rotatoria y luego se cromatografió (gel de sílice 20% de EtOAc/hexano) para dar el éster bencilico de ácido (1S,4R,7S)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico (0,450 g, 75%) y el compuesto del título (0,15 g, rendimiento 25%). $^1\text{H NMR}$ 7,42-7,22 (m, 5H), 5,13 (2H, s), 4,50-4,15 (m, 2H), 3,27 (1H, d), 3,12-2,95 (1H, m), 2,15-1,70 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,12 (3H, d), Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $\text{M}+\text{H}^+ = 262,0$

f Éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico
Se añadió azida sódica (0,139 g, 2,14 mmol) a una solución de éster bencilico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico (0,186 g, 0,71 mmol) y cloruro de amonio (0,114 g, 2,14 mmol) en MeOH (1,5 ml) y H_2O (0,15 ml) y luego se mantuvo a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). Luego la capa orgánica se extrajo con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, 20% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,192 g, 89%). $^1\text{H NMR}$ 7,39-7,30 (m, 5H), 5,15 (2H, s), 4,10-3,67 (m, 2H), 3,10 (1H, d), 1,85-1,53 (m, 4H), 1,09 (3H, d), Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $\text{M}+\text{H}^+ = 305,2$

g Éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico
Se añadió trifenilfosfina (0,25 g, 0,952 mmol) a una solución de éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico (0,193 g, 0,635 mmol) en THF (10 ml) y H_2O (0,4 ml) y luego se calentó a 45 grados C durante una noche. Luego la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (100 ml x 2) que se separó azeotrópicamente a vacío por evaporación rotatoria dos veces. El aceite resultante se disolvió en MeOH y HCl

100

en Et₂O y la sal resultante se recogió después de la filtración y se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (0,27 g, 90%)

h Éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico

Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,164 g, 0,22 mmol) a una solución de hidrato de Boc-Leucina (0,190 g, 0,76 mmol), diisopropiletilamina (0,164 g, 0,22 ml, 1,27 mmol), hidroxibenzotriazol (0,114 g, 0,83 mmol), y éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico racémico (0,27 g, 0,57 mmol) en DMF (3,2 ml). La reacción se agitó durante una noche a T.A., luego se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatógrafió (gel de sílice, 50% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,218 g, 72%). ¹H NMR 7,40-7,29 (m, 5H), 6,75 (1H, bd), 5,12 (2H, AB), 5,0 (1H, bs), 4,15-3,72 (m, 2H), 3,06 (1H, d), 1,60-1,30 (m, 2H), 1,60-1,30 (m, 5H), 1,12 (3H, d), 0,97-0,87 (6H, dd). Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 492,0

i Éster terc-butilico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico

Se disolvió éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico (0,169 g, 0,344 mmol) en EtOAc (3 ml) y MeOH (1 ml). Luego se añadió Pd al 10%/C (0,183 g, 0,172 mmol) y la reacción se agitó durante una noche bajo un balón relleno de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación (0,126 g). Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 358,11

j Éster terc-butilico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-2-piridilsulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico

Se añadió cloruro de 2-piridil-sulfonilo (0,71 g, 0,4 mmol) a una solución de éster terc-butilico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico (0,126 g, 0,344 mmol), bicarbonato de sodio (0,87 g, 1,03 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y H₂O (2 ml) y se agitó a T.A. durante 30 minutos. La mezcla de reacción

se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatógrafió (gel de sílice, 3% de MeOH/ CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (0,180 g, 70%)
 1H NMR 8,68 (m, 1H), 8,05 (1H d), 7,92 (1H dd) 7,50 (1H, dd), 6,66 (1H, bd), 4,95-
 5 4,88 (dd), 4,20-3 87 (m, 3H), 3,65 (1H bs), 3 40 (1H, d), 1,94-1 57 (m 4H) 1,45-1,38 (m, 6H), 1,14 (3H, dd), 0,94 (6H dd) Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 499,0

10 k ((3S,4S,7R)-1-(2-Piridil)sulfonyl-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico

Se añadió HCl en dioxano (4,0 M 1,5 ml) a una solución agitada de éster terciobutílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-2-piridilsulfonyl-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoyl)-3-metilbutil]carbamico (0 090 g, 0,18 mmol) en MeOH (1 5 ml) La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a T A , luego se concentró a vacío por evaporación rotatoria y
 15 se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación (0 072 g)

l {(S)-1-[(3S 4S,7R)-3-Hidroxi-7 metil-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]-3-metilbutil}amida de ácido furo[3,2 b]piridil-2-carboxílico

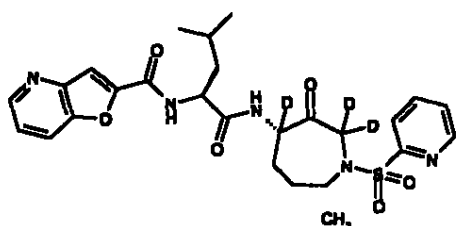
Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,035 g, 0,185 mmol) a
 20 una solución de ácido furo[3,2-b]piridil-2-carboxílico (0,034 g, 0,2 mmol, como se describe en Shiotani, Shunsaku, Morita, Hiroyuki *J Heterocycl Chem* 1991, 28 (6), 1469-1480), ((3S,4S,7R)-1-(2-piridil)sulfonyl-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico (0 077 g 0 16 mmol) diisopropiletilamina (0,05 g, 0,07 ml 0 4 mmol) hidroxibenzotriazol (0,025 g, 0 185 mmol) en DMF (1 5 ml) y se agitó a T A
 25 durante una noche Luego la mezcla de reacción se calentó a T A y se agitó durante una noche La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con H₂O y salmuera se secó sobre sulfato de magnesio se filtró se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatógrafió (gel de sílice, 2 5% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 64%) 1H NMR 8 68 (1H d), 7,96 (1H, d), 7 87 (1H, d), 7,82 (1H, dd),
 30 7,65 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,45 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,08 (d, 1H), 4,69 (q, 1H), 3,90-3,45 (m, 3H), 3,71 (q, 1H), 3,12-3 04 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,88-1,65 (m 3H), 1,55-1,45 (m, 2H) 0 95 (m, 9H), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 543,86

m {(S)-3-Metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido furo[3,2-b]piridil-2-carboxílico

- Se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (0,050 g, 0,31 mmol) a una solución de {(S)-1-[(3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-(piridil-2 sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido furo[3,2-b]piridil-2-carboxílico (0,056 g, 0,103 mmol) en DMSO (1,0 ml) y trietilamina (0 085 ml, 0,6 mmol) y se agito a T A durante 1 h. La reacción fue incompleta, por lo tanto, se añadió una cantidad adicional de trietil-amina (0,04 ml, 0,3 mmol) y de complejo de trióxido de azufre-piridina (0,0 025 g, 0,15 mmol) y la reacción se agito durante una hora mas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y luego se extrajo con EtOAc. Luego, la capa orgánica se extrajo con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna (50% a 80% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (12,5 mg, 22%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (1H, d), 8,66 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 7,53 (1H, dd), 7,40 (1H, dd), 7,25 (d, 1H), 6,95 (1H, d), 5,15 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,72 (q, 1H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,78-1,50 (m, 5H), 1,22 (dd, 3H), 0,98 (m, 6H). Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 542,2.

Ejemplo 9

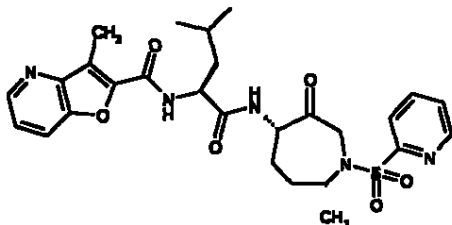
- 20 Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 2,2,4-trideutero-furo[3,2-b]piridil-2-carboxílico



- Se disuelve {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido furo[3,2-b]piridil-2-carboxílico en d₄-metanol (CD₃OD) y D₂O (10 l) luego se añade trietil-amina y la mezcla de reacción se agita durante 3 días. La destilación azeotrópica con tolueno por concentración a vacío proporciona el compuesto del título.

Ejemplo 10

Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfenil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico



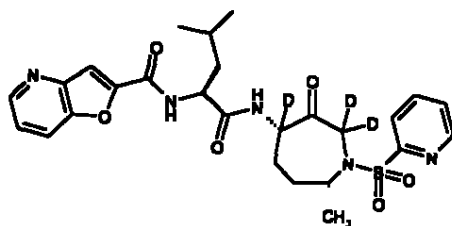
5

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 8 (a-m), excepto que se reemplaza "ácido furo[3,2-b]piridil-2-carboxílico" por "ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico (como se describe en Shiotani Shunsaku, Morita Hiroyuki *J Heterocycl Chem* 1991, 28 (6), 1469-1480)", se obtuvo el compuesto del título MS (M+H⁺), ¹H NMR 8,72 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,56-5,12 (m, 1H), 4,72 (q, 1H), 4,42 (q, 1H), 3,87 (d, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,65-1,42 (m, 4H), 1,2-0,95 (m, 9H), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 556,2

15

Ejemplo 11

Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 2,2,4-trideutero-3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico



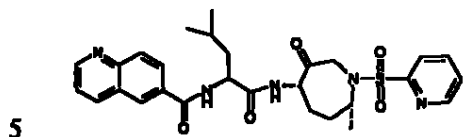
20

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 9, excepto que se reemplaza "{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido furo[3,2-b]piridil-2-carboxílico" por "{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título

25

Ejemplo 12

Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido quinolin-6-carboxílico



a Éster bencílico de ácido ((R)-2-yodo-1-metiletil)carbámico

Se añadió trifenilfosfina (24 g, 91,8 mmol) a una solución de imidazol (12,5 g, 184 mmol) en CH₂Cl₂ (231 ml) y luego se enfrió a 0 grados C. Se añadió yodo (23,3 g, 91,8 mmol) a la suspensión. La mezcla de reacción se volvió amarilla, y después marrón pálida. Después de 5 minutos, se añadió éster bencílico de ácido ((R)-2-hidroxi-1-metiletil)carbámico (9,59 g, 45,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a T.A. y luego se agitó durante 3 h. Luego se añadió H₂O (7 ml) y la mezcla de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ (300 ml) y H₂O (600 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (200 ml). Luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de Na₂S₂O₃ acuoso saturado H₂O (140 ml) y luego con salmuera (400 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron a vacío y luego se filtraron a través de un tapón de gel de sílice lavando con 15% de EtOAc/hexano (1,5 litros). La solución se concentró a vacío, luego el sólido se lavó con hexano y el sólido blanco resultante se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (11 g, 75%).

b Éster bencílico de ácido ((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico

Se disolvió complejo de bromuro de cobre (I) sulfuro de dimetilo (1,93 g, 9,4 mmol) en THF destilado (24 ml) y luego se enfrió a -78 grados C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de alil-magnesio (9,4 ml, 2 M en THF, Aldrich) y luego la solución se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota éster bencílico de ácido ((R)-2-yodo-1-metil-etil)carbámico (1,5 g, 4,7 mmol) en THF destilado (3 ml) y luego la reacción se calentó a -40 grados C y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (4 ml) a -40 grados C, se calentó a T.A. y la mezcla de reacción gris se volvió azul celeste. El THF se separó a vacío. Luego, se añadió Et₂O y la mezcla de reacción se filtró para separar los sólidos precipitados. Los sólidos se lavaron con Et₂O.

105

adicional Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con NH_4OH al 10% (3 x) y luego con salmuera Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron a vacío y luego se filtraron a través de un tapón de gel de sílice lavando con 20% de EtOAc/hexano (100 ml) La solución se concentró a vacío, luego el
 5 aceite incoloro resultante se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación (0,8 g, 73%)

c Éster bencilico de ácido alil-((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico

Se disolvió éster bencilico de ácido ((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico (790 mg,
 10 3,39 mmol) en DMF (8 ml) y se enfrió a 0 grados C Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%, 271 mg, 6,78 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos Se añadió bromuro de alilo (1,23 g, 0,88 ml 10 17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0 grados C Se añadió H_2O (10 ml), luego se añadió gota a gota HCl 2 N ajustando el pH a 1 La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O (2 x 50 ml) Los extractos orgánicos
 15 combinados se lavaron con HCl acuoso 2 N, luego con NaHCO_3 acuoso y luego con salmuera Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron a vacío y luego se cromatografiaron sobre gel de sílice (5% de EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (883 mg, 95%)

20 d Éster bencilico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepin-1-carboxílico

Se disolvió éster bencilico de ácido alil-(1-metilpent-4-enil)carbámico (0,872 g, 3,19 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se burbujó una corriente de gas argón en la mezcla de reacción durante 10 minutos Luego se añadió dicloruro de
 bis(triciclohexilfosfina)bencilidina-rutenio(IV) (Strem Chemicals, catalizador de Grubbs
 25 19 mg, 0,0227 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h Se añadió una cantidad adicional de dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidina-rutenio(IV) (mg, 0,0108 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1,5 horas adicionales La reacción se enfrió a T A en argón durante una noche, luego se concentró a vacío por evaporación rotatoria y luego se cromatografió (gel de sílice, 5% de EtOAc/hexano) para
 30 dar el compuesto del título (0 72 g, 92%) $^1\text{H NMR}$ 7 35 7 20 (m 5H), 5 65 (1H m), 5 13 (2H, AB), 4,45-4,05 (m 2H) 3,56 (1H, d), 2 25 2,10 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 2H), 1,12 (3H, d), Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $\text{M}+\text{H}^+ = 246 2$

e Éster bencilico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico

Se añadió ácido m-cloro-perbenzoico (1,10 g, 57-86% de pureza) a una solución de éster bencilico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-carboxílico (0,72 g, 2,94 mmol) en CH₂Cl₂ a 0 grados C. La mezcla de reacción se agitó durante media hora y luego se calentó a T.A. Se añadió una cantidad adicional de ácido m-cloro-perbenzoico (0,660 g, 57-86% de pureza) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se añadieron 80 ml de hexano/EtOAc 9:1 y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a vacío por evaporación rotatoria y luego se cromatografió (gel de sílice, 20% de EtOAc/hexano) para dar el éster bencilico de ácido (1S,4R,7S)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico (0,450 g, 75%) y el compuesto del título (0,15 g, rendimiento 25%). ¹H NMR: 7,42-7,22 (m, 5H), 5,13 (2H, s), 4,50-4,15 (m, 2H), 3,27 (1H, d), 3,12-2,95 (1H, m), 2,15-1,70 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,12 (3H, d). Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 262,0.

f Éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico

Se añadió azida sódica (0,139 g, 2,14 mmol) a una solución de éster bencilico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico (0,186 g, 0,71 mmol) y cloruro de amonio (0,114 g, 2,14 mmol) en MeOH (1,5 ml) y H₂O (0,15 ml), luego se mantuvo a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). Luego la capa orgánica se extrajo con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, 20% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,192 g, 89%). ¹H NMR: 7,39-7,30 (m, 5H), 5,15 (2H, s), 4,10-3,67 (m, 2H), 3,10 (1H, d), 1,85-1,53 (m, 4H), 1,09 (3H, d). Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 305,2.

g Éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico

Se añadió trifenilfosfina (0,25 g, 0,952 mmol) a una solución de éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico (0,193 g, 0,635 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (0,04 ml) y luego se calentó a 45 grados C durante una noche. Luego la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (100 ml x 2) y se destiló azeotrópicamente a

vacío por evaporación rotatoria dos veces. El aceite resultante se disolvió en MeOH y HCl en Et₂O y la sal resultante se recogió después de la filtración y se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación (0.27 g, 90%)

- 5 h Éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico

Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.164 g, 0.22 mmol) a una solución de hidrato de Boc-Leucina (0.190 g, 0.76 mmol), diisopropiletilamina (0.164 g, 0.22 ml, 1.27 mmol), hidroxibenzotriazol (0.114 g, 0.83 mmol), y éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico racémico (0.27 g, 0.57 mmol) en DMF (3.2 ml). La reacción se agitó durante una noche a T.A., luego se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatógrafió (gel de sílice, 50% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0.218 g, 72 %). ¹H NMR: 7.40-7.29 (m, 5H), 6.75 (1H, bd), 5.12 (2H, AB), 5.0 (1H, bs), 4.15-3.72 (m, 2H), 3.06 (1H, d), 1.60-1.30 (m, 2H), 1.60-1.30 (m, 5H), 1.12 (3H, d), 0.97-0.87 (6H, dd), Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 492.0

10 15

- 20 i Éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoyl)-3-metilbutil]carbámico

Se disolvió éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico (0.169 g, 0.344 mmol) en EtOAc (3 ml), MeOH (1 ml). Luego se añadió Pd al 10%/C (0.183 g, 0.172 mmol) y la reacción se agitó durante una noche bajo un balón relleno de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación (0.126 g). Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 358.11

25

- 30 j Éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-2-piridilsulfonyl-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoyl)-3-metilbutil]carbámico

Se añadió cloruro de piridil-2-sulfonyl (0.71 g, 0.4 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoyl)-3-metilbutil]carbámico (0.126 g, 0.344 mmol), bicarbonato de sodio (0.87 g, 1.03 mmol) en

CH₂Cl₂ (3 ml) y H₂O (2 ml) y se agitó a T A durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, 3% de MeOH/ CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (0,180 g, 70%)

5 ¹H NMR 8,68 (m, 1H), 8,05 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,50 (1H, dd), 6,66 (1H, bd), 4,95-4,88 (dd), 4,20-3,87 (m, 3H), 3,65 (1H, bs), 3,40 (1H, d), 1,94-1,57 (m, 4H), 1,45-1,38 (m, 6H), 1,14 (3H, dd), 0,94 (6H, dd), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 499,0

10 k ((3S,4S,7R)-1-(2-Piridin)sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico

Se añadió HCl en dioxano (4,0 M, 1,5 ml) a una solución agitada de éster terciobutílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-2-piridilsulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoyl)-3-metilbutil]carbámico (0,090 g, 0,18 mmol) en MeOH (1,5 ml). La mezcla de
15 reacción se agitó durante 2 h a T A, luego se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación (0,072 g)

l {(S)-3-Metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido quinolin-6-carboxílico

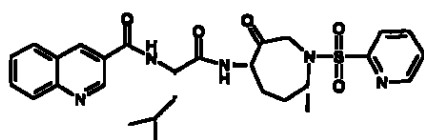
20 Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (76 mg, 0,4 mmol) a una solución de ácido quinolin-6-carboxílico (64 mg, 0,37 mmol), ((3S,4S,7R)-1-(2-piridin)sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico (160 mg, 0,37 mmol), diisopropiletilamina (56 mg, 0,075 ml, 0,43 mmol), hidroxibenzotriazol (50 mg, 0,37 mmol) en DMF (3 ml) y se agitó a T A durante una
25 noche. Luego la mezcla de reacción se calentó a T A y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, 4,5% de MeOH/ CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del
30 título (138 mg, 69%). ¹H NMR 8,90 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95-8,10 (m, 4H), 7,85-7,95 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,35-7,50 (m, 3H), 4,75-4,85 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,0 (bs, 1H), 3,85 (bs, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,45 (d, 1H), 1,60-1,75 (m, 3H), 1,40-1,50 (m, 1H), 0,90-1,0 (m, 9H). Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 554,28 (M+H⁺), 1107,38 (2M + H⁺)

m {(S)-3-Metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2 sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]butil}amida de ácido quinolin-6-carboxílico

- Se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (11 mg, 0,7 mmol) a una
 5 solución de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]butil}amida de ácido quinolin-6-carboxílico (130 mg, 0,235 mmol) en DMSO (2,0 ml) y trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol) y se agitó a T A durante 1 h. La reacción fue incompleta, por lo tanto, se añadieron cantidades adicionales de trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol) y de complejo de trióxido de azufre-piridina (11 mg, 0,7 mmol) y la reacción se
 10 agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se diluyó con agua, luego se extrajo con EtOAc. Luego, la capa orgánica se extrajo con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna (3% de MeOH/CH₂Cl₂) obteniendo el compuesto del título (100 mg, 77%).
 15 ¹H NMR 9,0 (sm 1H), 8,70 (s, 1H), 7,90-8,30 (m, 6H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 5,10-5,15 (m, 1H), 4,70-4,80 (m, 2H), 4,35-4,40 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,0-2,25 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 0,90-1,10 (m, 9H), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 552,4

Ejemplo 13

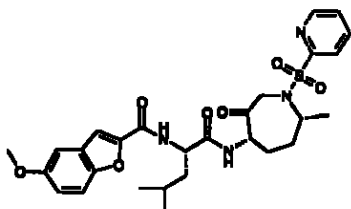
- 20 Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]butil}amida de ácido quinolin-3-carboxílico



- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido quinolin-3-carboxílico", se obtuvo el compuesto del
 25 título. ¹H NMR 9,30 (s 1H), 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,80-8,0 (m, 4H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d 1H) 7,10 (d, 1H), 5,70-5,85 (m, 2H), 5,10-5,20 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,10-2,25 (m 2H), 1,70-1,80 (m, 3H), 1,45-1,65 (m, 2H), 0,90-1,10 (m, 9H). Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 552,4

Ejemplo 14

**Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-
ilcarbamoyl]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico**



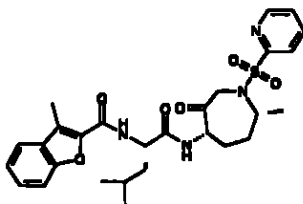
5

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a m), excepto que se reemplaza "ácido
quinolin-6-carboxílico" por "ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el
compuesto del título ¹H NMR 8.73 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.09
(m, 3H), 6.93 (d, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.86
10 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.56-1.77 (m, 5H), 0.95 (m, 9H) Espectro de masas por
electropulverización M+H⁺ = 571.4 (M+H)⁺

Ejemplo 15

**Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-
ilcarbamoyl]butil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico**

15

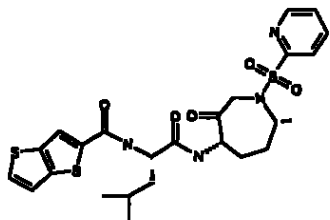


Seguendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "ácido
quinolin-6-carboxílico" por "ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el
compuesto del título ¹H NMR
20 8.74 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.93 (d, 1H),
5.14 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.19 (m, 2H),
1.5-1.76 (m, 5H), 1.0 (m, 10H), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 555.2
(M+1)⁺

25

Ejemplo 16

**Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-
ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico**

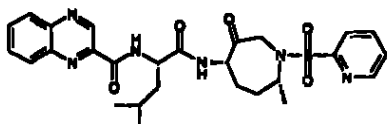


5

Seguindo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "ácido
quinolin-6-carboxílico" por "ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico", se obtuvo el
compuesto del título ¹H NMR 8.74 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54
(m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.88
10 (d, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.50-1.72 (m, 5H), 1.00 (m, 10H), Espectro de masas por
electropulverización $M+H^+ = 563.2 (M+1)^+$

Ejemplo 17

**Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-
ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinoxalina-2-carboxílico**

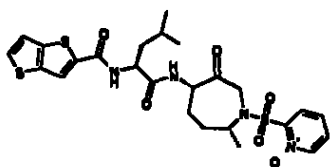


Seguindo el procedimiento del Ejemplo 12 (a m), excepto que se reemplaza "ácido
quinolin-6-carboxílico" por "ácido quinoxalina-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del
20 título ¹H NMR 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.20 (d, 2H), 7.85-8.0 (m, 1H),
7.50 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 3.90 (d,
1H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 3H), 1.40-1.70 (m, 2H), 0.90-1.05 (m, 9H), Espectro
de masas por electropulverización $M+H^+ = 553.4$

25

Ejemplo 18

**Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-
ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico**

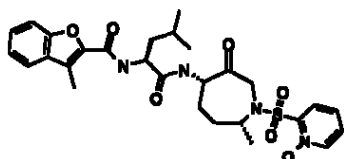


5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil 2-sulfonyl" por "cloruro de 1-oxipiridil-2-sulfonyl" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,27 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H) 7,55-7,41 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 2,30-2,12 (m, 2H), 1,74 (m, 5H), 1,06 (d, 3H), 1,00 (m, 6H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 579,2$

10

Ejemplo 19

Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-ylcarbamoyl]butil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico



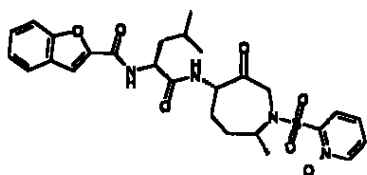
15

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonyl" por "cloruro de 1-oxipiridil-2-sulfonyl" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,25 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50-7,39 (m, 3H) 7,30 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (d, 1H) 5,03 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,25-2,12 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,05 (d, 3H), 1,00 (m, 6H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 571,4$

25

Ejemplo 20

Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-ylcarbamoyl]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

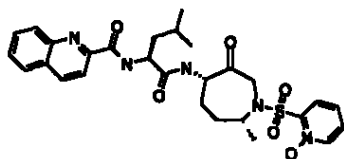


Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonilo" por "cloruro de 1-oxipiridil-2-sulfonilo" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido benzofuran-2 carboxílico", se obtuvo el compuesto del título 1H NMR 8,23 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H) 7,67 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,05 (m, 1H) 4,91 (d, 1H) 4,71 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,99 (d, 1H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,05 (d, 3H), 1,01 (m, 6H) Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 557,2$

10

Ejemplo 21

Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido quinolin-2-carboxílico



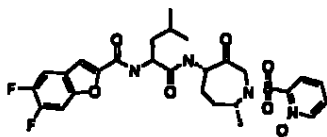
15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonilo" por "cloruro de 1-oxipiridil-2-sulfonilo" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido quinolin-2 carboxílico", se obtuvo el compuesto del título 1H NMR 8,65 (m, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 2,30-2,08 (m, 3H), 1,97-1,80 (m, 4H), 1,70-1,52 (m, 2H), 1,07-0,99 (m, 9H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 568,2$

20

Ejemplo 22

Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]butyl}amida de ácido 5,6-difluorobenzofuran-2-carboxílico



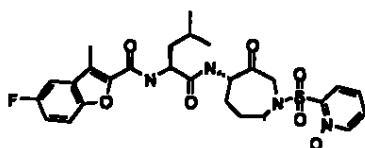
5

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonyl" por "cloruro de 1-oxipiridil-2-sulfonyl" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido 5,6-difluorobenzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,16 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,26-7,40 (m, 4H), 7,02 (1H, d), 6,89 (1H, d), 4,96 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 2H), 1,44-1,65 (m, 3H), 1,17-1,20 (m, 3H), 0,93-0,97 (m, 9H), Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 593$ 23

10

Ejemplo 23

Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]butyl}amida de ácido 5-fluoro-3-metilbenzofuran-2-carboxílico

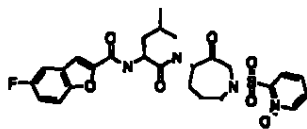


Seguendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m) excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonyl" por "cloruro de 1-oxipiridil-2-sulfonyl" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido 5-fluoro-3-metilbenzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,15 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 2,05-2,22 (m, 3H), 1,44-1,66 (m, 4H), 0,92-0,99 (m, 12H) Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 589$ 21

25

Ejemplo 24

Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-ylcarbamoyl]butyl}amida de ácido 5-fluorobenzofuran-2-carboxílico



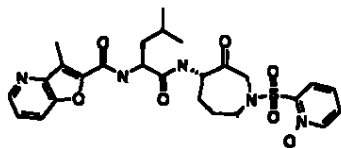
5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonyl" por "cloruro de 1-oxipiridil-2-sulfonyl" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido 5-fluorobenzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,22 (1H, d), 8,12 (1H, d), 7,32-7,46 (m, 7H), 7,13 (m, 1H) 6,98 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 2,11-2,28 (m, 2H), 1,51-1,78 (m, 3H), 0,99-1,02 (m, 12H), Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 575,16$

10

Ejemplo 25

Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-ylcarbamoyl]butyl}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico

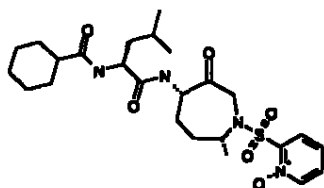


Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonyl" por "cloruro de 1-oxipiridil-2-sulfonyl" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,56 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,03 (d, 1H) 7,73 (d, 1H) 7,38 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H) 7,13 (d, 1H) 6,93 (d, 1H), 4,97 (m, 1H) 4,66 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,46-1,67 (m, 3H), 1,11-1,16 (m, 3H), 0,92-0,97 (m, 9H), Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 572,23$

25

Ejemplo 26

Preparación de {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido ciclohexanocarboxílico



5

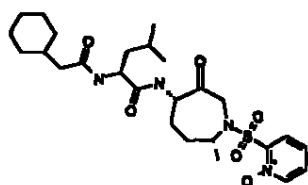
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonyl" por "cloruro de 1-oxipiridil-2-sulfonyl" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido ciclohexanocarboxílico", se obtuvo el compuesto del título 1H NMR 8,23 (d, 1H), 8,11 (dd 1H), 7,46 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,87 (d, 1H) 4,48 (m, 1H), 4,36 (m, 1H) 3,96 (d, 1H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,90-1,62 (m, 10H), 1,54-1,39 (m, 3H), 1,33-1,21 (m 3H), 1,05 (d, 3H), 0,95 (m, 6H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 523,4$

10

Ejemplo 27

Preparación de [(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(2-ciclohexil-etanolamino)-4-metilpentanoico

15



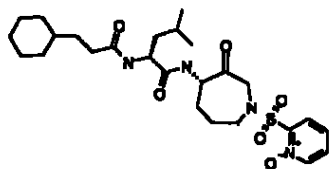
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a m) excepto que se reemplaza "cloruro de piridil 2-sulfonyl" por "cloruro de 1-oxipiridil-2-sulfonyl" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido ciclohexilacético", se obtuvo el compuesto del título 1H NMR 8,23 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H) 7,45 (t, 1H) 7,39 (t 1H) 6,95 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,48 (m, 1H) 4,36 (m, 1H) 3,96 (d, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,07 (m, 2H) 1,91 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 10H) 1,53 (m, 2H), 1,34-1,12 (m, 3H), 1,05 (d, 3H), 0,95 (m, 6H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 537,4$

20

25

Ejemplo 28

Preparación de [(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(3-ciclohexilpropanoilamino)-4-metilpentanoico



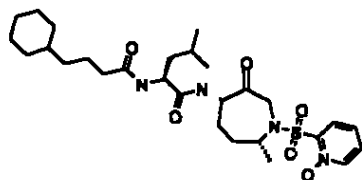
5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonilo" por "cloruro de 1-oxipiridil-2-sulfonilo" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido 3-ciclohexilpropionico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,23 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 2,25-2,19 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,71-1,50 (m, 12H), 1,28-1,15 (m, 4H), 1,05 (d, 3H), 0,95 (m, 6H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 551,4$

10

Ejemplo 29

Preparación de [(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(4-ciclohexil-butanoilamino)-4-metilpentanoico



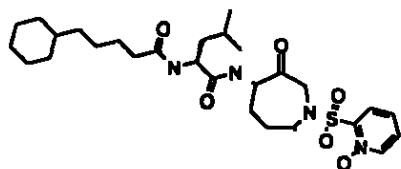
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m) excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonilo" por "cloruro de 1-oxipiridil-2-sulfonilo" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido 4-ciclohexil-butírico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,22 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 2,18 (m, 4H), 1,74-1,50 (m, 12H), 1,28-1,12 (m, 6H), 1,05 (d, 3H), 0,95 (m, 6H), 0,91-0,86 (m, 2H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 565,4$

25

7/8

Ejemplo 30

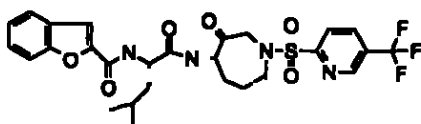
Preparación de [(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(5-ciclohexilpentanolamino)-4-metilpentanoico



- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonyl" por "cloruro de 1-oxipiridil-2-sulfonyl" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido 5-ciclohexilpentanoico", se obtuvo el compuesto del título 1H NMR 8,23 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 2,20 (m 4H), 1,71-1,50 (m, 12H), 1,34 (m, 2H), 1,26-1,13 (m, 6H) 1,05 (d, 3H), 0,95 (m, 6H), 0,91-0,85 (m, 2H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 579,4$
- 10

Ejemplo 31

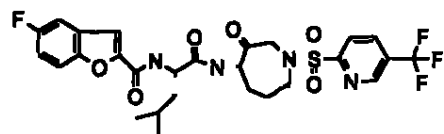
- Preparación de [(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonyl)azepan-4-il]carbamoyl]butil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico**
- 15



- 20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonyl" por "cloruro de 5-trifluorometilpiridil-2-sulfonyl" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido benzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título 1H NMR 8,95 (s 1H), 8,10 8 20 (m, 2H) 7,65 (d, 1H), 7,30-7 60 (m, 3H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6 90 (d 1H) 5 05-5 15 (m, 1H) 4 70-4 80 (m 2H), 4,30-4,45 (m, 1H), 3,80 (d 1H), 2,10-2 20 (m 2H) 1 40 1,80 (m, 5H) 0 90-1,10 (m 9H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 609,2$

Ejemplo 32

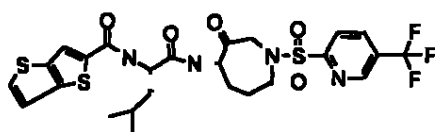
Preparación de ((S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonyl)azepan-4-ylcarbamoyl]butyl)amida de ácido 5-fluorobenzofuran-2-carboxílico



- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonyl" por "cloruro de 5-trifluorometilpiridil-2-sulfonyl" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido 5-fluorobenzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título $^1\text{H NMR}$ 9,0 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,90 (d, 1H) 5 05-5,15 (m, 1H), 4,65-5,75 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 3,90 (d, 1H), 2,00-2,30 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 5H), 0,95-1,10 (m, 9H), Espectro de masas por electropulverización $\text{M}+\text{H}^+ = 627,2$
- 10

Ejemplo 33

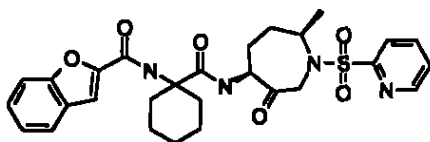
- Preparación de ((S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonyl)azepan-4-ylcarbamoyl]butyl)amida de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico**
- 15



- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonyl" por "cloruro de 5-trifluorometilpiridil-2-sulfonyl" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título $^1\text{H NMR}$ 9,0 (s, 1H), 8,10-8,20 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5 0-5,10 (m, 1H) 4,60-4,80 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 3,90 (d, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 5H), 0,9-1,0 (m, 9H), Espectro de masas por electropulverización $\text{M}+\text{H}^+ = 631,2$
- 20

Ejemplo 34

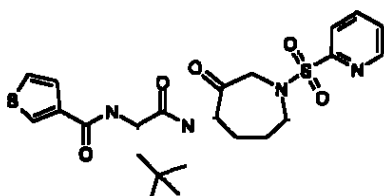
Preparación de {1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]ciclohexil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico



- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "Boc-L-leucina" por "ácido N-Boc-amino-ciclohexano carboxílico" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido benzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,74-8,73 (s, 1H), 8,02-7,91 (m, 2H), 7,71-7,69 (d, 1H), 7,58-7,28 (m, 6H), 6,73 (s, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,78-4,73 (d, 1H), 4,44-4,13 (m, 1H), 3,86-3,81 (d, 1H), 2,33-2,01 (m, 6H), 1,98-1,40 (m, 8H), 0,99-0,97 (d, 3H), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 553,4
- 10

Ejemplo 35

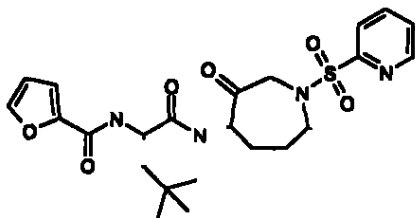
- Preparación de {(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido tiofeno-3-carboxílico**
- 15



- 20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "Boc-L-leucina" por "N-Boc-terc-butylalanina" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido tiofeno-3-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,72 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 6,60 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,01 (m, 12H) Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 521,4

Ejemplo 36

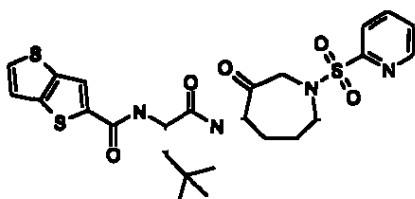
Preparación de {(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido furan-2-carboxílico



- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a m), excepto que se reemplaza "Boc-L-leucina" por "N-Boc-terc-butilalanina" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido furan-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,73 (d, 1 H), 7,95 (m, 3 H), 7,54 (m 1H), 7,41 (m, 1 H), 7,32 (m, 1H) 7,26 (s 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 5,08 (m, 1 H) 4,73 (m, 2 H), 4,43 (m, 1 H), 3,88 (d, 1 H), 2,18 (m, 2 H), 1,70 (m, 3 H), 1,04 (s, 9 H), 0,98(d, 3 H), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 505,4
- 10

Ejemplo 37

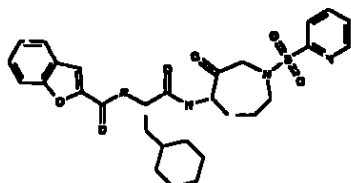
Preparación de {(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico



- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "Boc-L-leucina" por "N-Boc-terc-butilalanina" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,73 (d, 1 H), 7,92 (m, 3 H), 7,52 (m, 2 H), 7,27 (m, 1H), 7,09 (br, 1 H), 6,80 (br, 1 H), 5,10 (m, 1 H), 4,77 (m, 2 H), 4,40 (m, 1 H), 3,87 (d, 1 H), 1,90 (m, 5 H), 1,05 (s, 9 H), 0,95 (d, 3 H), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 577,2
- 20

Ejemplo 38

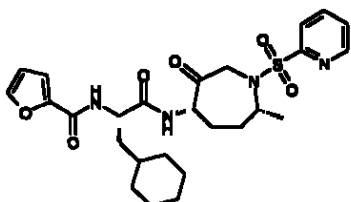
Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]-etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico



- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "Boc-L-leucina" por "N-Boc-L-ciclohexilalanina" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido benzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,74 (d, 1 H), 7,96 (m, 3 H), 7,55 (m, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,28 (m, 2 H), 6,77 (d, 1 H), 6,51 (m, 1 H), 5,14 (m, 1 H), 4,77 (d, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 4,43 (m, 1 H), 3,85 (d, 1 H), 2,18 (m, 2 H), 1,85-0,98 (m, 18 H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 581,3$
- 10

Ejemplo 39

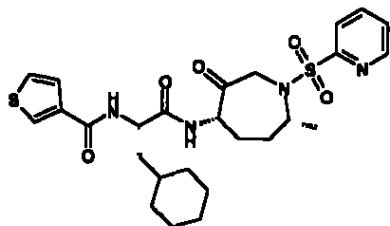
Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]-etil}amida de ácido furan-2-carboxílico



- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "Boc-L-leucina" por "N-Boc-L-ciclohexilalanina" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido furan-2-carboxílico" se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 8,73 (d, 1 H), 7,62 (m, 2 H), 7,53 (m, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 6,51 (m, 1 H), 5,18 (m, 1 H), 4,77 (d, 1 H), 4,63 (m, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 3,86 (d, 1 H), 2,10 (m, 2 H), 1,87-0,93 (m, 18 H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 531,2$
- 20

Ejemplo 40

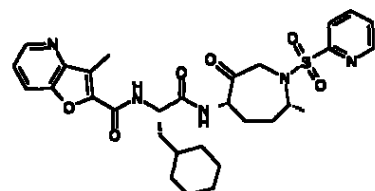
Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]-etil}amida de ácido tiofeno-3-carboxílico



- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a m), excepto que se reemplaza "Boc-L-leucina" por "N-Boc-L-ciclohexilalanina" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido tiofeno-3-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título $^1\text{H NMR}$ 8,74 (d, 1 H), 8,00 (m, 2 H), 7,66 (d, 1 H) 7,46 (m, 3 H) 7,28 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 5,14 (m, 1 H), 4,43 (m, 1 H), 3,82 (d, 1 H), 2,16 (m, 2 H) 1,90-0,96 (m 18 H), Espectro de masas por
- 10 electropulverización $\text{M}+\text{H}^+ = 547,2$

Ejemplo 41

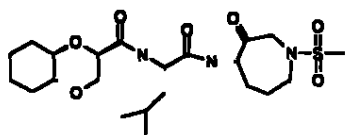
Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]-etil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]-piridil-2-carboxílico



- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "Boc-L-leucina" por "N-Boc-L-ciclohexilalanina" y "ácido quinolin-6 carboxílico" por "ácido 3-metilfuro[3,2-b]-piridil-2 carboxílico", se obtuvo el compuesto del título $^1\text{H NMR}$ 8,75 (d, 1 H), 7,98 (m, 2 H), 7,55 (m, 1 H), 7,40 (m, 2 H), 7,33 (m, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 6,50 (m,
- 20 1 H), 5,09 (m, 1 H), 4,79 (d, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 4,47 (m, 1 H), 3,87 (d, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,17 (m, 1 H) 1,93-0,93 (m 19 H) Espectro de masas por electropulverización $\text{M}+\text{H}^+ = 596,4$

Ejemplo 42

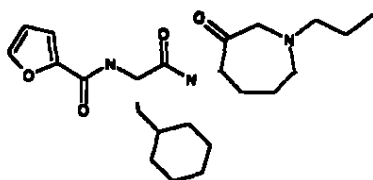
Preparación de [(S)-1-((4S,7R)-1-metanosulfonil-7-metil-3-oxazepan-4-yl)carbamoyl]-3-metilbutil]amida de ácido (2R,4aR,8aR)-octahidro-benzo[1,4]dioxina-2-carboxílico



- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonilo" por "cloruro de metil-sulfonilo" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido (2R,4aR,8aR)-octahidro-benzo[1,4]dioxina-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título 1H NMR 7 65 (d, 1H) 5,0 (d 1H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,15-3,2 (m, 1H), 3,30 (s, 1H) 1,3-2 2 (m, 15H) 1 20 (d 3H), 0 (t, 6H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 502.4$
- 10

Ejemplo 43

Preparación de [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-yl)carbamoyl]etil]amida de ácido furan-2-carboxílico



a Éster terc-butílico de ácido [(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-propilazepan-4-yl)carbamoyl]etil]carbámico

- Se disolvió éster terc-butílico de ácido [(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-yl)carbamoyl]etil]carbámico (Ejemplo 12 a-c, excepto que se reemplaza "Boc-L-leucina" por "Boc-L-ciclohexilalanina", 1,5 g, 3,78 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) y luego se añadió propionaldehído (0 41 ml, 5,67 mmol) Luego, se añadió borohidruro de sodio (1,6 g, 7 56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 7 A durante 1 h La mezcla de reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria y el filtrado se sometió a cromatografía (gel de sílice, 1-4% de MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (84%, 1,4 g) Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 440,4$
- 20
- 25

125

b (S)-2-Amino-3-ciclohexil-N-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-propilazepan-4-il)-propionamida

Se añadió HCl en dioxano (4,0 M, 15 ml) a una solución agitada de ester terci-butilico de ácido [(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-propilazepan-4-ilcarbamoi)etil]carbámico (1,4 g 3,0 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a T.A., luego se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (1,4 g)

c [(S)-2-Ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-propilazepan-4-ilcarbamoi)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico

Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,10 g, 0,53 mmol) a una solución de ácido furan-2-carboxílico (0,059 g, 0,53 mmol), (S)-2-amino-3-ciclohexil-N-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-propilazepan-4-il)-propionamida (0,15 g, 0,36 mmol), 4-metilmorfolina (0,14 g, 0,16 ml, 1,44 mmol), hidroxibenzotriazol (0,071 g, 0,53 mmol) en DMF (2,0 ml) y se agitó a T.A. durante una noche. Luego la mezcla de reacción se calentó a T.A. y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatógrafo (gel de sílice, 2-5% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g 76%). Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 434,2$

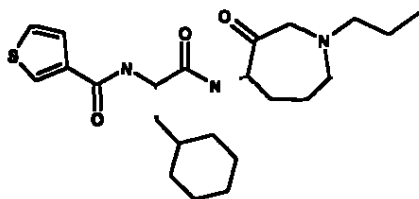
d [(S)-2-Ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoi)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico

Se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (0,35 g, 2,2 mmol) a una solución de [(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-propilazepan-4-ilcarbamoi)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico (0,19 g, 0,44 mmol) en DMSO (4,0 ml) y trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol) y se agitó a T.A. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y luego se extrajo con EtOAc. Luego, la capa orgánica se extrajo con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna (3% de metanol/cloruro de metileno) dando el compuesto del título (0,15 mg, 79%). ¹H NMR 7,44 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 5,29 (m, 1 H), 4,69 (m, 1

H), 3,40 (d, 1 H), 3,08 (m, 2 H), 2,51 (m, 2 H), 1,88-0,81 (m, 29 H). Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 432,2$

Ejemplo 44

- 5 Preparación de [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ylcarbamoyl)etil]amida de ácido tiofeno-3-carboxílico

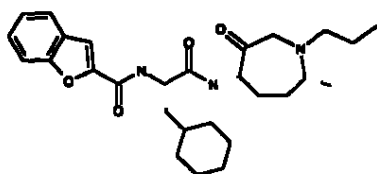


Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43 (a-d) excepto que se reemplaza "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido tiofeno-3-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título. 1H NMR

- 10 7,62 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 5,27 (m, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 3,44 (d, 1 H), 3,09 (m, 2 H), 2,54 (m, 2 H), 1,87-0,87 (m, 29 H). Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 448,4$

Ejemplo 45

- 15 Preparación de [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ylcarbamoyl)etil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

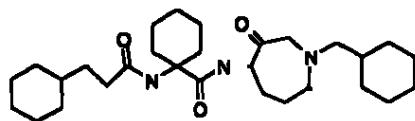


Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43 (a-d) excepto que se reemplaza "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido benzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título. 1H

- 20 NMR 7,98 (d, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,27 (s, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 6,50 (d, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 4,67 (m, 1 H), 3,40 (d, 1 H), 3,06 (m, 2 H), 2,56 (m, 2 H), 1,88-0,80 (m, 29 H). Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 482,4$

Ejemplo 46

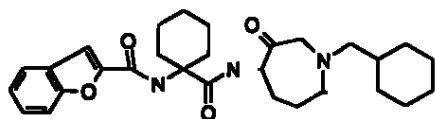
Preparación de ((4S,7R)-1-ciclohexilmetil-7-metil-3-oxoazepan-4-il)amida de ácido 1-(3-ciclohexilpropanoilamino)ciclohexanocarboxílico



- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43 (a-d), excepto que se reemplaza "Boc-L-ciclohexilalanina" por "ácido N-Boc-amino-ciclohexano-carboxílico" y "propionaldehído" por "ciclohexanocarbaldehído" y "ácido furan-2 carboxílico" por "ácido ciclohexil-3-propiónico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 7,40 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,10-5,20 (m, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 0,80-2,40 (m, 45H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 502,4$

Ejemplo 47

Preparación de [1-((4S,7R)-1-ciclohexilmetil-7-metil-3-oxoazepan-4-ilcarbamoyl)ciclohexil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

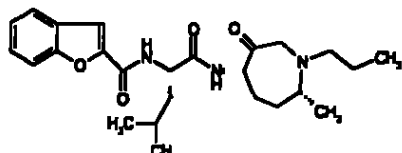


- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43 (a-d), excepto que se reemplaza "Boc-L-ciclohexilalanina" por "ácido N-Boc-amino-ciclohexano-carboxílico" y "propionaldehído" por "ciclohexanocarbaldehído" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido benzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 7,60 (d 1H) 7,30-7,50 (m, 3H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,00-5,10 (m 1H), 3,35 (d 1H), 2,90-3,05 (m, 3H), 1,05-2,40 (m, 26 H), 0,80 (d, 3H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 508,4$

8/1

Ejemplo 48

Preparación de [(S)-3-metil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoyl)-butil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

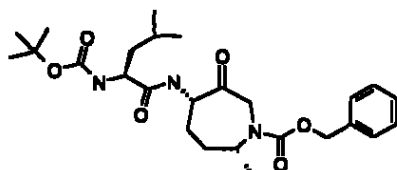


- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43 (a-d) excepto que se reemplaza "Boc-L-ciclohexilalanina" por "N Boc-1-leucina" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido benzofuran-2-carboxílico" se obtuvo el compuesto del título. Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 442,05$ ($M + H$)

10

Ejemplo 49

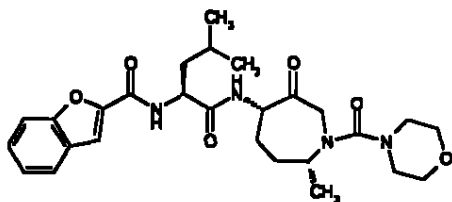
Preparación de éster bencilico de ácido (2R,5S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-oxoazepan-1-carboxílico



- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (m), excepto que se reemplaza "[(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]butil]amida de ácido quinolin-6-carboxílico" por "éster bencilico de ácido (2R,5S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-hidroxi-azepan-1-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título. 1H NMR 7.40-7.35 (m, 5H), 5.26 (m, 1H), 5.13 (dd, 1H), 4.91-4.78 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.10 (m, 1H),
20 1.70-1.52 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.12 (d, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 512.2$

Ejemplo 50

Preparación de ((S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-1-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-3-oxoazepan-4-ilcarbamoyl]butil)amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

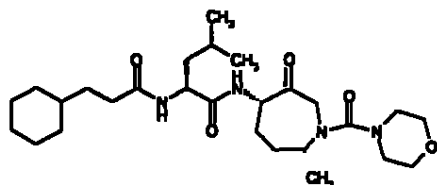


- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonilo" por "cloruro de morfolin-4-carbonilo" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido benzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 7,62 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,66-1,85 (m, 3H), 1,26 (m, 3H), 1,17 (m, 3H) 0,94 (m, 6H) Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 513,21$
- 10

Ejemplo 51

Preparación de [(4S,7R)-7-metil-1-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-3-oxazepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(3-ciclohexilpropanoilamino)-4-metilpentanoico

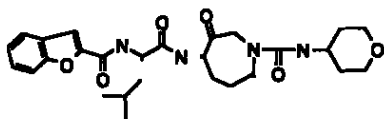
- 15



- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonilo" por "cloruro de morfolin-4-carbonilo" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido ciclohexil-3-propiónico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 6,94 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,40 (m, 1H) 3,61 (m, 4H), 3,19 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,02-2,28 (m, 4H), 1,77 (m, 1H) 1,50-1,69 (m, 6H) 1,32-1,46 (m, 4H), 1,25 (d, 2H), 1,01-1,19 (m, 4H) 0,87 (m, 6H), Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 507,27$
- 20

Ejemplo 52

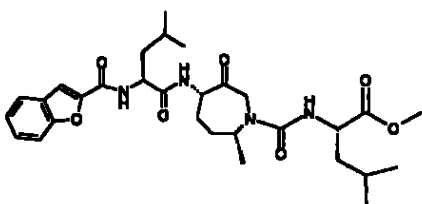
Preparación de (tetrahidropirán-4-il)amida de ácido (2R,5S)-5-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanol)amino]-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-oxazepan-1-carboxílico



- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "cloruro de piridil-2-sulfonilo" por "cloruro de tetrahidropirán-4-amino-carbonilo" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido benzofuran-2 carboxílico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR 7,65 (d, 1H), 7,40-7,50 (m 3H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,80-4,90 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,85-4,00 (m, 4H),
10 3,40-3,50 (m, 5H), 2,30-2,40 (m, 1H) 1,90-2,05 (m, 3H), 1,40-1,75 (m, 5H), 1,20 (d, 3H), 1,00 (d, 6H) Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 527,4

Ejemplo 53

- Preparación de éster metílico de ácido (S)-2-([1-((2R,5S)-5-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanol)amino]-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-oxazepan-1-il)metanol]amino)-4-metilpentanoico**



- a Éster metílico de ácido (S)-2-([1-((2R,5S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-hidroxiazepan-1-il)-metanol]amino)-4-metilpentanoico
20 Se disolvió éster terc-butílico de ácido [(S)-3-metil-1-((4S,7R)-7-metil-3-hidroxiazepan-4-ilcarbamoil)butil]carbámico (Ejemplo 12a-1, 500 mg, 1,4 mmol) en THF (7 ml), luego se añadió éster metílico de ácido (S)-(-)-2-isocianato-4-metilvalérico (180 mg, 1,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. La mezcla de reacción
25 se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, 1% a 2% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (91%, 506 mg) Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 529,4

b Éster metílico de ácido (S)-2-([1-((2R,5S)-5-((S)-2-amino-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-hidroxi-azepan-1-il)-metanoil]amino)-4-metilpentanoico

Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (8 ml) a una solución agitada de éster metílico de ácido (S)-2-([1-((2R,5S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-hidroxi-azepan-1-il)-metanoil]amino)-4-metilpentanoico (490 mg, 0,93 mmol) en MeOH (8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a T.A., luego se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (430 mg)

10

c Éster metílico de ácido (S)-2-([1-((2R,5S,6S)-5-((S)-2-([1-benzofuran-2-ilmetanoil]amino)-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-il)metanoil]amino)-4-metilpentanoico

Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (214 g, 1,12 mmol) a una solución de ácido benzofuran-2 carboxílico (166 g, 1,02 mmol), éster metílico de ácido (S)-2-([1-((2R,5S)-5-((S)-2-amino-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-hidroxi-azepan-1-il)-metanoil]amino)-4-metilpentanoico (430 mg, 0,93 mmol), diisopropiletilamina (240 mg, 0,32 ml, 1,86 mmol), hidroxibenzotriazol (151 mg, 1,12 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó a T.A. durante una noche. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con HCl acuoso 1 N frío, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatógrafió (gel de sílice, 2% a 3% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (478 mg, 84% para las dos etapas). Espectro de masas por electropulverización 572,4

25

d Éster metílico de ácido (S)-2-([1-((2R,5S,6S)-5-((S)-2-([1-benzofuran-2-ilmetanoil]amino)-4-metilpentanoilamino)-6-oxo-2-metilazepan-1-il)metanoil]amino)-4-metilpentanoico

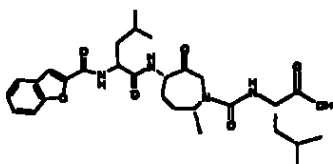
Se añadió peryodano de Dess-Martin (500 mg, 1,18 mmol) a una solución de éster metílico de ácido (S)-2-([1-((2R,5S,6S)-5-((S)-2-([1-benzofuran-2-ilmetanoil]amino)-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-il)metanoil]amino)-4-metilpentanoico (450 mg, 0,79 mmol) en CH₂Cl₂ (16 ml) y se agitó a T.A. durante 3 h. La solución se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso al 10%, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La purificación por

30

cromatografía en columna (gel de sílice, 1% a 2% de MeOH/CH₂Cl₂) dio el compuesto del título (405 mg, 90%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,03-4,95 (m, 2H), 4,84 (q, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,57 (q, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (d, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,82-1,41 (m, 8H), 1,25 (d, 3H), 1,02 (d, 12H), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 571,4

Ejemplo 54

Preparación de ácido (S)-2-[[1-((2R,5S)-5-[(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino]-2-metil-6-oxazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico



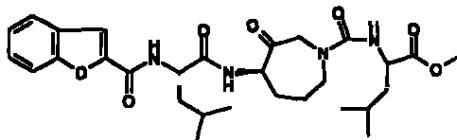
a Se disolvió éster metílico de ácido (S)-2-[[1-((2R,5S,6S)-5-[(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino]-6-oxo-2-metilazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico (58 mg, 0,1 mmol) en MeOH (1,0 ml) y H₂O (0,5 ml), luego se añadió carbonato de potasio (28 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a T A durante 20 h. La mezcla de reacción se aciduló con HCl acuoso 1 N frío, se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, la concentración por evaporación rotatoria y la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice 2% de MeOH/CH₂Cl₂ a 5% de MeOH/CH₂Cl₂), se obtuvo el compuesto del título (28 mg, 50%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 6,60 (br s, 1H), 4,67-4,48 (m, 3H), 4,24 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,62-3,49 (m, 2H), 2,01-1,09 (m, 10H), 1,09 (d, 3H), 0,93-0,81 (m, 12H), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 557,4

25

Ejemplo 55

Preparación de éster metílico de ácido (S)-2-[[1-(4-[(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino]-3-oxazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico

5



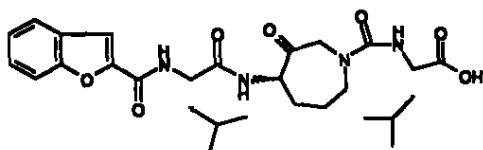
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 53 (a-d), excepto que se reemplaza "éster benzílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan 1-carboxílico" por "éster benzílico

de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico (Marquis, R *J Med Chem.*, 2001)", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7,69 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (d, 1H) 5,06-4,97 (m, 2H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (d, 1H), 2,93 (t, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,81-1,24 (m, 7H), 1,01 (d, 12H), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 557,4

15

Ejemplo 56

Preparación de ácido (S)-2-[[1-(4-[(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino]-3-oxazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico



20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54 (a), excepto que se reemplaza "éster metílico de ácido (S)-2-[[1-(4-[(2R,5S,6S)-5-[(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino]-6-oxo-2-metilazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico" por

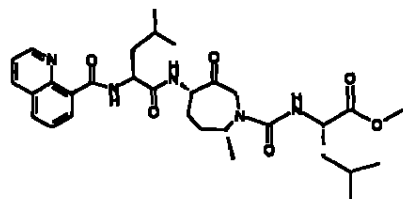
"éster metílico de ácido (S)-2-[[1-(4-[(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino]-3-oxazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7,69 (d, 1H), 7,58-7,37 (m, 3H), 7,32 (t, 1H) 7,06 (br s, 1H), 5,00 (br s, 1H) 4,79-4,63 (m, 2H), 4,58-4,46 (m, 1H), 4,35-4,22 (m,

25

1H), 3,61-3,22 (m, 2H), 2,21-0,69 (m, 24H), Espectro de masas por electropulverización
 $M+H^+ = 543,4$

Ejemplo 57

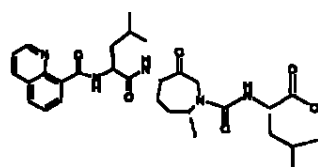
- 5 Preparación de éster metílico de ácido (S)-4-metil-2-[[1-((2R,5S)-2-metil-5-((S)-4-metil-2-[(1-quinolin-8-ilmetanoil)amino]pentanoilamino)-6-oxazepan-1-il)metanoil]amino]pentanoico



- 10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 53 (a-d), excepto que se reemplaza "ácido benzofuran-2-carboxílico" por "ácido quinolin-8-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,70 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,05-4,74 (m, 4H), 4,61-4,52 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,54 (d, 1H), 2,50-2,33 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,93-1,39 (m, 8H), 1,22 (d, 3H), 1,05-0,92 (m, 12H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 582,4$
- 15

Ejemplo 58

- Preparación de ácido (S)-4-metil-2-[[1-((2R,5S)-2-metil-5-((S)-4-metil-2-[(1-quinolin-8-ilmetanoil)amino]pentanoilamino)-6-oxazepan-1-il)metanoil]amino]pentanoico
- 20



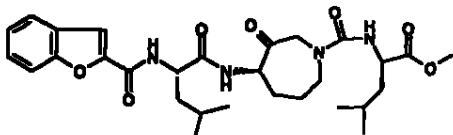
- 25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54 (a), excepto que se reemplaza "éster metílico de ácido (S)-2-[[1-((2R,5S,6S)-5-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-6-oxo-2-metilazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico" por "éster metílico de ácido (S)-4-metil-2-[[1-((2R,5S)-2-metil-5-((S)-4-metil-2-[(1-quinolin-

52

- 8-ilmetanoil)amino]pentanoilamino}-6-oxoazepan-1-il)metanoil]amino}pentanoico", se obtuvo el compuesto del título $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,78 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,53 (dd 1H), 7,29 (d, 1H), 4,94-4,12 (m, 5H), 3,96-3,48 (m, 2H), 2,48-0,78 (m 25H), Espectro de masas por electropulverización $\text{M}+\text{H}^+ = 568,2$

Ejemplo 59

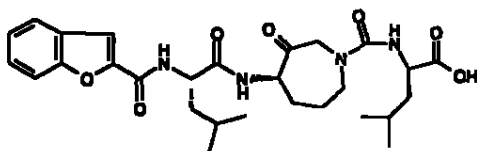
- Preparación de éster metílico de ácido (R)-2-[[1-(4-[(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino]-3-oxoazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico



- Seguendo el procedimiento del Ejemplo 53 (a d), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino 6-hidroxi-2 metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-azepan-1-carboxílico" y "éster metílico de ácido (S)-(-)-2-isocianato-4-metilvalérico" por "éster metílico de ácido (R)-(+)-2-isocianato-4-metilvalérico", se obtuvo el compuesto del título $^1\text{H NMR}$ de una mezcla 1:1 de diastereómeros (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d dos 1H), 7,57-7,41 (m, dos 3H), 7,37-7,30 (m, dos 1H), 7,16-7,08 (m, dos 1H), 7,00 y 6,93 (dos d, dos 1H), 5,11 4,89 (m, dos 2H), 4,78-4,49 (m, dos 3H), 3,97-3,88 (m, dos 1H) 3,81-3,75 (dos s, dos 3H), 3,62 y 3,60 (dos d, dos 1H), 2,97-2,85 (m, dos 1H), 2,33 2,02 (m, dos 2H), 1,88-1,24 (m, dos 8H), 1,01 y 0,99 (dos d, dos 12H), Espectro de masas por electropulverización $\text{M}+\text{H}^+ = 571,4$

Ejemplo 60

- Preparación de ácido (R)-2-[[1-(4-[(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino]-3-oxoazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico

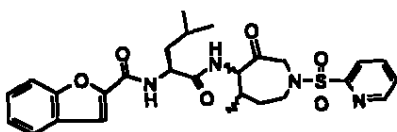


Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54 (a), excepto que se reemplaza "éster metílico de ácido (S)-2-{{[1-((2R,5S,6S)-5-{{(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino}-6-oxo-2-metilazepan-1-il)metanoil]amino}-4-metilpentanoico" por "éster metílico de ácido (R)-2-{{[1 (4-{{(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino}-3-oxoazepan-1-il)metanoil]amino}-4-metilpentanoico", se obtuvo el compuesto del título ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 1H), 7,56-7,27 (m, 4H), 7,15-7,05 (m, 2H), 5,55 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,53 (d, 1H), 2,83 (t, 1H), 2,41-2,26 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,83-1,38 (m, 8 H), 1,07-0,82 (m, 12H), Espectro de masas por electropulverización M+H⁺ = 543,4

10

Ejemplo 61

Preparación de {{(S)-3-metil-1-[5-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 4,5(R,S)benzofuran-2-carboxílico



15

a Éster etílico de ácido 3-metil 4-nitro butírico

A 2-crotonato de etilo (10 g, 87 mmol) disuelto en nitrometano (23 ml, 438 mmol) se añadió 1,1,3,3, tetrametilguanidina (2 g, 17 mmol). La solución se agitó a T.A. durante 24 h. Se añadió éter (500 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La solución se filtró, se concentró y el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 14 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,6 (2H), 4,2 (q, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,4 (2H), 1,3 (m, 3H), 1,01 (d, 3H), MS (ESI) 174,0 (M+H)⁺

25

b 3-Metil-4-nitro-butiraldehído

A una solución de éster etílico de ácido 3-metil-4-nitro-butírico del Ejemplo 61a (1,0 g, 5,71 mmol) en tolueno seco a -78 °C se añadió lentamente una solución fría de Dibal-H (4 ml, de una solución 1,5 M) de modo que la temperatura interna se mantuviera por debajo de -65 °C. La reacción se agitó durante un período adicional de 2 h. Luego la reacción se inactivó añadiendo lentamente MeOH frío (-78 °C) nuevamente manteniendo la

30

temperatura interna por debajo de -65°C . La emulsión blanca resultante se vertió lentamente en HCl 1 N enfriado con hielo con agitación a lo largo de 15 minutos y luego la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto bruto que luego se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el producto puro como un aceite amarillo pálido. 0,73 g. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,9 (s, 1H), 4,5 (dq, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,6 (dq, 1H), 1,1 (d, 3H).

c 2-[Bencil-(3-metil-4-nitro-butil)amino] etanol

10 A una solución de 3-metil-4-nitro-butiraldehído (0,73 g, 5,57 mmol) del Ejemplo 61b en cloruro de metileno (6,0 ml) se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (1,57 g, 7,4 mmol) y N-bencil-etanolamina (0,55 g, 3,67 mmol). La reacción se agitó durante 16 h al cabo de las cuales se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc , se lavó con NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se seco sobre sulfato de sodio, se concentró y utilizó directamente en la reacción siguiente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,4 (m, 6H), 4,2 (dq, 2H), 3,6 (m, 4H), 2,3-2,8 (m, 4H), 1,5 (dm, 4H), 1,01 (d, 3H), MS (ESI) 265,3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

d 3,4,5-(R,S)-1-Bencil-5-metil-4-nitro-azepan-3-ol

20 A una solución agitada de cloruro de oxalilo (2 M en CH_2Cl_2) (3,38 ml) en cloruro de metileno a -78°C se añadió lentamente DMSO (1,25 ml, 17,6 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió lentamente el alcohol (0,60 g, 2,25 mmol) disuelto en cloruro de metileno. Se continuó la reacción durante un periodo adicional de 1 h a -78°C . Se añadió trietilamina (4,7 ml, 33,8 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a T.A., se inactivó con agua y el producto se extrajo en cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Al producto bruto en THF se añadió trietilamina y la mezcla se agitó durante 16 h para dar el compuesto del título. El producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,4 (m, 5H), 4,2 (d, 1H), 3,8 (s, 1H), 1,4-3 (m, 4H), 1,1 (d, 3H), MS (ESI) 265,24 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

30 e 3,4,5-(R,S)-4-Amino-1-bencil-5-metilazepan-3-ol

A una solución 10 l de metanol (56 ml) y HCl 12 N (5,60 ml) se añadió lentamente polvo de Zn (0,43 g, 6,47 mmol). Se añadió el compuesto del Ejemplo 61d (171 mg, 0,65 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h transcurridas las cuales se concentró a

vacio para separar el metanol. El residuo se diluyo con acetato de etilo y agua se alcalinizo con KOH sólido. La mezcla se lavo con salmuera, se seco sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 120 mg del compuesto del título. MS (ESI) 235,2 (M + H)⁺

5 f Éster terc-butílico de ácido [(S)-1-(1-bencil-3-hidroxi-5-metilazepan-4-ilcarbamoyl)-3-metilbutyl]carbámico

A una solución del compuesto del Ejemplo 61e (1,12 g, 4,76 mmol) en cloruro de metileno se añadió Boc-leucina (1,3 g, 4,76 mmol), EDC (1 g, 4,76 mmol) y HOBT (0,13 g, 0,96 mmol). Esta mezcla se agito a temperatura ambiente durante 3 horas, transcurridas las
10 cuales se diluyó con acetato de etilo y se lavo con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se seco sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,1 (d, 2H), 7,3 (m, 3H), 1,5 (d, 9H), 1,1 (m, 3H), MS (ESI) 448,4 (M + H)⁺

15

g Éster terc-butílico de ácido [(S)-1-(3-hidroxi-5-metilazepan-4-ilcarbamoyl)-3-metilbutyl]carbámico

A una solución del compuesto del Ejemplo 61f en metanol EtOAc 1:3, se añadió Pd/Al 10%/C. Esta mezcla se sometió a sacudimiento durante 16 h en un aparato de
20 hidrogenación Parr a 3,15 kg/cm² de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para dar el compuesto del título. MS (ESI) 358,4 (M + H)⁺

25 h Éster terc-butílico de ácido [(S)-1-[3-hidroxi-5-metil-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]-3-metilbutyl]carbámico

A una solución del Ejemplo 61g (6 g, 16,8 mmol) en cloruro de metileno se añadieron cloruro de 2-piridilsulfonyl (3 g, 16,9 mmol) y trietilamina (3 ml, 22,5 mmol). La reacción se mantuvo agitada a temperatura ambiente durante 16 h, transcurridas las
30 cuales se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 5,36 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,7 (d, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 1,7-4,4 (m, 19H), 1,4 (d, 9H), 1,01 (d, 6H). MS (ESI) 499,1 (M + H)⁺

i [3-Hidroxi-5-metil-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico

A una solución del compuesto del Ejemplo 61h (5,36 g, 11,57 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió HCl/dioxano 4 M (25 ml) y se agitó durante 2 h. El HCl en exceso se separó a vacío y el residuo se secó azeotrópicamente con tolueno (2 x) para proporcionar el compuesto como la sal de hidrocloreto, 5,37 g MS (ESI) 399,2 (M + H)⁺

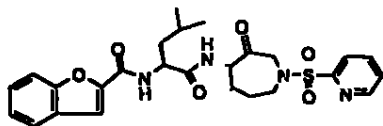
j {(S)-3-Metil-1-[5-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido 3,4,5 (R,S)benzofuran-2-carboxílico

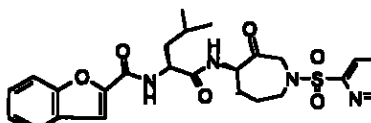
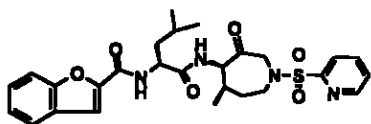
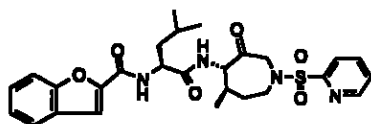
A una solución del compuesto del Ejemplo 61i (0,66 g, 1,26 mmol) en cloruro de metileno se añadieron ácido 2-benzofuran carboxílico (0,24 g, 1,51 mmol), EDC (0,29 g, 1,51 mmol), HOBT (0,04 g, 0,29 mmol), Et₃N (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, transcurridas las cuales se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 8,7 (d, 1H), 7,1-7,9 (m, 8H), 1,7-4,4 (m, 11H), 0,9-1,5 (m, 13H), MS (ESI) 565,08 (M + Na)⁺

k {(S)-3-Metil-1-[5-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]butil}amida de ácido 4,5 (R,S)benzofuran-2-carboxílico

A una solución del compuesto del Ejemplo 61j (0,15 g, 0,27 mmol) en cloruro de metileno se añadió reactivo de Dess-Martin (0,17 g, 0,41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con cloruro de metileno y luego se lavó con tiosulfato de sodio, bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se lavó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar (0,1 g) del compuesto del título como una mezcla de cuatro diastereómeros. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 8,7 (d, 1H), 7,1-7,9 (m, 8H), 1,7-4,4 (m, 10H), 0,9-1,5 (m, 13H), MS (ESI) 540,08 (M + H)

Esta mezcla se separó por HPLC para proporcionar los 4 diastereómeros individuales como polvos blancos.

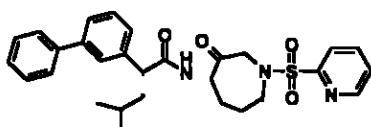




Ejemplo 62

Preparación de [(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido

4,5 (R,S) benzofuran-2-carboxílico



a Ester bencílico de ácido (2R,5R,6R)-5-azido-6 hidroxí-2-metilazepan-1-carboxílico

Se añadió azida sódica (1.8 g, 27.7 mmol) a una solución de éster bencílico de ácido (1R,4R,7S)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico (2.4 g, 9.2 mmol, Ejemplo 1e) y cloruro de amonio (1.48 g, 27.7 mmol) en MeOH (16 ml) y H₂O (1.6 ml), luego se mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). Luego la capa orgánica se extrajo con agua salmuera, se seco sobre MgSO₄, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatógrafió (gel de sílice, 25% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1.76 g, 63%), Cromatografía líquida/Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 305.2$

148

b Éster bencilico de ácido (2R,5R,6R)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1 carboxílico

Se añadió trifenilfosfina (2,13 g, 8,14 mmol) a una solución de éster bencilico de ácido (2R,5R,6R)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico (1,65 g, 5,43 mmol) en THF (200 ml) y H₂O (0,8 ml) y luego se calentó a 45 grados C durante una noche. Luego la
5 mezcla de reacción se diluyó con tolueno (100 ml x 2) y se destiló azeotrópicamente a vacío por evaporación rotatoria dos veces. El aceite resultante se disolvió en MeOH y HCl en Et₂O y la sal resultante se recogió después de la filtración y se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (1,7 g, rendimiento cuantitativo)

10 c Ester bencilico de ácido (2R,5R,6R)-5-terc-butoxicarbonilamino-6-hidroxi-2-metilazepan-1 carboxílico

Se añadió anhídrido Boc (0,9 g, 4,13 mmol) a una solución de éster bencilico de ácido (2R,5R,6R)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico (1,0 g, 3,18 mmol), trietilamina (0,38 g, 0,53 ml, 3,82 mmol) en THF (5 ml) y H₂O (5 ml) y se agitó a T A
15 durante 1 h. El THF y el exceso de trietilamina se separaron a vacío, luego la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), luego los extractos orgánicos combinados se extrajeron con H₂O (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de gel de sílice, se concentraron y luego se utilizaron en la reacción siguiente sin más purificación (1,0 g 83%) Espectro de masas por
20 electropulverización $M+H^+ = 379,2$

d Ester terc-butílico de ácido ((3R,4R,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)carbámico

Se disolvió éster bencilico de ácido (2R,5R,6R)-5-terc-butoxicarbonilamino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico (0,9 g, 2,4 mmol) en EtOAc (40 ml), luego se añadió
25 Pd al 10%/C (0,45 g) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujando argón durante 5 minutos. Luego, la reacción se agitó durante una noche bajo un balón relleno de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se destiló azeotrópicamente con tolueno (20 ml), y luego se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (0,58 g, rendimiento cuantitativo) Espectro de
30 masas por electropulverización $M+H^+ = 245,2$

e Ester terc-butílico de ácido [(3R,4R,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-il]carbámico

Se añadió cloruro de piridil-2-sulfonilo (0,55 g, 3,1 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido ((3R,4R,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)carbámico (0,58 g, 0,24 mmol), bicarbonato de sodio (0,84 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y H₂O (3 ml) y se agitó a T.A. durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, EtOAc/hexano 45/55) para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 65%). Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 386,27$

10 f (3R,4R,7R)-4-Amino-7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-3-ol

Se añadió HCl en dioxano (4,0 M, 10 ml) a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido [(3R,4R,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-il]carbámico (0,6 g, 1,55 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a T.A. y luego se diluyó con tolueno (20 ml), se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (0,5 g, rendimiento cuantitativo). Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 286,2$

g [(3R, 4R,7R)-7-Metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido 2-bifenil-3-il-4-metilpentanoico

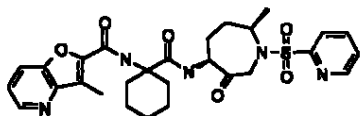
20 Una mezcla de ácido 2-bifenil-3-il-4-metilpentanoico (270 mg, 1,0 mmol, preparado como se describe en *J Am Chem Soc* 1997, 120, 9114) y (3R,4R,7R)-4-amino-7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-3-ol (320 mg, 1,0 mmol, Ejemplo 1k), EDCI (190 mg, 1,0 mmol), HOBT (135 mg, 1,0 mmol) y diisopropiletilamina (1,7 g, 0,23 ml, 1,3 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a T.A. durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice 40% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (330 mg, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55-8,60 (m, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,80-7,90 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,25-7,55 (m, 8H), 5,50-5,60 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 3,70-3,85 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 2H), 2,90-3,05 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,30-1,85 (m, 5H), 0,90-0,95 (d, 9H), ESMS 536,4 ($M+H^+$)

h [(4S,7R)-7-Metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (R)-2-bifenil-3-il-4-metilpentanoico

- Se añadió peryodano de Dess-Martin (400 mg, 0,93 mmol) a una solución de la [(3R,4R,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido 2-bifenil-3-il-4-metilpentanoico (330 mg, 0,62 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) y se agitó a T A durante 4 h. La solución se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso al 10%, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, luego se concentró a vacío, después se cromatógrafo (gel de sílice, 50% de EtOAc/hexano) para proporcionar una mezcla de diastereómeros (260 mg, 60%), que luego se disolvió en MeOH (12 ml) y trietilamina (0,44 g, 0,6 ml, 4,4 mmol), y luego se agitó a T A durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a vacío, luego se cromatógrafió para proporcionar una mezcla de [(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amidas de ácidos (R)- y (S)-2-bifenil-3-il-4-metilpentanoicos (200 mg, 77%). Los diastereómeros se separaron utilizando HPLC (columna preparativa R,R-Whelk-O, 40% de EtOH/hexano). Diastereómero 1 (tiempo de retención 13 min) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,25-7,55 (m, 8H), 6,52 (d, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,50 (t, 1H), 2,00-2,20 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,40-1,65 (m, 2H), 1,25-1,40 (m, 1H), 0,9-1,0 (m, 9H), ESMS 534,2 (M+H⁺), Diastereómero 2 (tiempo de retención 21 min) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,25-7,60 (m, 8H), 6,60 (d, 1H), 4,95-5,02 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,50 (t, 1H), 2,12-2,30 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,40-1,60 (m, 2H), 1,00 (d, 3H), 0,95 (d, 6H), ESMS 534,2 (M+H⁺).

Ejemplo 63

- Preparación de la {1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]ciclohexil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]-piridil-2-carboxílico



- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a m), excepto que se reemplaza "Boc-L-leucina" por "ácido N-Boc-amino-ciclohexano-carboxílico" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido 3-metilfuro[3,2-b] piridil-2 carboxílico", se obtuvo el compuesto del título. ¹H NMR δ 7,2 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,80 (d, 1

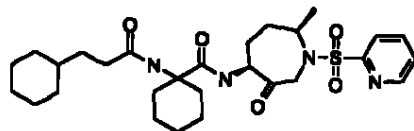
H), 5,11 (m, 1 H) 4,76 (d, 1 H), 4,43 (m, 1 H), 3,81 (d, 1 H) 2,82 (s, 3 H), 2,32-1,35 (m, 14 H), 0,95 (d, 3 H),

Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 568,2$

5

Ejemplo 64

Preparación de la [(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-il]amida de ácido 1-(3-ciclohexilpropanoilamino)ciclohexanocarboxílico



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (a-m), excepto que se reemplaza "Boc-L-

10

leucina" por "ácido N-Boc-amino ciclohexano-carboxílico" y "ácido quinolin-6-carboxílico" por "ácido 3-ciclohexilpropanoico", se obtuvo el compuesto del título 1H NMR 8,71 (d, 1 H), 7,97 (m, 2 H), 7,72 (m, 3 H), 6,60 (s, 1 H), 5,04 (m, 1 H), 4,71 (d, 1 H), 4,42 (m, 1 H), 3,81 (d, 1 H), 2,27-0,73 (m, 31 H), Espectro de masas por electropulverización $M+H^+ = 544,4$

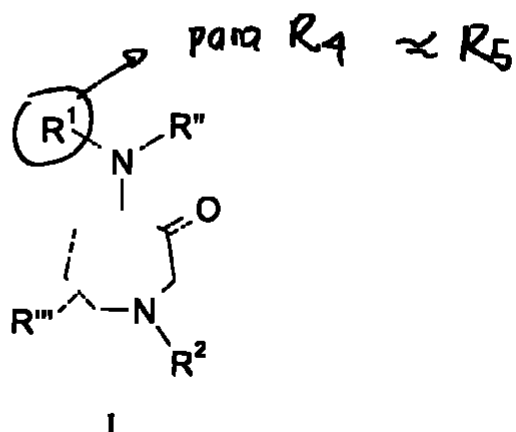
15

La memoria descriptiva y los Ejemplos anteriores describen integralmente como preparar y utilizar los compuestos de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a las realizaciones particulares descritas aquí en lo que antecede, sino que incluye todas sus modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes. Las diversas referencias a artículos, patentes y otras publicaciones que se citan aquí constituyen el estado de la técnica y se incorporan aquí como referencia como si se hubieran descrito integralmente.

20

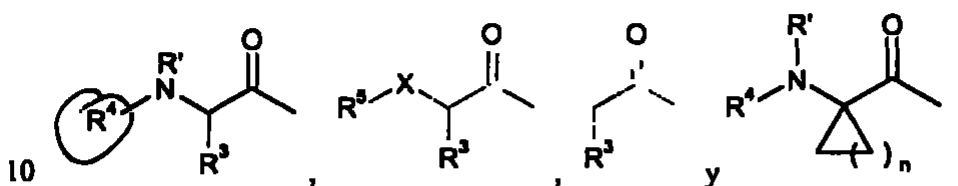
REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de Fórmula I

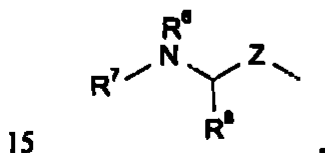
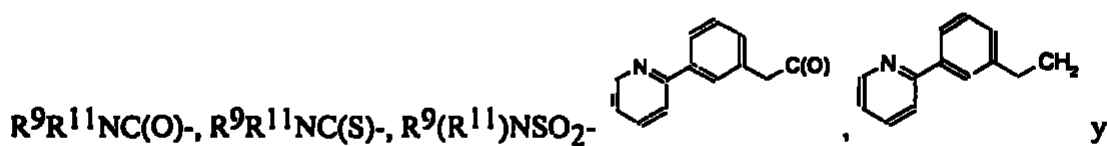


en el que

R^1 se selecciona del grupo formado por



R^2 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, R⁹C(O), R⁹C(S), R⁹SO₂-, R⁹OC(O)-,



R^3 se selecciona del grupo formado por H alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Ar-Ar-alquilo C₀₋₆, Ar-Het-alquilo C₀₋₆ Het Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-Het-alquilo C₀₋₆

20 R^3 y R¹ pueden estar conectados para formar un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina

R^4 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het-alquilo C_{0-6} , $R^5C(O)-$, $R^5C(S)-$, R^5SO_2- , $R^5OC(O)-$, $R^5R^{12}NC(O)-$, y $R^5R^{12}NC(S)-$,

R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , alcanilo C_{2-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^6 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^7 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het-alquilo C_{0-6} , $R^{10}C(O)-$, $R^{10}C(S)-$, $R^{10}SO_2-$, $R^{10}OC(O)-$, $R^{10}R^{13}NC(O)-$, y $R^{10}R^{13}NC(S)-$,

R^8 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , Het-alquilo C_{0-6} y Ar alquilo C_{0-6} ,

R^9 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het alquilo C_{0-6}

R^{10} se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^{11} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^{12} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^{13} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R' se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R'' se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} o Het-alquilo C_{0-6} ,

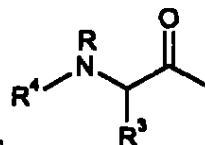
R''' es alquilo C_{1-6} ,

X se selecciona del grupo formado por CH_2 , S y O,

Z se selecciona del grupo formado por $C(O)$ y CH_2 ,

n es un numero entero de 1 a 5,

y sus sales farmaceuticamente aceptables, hidratos y solvatos



- 2 Un compuesto segun la reivindicación 1, en el que R^1 es
- 3 Un compuesto segun la reivindicación 1, en el que R^3 se selecciona del grupo
5 formado por alquilo C_{1-6} cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , y Ar-alquilo C_{0-6}
- 4 Un compuesto segun la reivindicación 3, en el que R^3 se selecciona del grupo
formado por
H, metilo, etilo, n-propilo prop-2-ilo n-butilo, isobutilo, but-2-ilo,
10 ciclopropilmetilo ciclohexilmetilo, 2-metanosulfinilmetilo, 1-hidroxietilo, toluilo, naftalen-
2-ilmetilo, benciloximetilo e hidroximetilo
- 5 Un compuesto segun la reivindicacion 4, en el que R^3 se selecciona del grupo
formado por toluilo, isobutilo y ciclohexilmetilo
15
- 6 Un compuesto segun la reivindicacion 5 en el que R^3 es isobutilo
- 7 Un compuesto segun la reivindicacion 1 en el que R^4 se selecciona del grupo
formado por $R^5OC(O)$ $R^5C(O)-$ o R^5SO_2-
20
- 8 Un compuesto segun la reivindicacion 7, en el que R^4 es $R^5C(O)-$
- 9 Un compuesto segun la reivindicación 8, en el que R^5 se selecciona del grupo
formado por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_2-6 , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , alcanilo C_{2-6} ,
25 Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6}
- 10 Un compuesto segun la reivindicacion 9, en el que R^5 se selecciona del grupo
formado por
metilo, metilo halogenado metilo sustituido con alcoxi C_{1-6} y ariloxi, metilo
30 sustituido con un heterociclo,
butilo, butilo sustituido con arilo

1487

- isopentilo
 ciclohexilo
 butenilo, butenilo sustituido con arilo
 pentanoilo,
 5 fenilo, fenilo sustituido con uno o más halógenos fenilo sustituido con uno o más
 grupos alcoxi C₁₋₆, fenilo sustituido con uno o más grupos sulfonilo,
 bencilo,
 naftilenilo,
 benzo[1,3]dioxolilo
 10 furanilo, furanilo sustituido con halógeno, furanilo sustituido con arilo,
 tetrahydrofuranilo,
 benzofuranilo, benzofuranilo sustituido con alcoxi C₁₋₆, benzofuranilo sustituido
 con halógeno, benzofuranilo sustituido con alquilo C₁₋₆,
 benzo[*b*]tiofenilo, benzo[*b*]tiofenilo sustituido con alcoxi C₁₋₆,
 15 quinolinilo,
 quinoxalinilo,
 1,8-naftiridinilo,
 indolilo indolilo sustituido con alquilo C₁₋₆,
 piridinilo piridinilo sustituido con alquilo C₁₋₆, 1-oxipiridinilo,
 20 furo[3,2-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo sustituido con alquilo C₁₋₆,
 tiofenilo, tiofenilo sustituido con alquilo C₁₋₆, tiofenilo sustituido con halógeno,
 tieno[3,2-*b*]tiofenilo,
 isoxazolilo, isoxazolilo sustituido con alquilo C₁₋₆, y
 oxazolilo
 25
 11 Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R⁵ se selecciona del grupo
 formado por
 4-pentanoilo,
 naftilen-2-ilo,
 30 benzo[1,3]dioxol-5-ilo,
 tetrahydrofuran-2-ilo
 furan-2-ilo,
 benzofuran-2-ilo,

1889

- benzo[*b*]tiofen 2-ilo,
 quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-6-ilo, y quinolin-8-ilo,
 quinoxalin-2-ilo,
 1,8-naftiridin-2-ilo
 5 indol-3-ilo, indol-5-ilo
 piridin-2-ilo, piridin-5-ilo,
 furo[3,2-*b*]piridin-2-ilo,
 tiofen-3-ilo,
 tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilo,
 10 isoxazol-4-ilo, y
 oxazol-4-ilo
- 12 Un compuesto segun la reivindicacion 9, en el que R⁵ se selecciona del grupo formado por
- 15 trifluorometilo fenoximetilo, 4-fluorofenoximetilo, 2-tiofenilmetilo,
 4-(4-metoxi)fenilbutilo,
 4,4-bis(4-metoxifenil)but-3-enilo,
 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-benciloxi-4-metoxifenilo, 4-metanosulfonilfenilo,
- 20 5-nitrofuran-2-ilo, 5-(4-nitrofenil)furan-2-ilo, 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-ilo,
 5-bromofuran-2-ilo, 5-(4-cloro-fenil)furan-2-ilo
 5-(éster *terc*-butilico de acido 2-piperazin-4-carboxilico-etoxi) benzofuran-2-ilo, 5-(2-morfolino-4-iletoxi)benzofuran-2-ilo, 5-(2-piperazin-1-iletoxi)benzofuran-2-ilo, 5-(2-ciclohexiletoxi)benzofuran-2-ilo, 7-metoxibenzofuran-2-ilo, 5-metoxibenzofuran-2-ilo, 5,6-
- 25 dimetoxibenzofuran-2-ilo, 5-fluorobenzofuran-2-ilo, 5,6-difluorobenzofuran-2-ilo, 3-metilbenzofuran-2-ilo,
 5,6-dimetoxi benzo[*b*]tiofen-2-ilo,
 N-metilindol-2-ilo,
 1-oxipiridin-2-ilo, 2-metilpiridin-5-ilo
- 30 3-metilfuro[3,2-*b*]piridin-2-ilo,
 5-metiltiofen-2-ilo, 4,5-dibromotiofen-2-ilo,
 5-*terc*-butil-3-metiltieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilo
 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo y

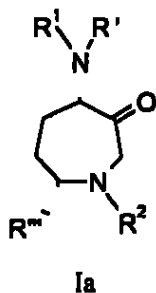
150
XBP

5-metil-2-feniloxazol-4-ilo, y 2 fenil-5-trifluorometiloxazol-4-ilo

- 13 Un compuesto segun la reivindicacion 9, en el que R⁵ se selecciona del grupo formado por 5-metoxibenzofuran-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, 3-metilbenzofuran-2-ilo, tieno[3,2-b]tiofen-2-ilo, benzofuran-2-ilo, furo[3,2-b]piridin-2-ilo, y 3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-ilo
- 14 Un compuesto segun la reivindicacion 1, en el que R' se selecciona del grupo formado por H y naftalen 2-ilmetilo
- 15 Un compuesto segun la reivindicacion 14 en el que R' es H
- 16 Un compuesto segun la reivindicacion 1 en el que R" es H
- 17 Un compuesto segun la reivindicacion 1 en el que R''' se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo
- 18 Un compuesto segun la reivindicacion 17, en el que R''' es metilo
- 19 Un compuesto segun la reivindicacion 1, en el que R" es H y R''' es metilo
- 20 Un compuesto segun la reivindicacion 1 en el que R''' se selecciona del grupo formado por 5-, 6- y 7-alquilo C₁₋₆
- 21 Un compuesto segun la reivindicacion 20, en el que 5-, 6- y 7-alquilo C₁₋₆ se selecciona del grupo formado por 5-, 6- o 7-metilo, etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, y hexilo
- 22 Un compuesto segun la reivindicacion 21 en el que 5-, 6- y 7-alquilo C₁₋₆ se selecciona del grupo formado por 5-, 6- y 7-metilo
- 23 Un compuesto segun la reivindicacion 20 en el que R''' se selecciona del grupo formado por 6- y 7-alquilo C₁₋₆

151

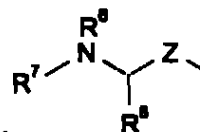
- 24 Un compuesto según la reivindicación 23, en el que 6- y 7-alquilo C₁₋₆ se selecciona del grupo formado por 6- o 7-metilo, -etilo, propilo, -butilo, -pentilo, y -hexilo
- 5 25 Un compuesto según la reivindicación 24, en el que 6- y 7-alquilo C₁₋₆ se selecciona del grupo formado por 6- y 7-metilo
- 26 Un compuesto según la reivindicación 23, en el que R^{'''} es 7-alquilo C₁₋₆
- 10 27 Un compuesto según la reivindicación 26, en el que 7-alquilo C₁₋₆ se selecciona del grupo formado por 7-metilo -etilo, -propilo -butilo, -pentilo, y -hexilo
- 28 Un compuesto según la reivindicación 27, en el que 7-alquilo C₁₋₆ es 7-metilo
- 15 29 Un compuesto según la reivindicación 26 de fórmula Ia



en la que R^{'''} es *cis*-7-alquilo C₁₋₆

20

- 30 Un compuesto según la reivindicación 29, en el que R^{'''} es *cis*-7-metilo
- 31 Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² se selecciona del grupo



formado por Ar-alquilo C₀₋₆ R⁹C(O)- R⁹SO₂, R⁹R¹¹NC(O)-, y

25

- 32 Un compuesto según la reivindicación 31 en el que R² se selecciona del grupo formado por Ar-alquilo C₀₋₆ R⁹C(O) y R⁹SO₂

152

- 33 Un compuesto segun la reivindicacion 32, en el que R^2 es R^9SO_2
- 34 Un compuesto segun la reivindicacion 31, en el que R^6 es H
- 5 35 Un compuesto segun la reivindicacion 31, en el que R^7 es $R^{10}OC(O)$
- 36 Un compuesto segun la reivindicacion 31, en el que R^8 es alquilo C_{1-6}
- 10 37 Un compuesto segun la reivindicacion 36 en el que R^8 es isobutilo
- 38 Un compuesto segun la reivindicación 33, en el que R^9 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het alquilo C_{0-6}
- 15 39 Un compuesto segun la reivindicacion 38, en el que R^9 se selecciona del grupo formado por
- metilo,
- etilo, y etilo sustituido con alquilo C_{1-6}
- butilo, butilo sustituido con alquilo C_{1-6}
- 20 *tert* butilo,
- isopentilo,
- fenilo, fenilo sustituido con halógeno alcoxí C_{1-6} -fenilo, cianofenilo,
- toluilo, toluilo sustituido con Het,
- benzoilo,
- 25 naftilenilo,
- benzo[1,3]dioxolilo,
- benzo[1,2,5]oxadiazolilo
- piridinilo, 1 oxipiridinilo, alquil C_{1-6} piridinilo,
- furo[3,2-b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo sustituido con C_{1-6} ,
- 30 tiofenilo,
- tiazolilo,
- 1H-imidazolilo, imidazolilo sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- 1H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo sustituido con alquilo C_{1-6} y

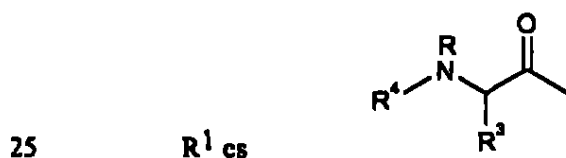
153

quinolinilo

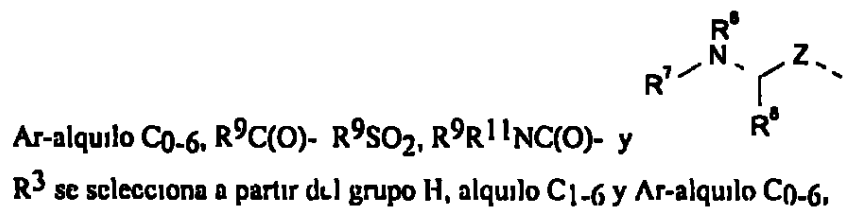
40 Un compuesto segun la reivindicación 39, en el que R^9 se selecciona del grupo formado por

- 5 2-ciclohexiletilo,
3-metilbutilo,
3,4-diclorofenilo 4-bromofenilo 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3 4-dimetoxifenilo, 2-cianofenilo,
2-benzofilo,
10 naftilen-2-ilo,
benzo[1,3]dioxol-5-ilo,
benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilo,
piridin-2-ilo, piridin-3-ilo , 1-oxipiridin-2-ilo, 1-oxipiridin-3-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo,
15 furo[3,2-b]piridin-2-ilo 3-metilfuro[3 2 b]piridin-2-ilo,
tiofen-2-ilo,
tiazol-2-ilo,
1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo,
20 1H-[1,2 4]triazol-3-ilo 5-metil-1H-[1 2 4]triazol-3-ilo y
quinolin-2-ilo

41 Un compuesto segun la reivindicacion 1 en el que



R^2 se selecciona del grupo formado por



154
7.644

- R^4 se selecciona del grupo formado por $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)-$ o R^5SO_2- ,
 R^5 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquil
 C_{3-6} -alquilo C_{0-6} alcanonilo C_{2-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,
 R^6 es H,
5 R^7 es $R^{10}OC(O)-$,
 R^8 es alquilo C_{1-6} ,
 R' es H, y
 R'' es H
- 10 42 Un compuesto según la reivindicación 41, en el que
 R^2 se selecciona del grupo formado por Ar-alquilo C_{0-6} , $R^9C(O)-$ y R^9SO_2- ,
 R^3 se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, n-propilo, prop-2-ilo, n-
butilo, isobutilo, but-2-ilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-metanosulfiniletilo, 1-
hidroxietilo, toluilo, naftalen-2-ilmetilo, benciloximetilo, e hidroximetilo,
15 R^4 es $R^5C(O)-$
 R^5 se selecciona del grupo formado por
metilo, metilo halogenado metilo sustituido con alcoxi C_{1-6} , metilo sustituido con
un heterociclo
butilo, butilo sustituido con arilo
20 isopentilo,
pentanoilo,
ciclohexilo
butenilo butenilo sustituido con arilo
fenilo, fenilo sustituido con uno o más halógenos, fenilo sustituido con uno o mas
25 grupos alcoxi C_1-6 o arilo, fenilo sustituido con uno o mas grupos sulfonilo,
bencilo
naftileno,
benzo[1,3]dioxolilo,
furanilo furanilo sustituido con halógeno, furanilo sustituido con arilo,
30 tetrahidrofuran-2-ilo
benzofuranilo, benzofuranilo sustituido con alcoxi C_1-6 , benzofuranilo sustituido
con halógeno benzofuranilo sustituido con alquilo C_1-6 ,
benzo[b]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo sustituido con alcoxi C_1-6 ,

155

quinolinilo,
 quinoxalinilo,
 1,8 naftiridinilo,
 indolilo, indolilo sustituido con alquilo C₁₋₆,
 5 piridinilo, piridinilo sustituido con alquilo C₁₋₆, 1 oxipiridinilo,
 furo[3,2-b]piridinilo, furo[3,2-b]piridin-2-ilo sustituido con alquilo C₁₋₆,
 tiofenilo, tiofenilo sustituido con alquilo C₁₋₆, tiofenilo sustituido con halógeno,
 tieno[3,2-b]tiofenilo, alquil C₁₋₆-tieno[3,2-b]tiofenilo,
 isoxazolilo, isoxazolilo sustituido con alquilo C₁₋₆, y
 10 oxazolilo, y

R⁹ se selecciona del grupo formado por
 metilo,
 etilo, etilo sustituido con alquilo C₁₋₆,
 15 butilo, butilo sustituido con alquilo C₁₋₆
tert-butilo,
 isopentilo,
 fenilo, fenilo sustituido con halogeno, alcoxi C₁₋₆-fenilo, cianofenilo,
 toluilo, toluilo sustituido con Het,
 20 benzolilo,
 naftilenilo,
 benzo[1,3]dioxolilo,
 benzo[1,2,5]oxadiazolilo
 piridinilo, 1-oxipiridinilo, alquil C₁₋₆-piridinilo
 25 tiofenilo
 tiazolilo,
 1H-imidazolilo, imidazolilo sustituido con alquilo C₁₋₆
 1H-[1,2,4]triazolilo, 1H [1,2,4]triazolilo sustituido con alquilo C₁₋₆, y
 quinolinilo

30

43 Un compuesto segun la reivindicacion 41, en el que R⁵ se selecciona del grupo formado por

4-pentanolilo,

- naftilen 2-ilo,
benzo[1,3]dioxol 5-ilo,
furan-2-ilo
benzofuran-2-ilo,
5 benzo[*b*]tiofen-2-ilo,
quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-6-ilo, y quinolin-8-ilo,
quinoxalin-2-ilo
1,8-naftiridin-2-ilo,
indol-3-ilo, indol-5-ilo,
10 piridin-2-ilo, piridin-5-ilo,
furo[3,2-*b*]piridin-2-ilo,
tiofen-3-ilo,
tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilo,
isoxazol-4-ilo, y
15 oxazol-4-ilo
- 44 Un compuesto según la reivindicación 41, en el que R⁵ se selecciona del grupo
formado por
trifluorometilo, fenoximetilo, 4-fluorofenoximetilo, 2-tiofenilmetilo,
20 4-(4-metoxi)fenilbutilo,
4,4-bis(4-metoxifenil)but-3-enilo,
3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-benciloxi-4-metoxifenilo, 4-
metanosulfonilfenilo,
5-nitrofuran-2-ilo, 5-(4-nitrofenil)furan-2-ilo, 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-ilo,
25 5-bromofuran-2-ilo, 5-(4-cloro-fenil)furan-2-ilo
5-(éster *terc* butilico de ácido 2-piperazín-4-carboxílico-etoxi) benzofuran-2-ilo, 5-
(2-morfolino-4-iletoxi)benzofuran-2-ilo, 5-(2-piperazín-1-iletoxi)benzofuran-2-ilo, 5-(2-
ciclohexiletoxi)benzofuran-2-ilo, 7-metoxibenzofuran-2-ilo, 5-metoxibenzofuran-2-ilo, 5,6-
dimetoxibenzofuran-2-ilo, 5-fluorobenzofuran-2-ilo, 5,6-difluorobenzofuran-2-ilo, 3-
30 metilbenzofuran-2-ilo
5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-ilo
N-metilindol-2-ilo,
1-oxipiridin-2-ilo, 2-metilpiridin-5-ilo

157

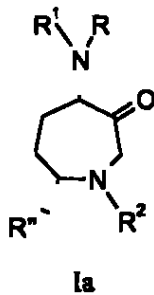
- 3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-ilo,
 5-metiltiofen-2-ilo, 4,5-dibromotiofen-2-ilo,
 5-*tert*-butil-3-metiltieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilo
 3,5-dimetil isoxazol 4-ilo,
 5-metil-2-feniloxazol-4-ilo, y 2-fenil-5-trifluorometiloxazol-4-ilo
- 45 Un compuesto segun la reivindicacion 41 en el que R⁹ se selecciona del grupo formado por
- 2-ciclohexiletilo,
 3-metilbutilo,
 3,4-diclorofenilo, 4-bromofenilo, 2-fluorofenilo 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo 4-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo 3,4-dimetoxifenilo, 2-cianofenilo,
 2-benzoilo,
 naftilen-2-ilo,
 benzo[1,3]dioxol 5-ilo
 benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilo,
 piridin-2-ilo, piridin-3-ilo 1-oxipiridin-2-ilo, 1-oxipiridin-3-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo,
 tiofen-2-ilo,
 triazol-2-ilo,
 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo 1-metil 1H-imidazol-2-ilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo,
 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, y
 quinolin-2-ilo
- 46 Un compuesto segun la reivindicación 41, en el que
- R² es R⁹SO₂,
 R³ es alquilo C₁₋₆,
 R⁴ es R⁵C(O),
 R⁵ es Het-alquilo C₀₋₆
 R⁹ es Het-alquilo C₀₋₆, y
 R^{'''} es 7-alquilo C₁₋₆

158

47 Un compuesto según la reivindicación 46, en el que
 R^3 es isobutilo,
 R^5 se selecciona del grupo formado por 5-metoxibenzofuran-2-ilo, benzo[*b*]tiofen-2-ilo, 3-metilbenzofuran-2-ilo, tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilo, benzofuran-2-ilo, furo[3,2-

5 *b*]piridin-2-ilo, y 3-metilfuro[3,2-*b*]piridin-2-ilo,
 R^9 se selecciona del grupo formado por piridin-2-ilo y 1-oxipiridin-2-ilo, y
 R''' es 7 alquilo C_{1-6}

10 48 Un compuesto según la reivindicación 47 de fórmula Ia



Diferencia entre la
cláusula 48 y 29

en el que R''' es *cis*-7-alquilo C_{1-6}

15 49 Un compuesto según la reivindicación 48, en el que R''' es *cis*-7-metilo = 30

50 Un compuesto según la reivindicación 49, en el que R^5 es benzofuran-2-ilo

20 51 Un compuesto según la reivindicación 50, en el que R^9 es piridin-2-ilo

52 Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo formado por

{{(S)-3-metil-1-[(4*S*,6*S*)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico,

25 {{(S)-3-metil-1-[(4*R*,6*R*)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico,

187
159

{{(S)-1-[(4S,6S)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico,

5 {{(S)-1-[(4R,6R)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico,

{{(S)-1-[(4S,6S)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico,

10 {{(S)-1-[(4R,6R)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico,

{{(S)-1-[(4S,6S)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico,

15 {{(S)-1-[(4R,6R)-6-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico,

20 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

{{(S)-3-metil-1-[(4R,7S)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

25 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7S)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

{{(S)-3-metil-1-[(4R,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

30 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido furo[3,2-b]piridil-2-carboxílico

{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 2,2,4-trideuterofuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico,

5 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico,

{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 2,2,4-trideutero-3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico,

10 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinolin-6-carboxílico,

{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinolin-3-carboxílico,

15 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico,

20 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico,

{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico,

25 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico,

{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico

30 K_i = 0.05 nM,

{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico

{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

- 5 {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinolin-2-carboxílico,

{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5,6-difluorobenzofuran-2-carboxílico,

10

{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-fluoro-3-metilbenzofuran-2-carboxílico,

- 15 {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-fluorobenzofuran-2-carboxílico,

{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico,

- 20 {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido ciclohexanocarboxílico,

[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(2-ciclohexiletanóilamino)-4-metilpentanoico,

25

[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(3-ciclohexilpropanóilamino)-4-metilpentanoico,

- 30 [(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(4-ciclohexilbutanóilamino)-4-metilpentanoico

[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(5-ciclohexilpentanóilamino)-4-metilpentanoico

162

{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

5 {{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-fluorobenzofuran-2-carboxílico,

{{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico,

10

{1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]ciclohexil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

{{(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-

15 ilcarbamoil]butil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico,

{{(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido furan-2-carboxílico,

20 {{(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico,

{{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

25

{{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico,

{{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-

30 ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico,

{{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico,

[(S)-1-((4S,7R)-1-metanosulfonil-7-metil 3-oxoazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]amida de ácido (2R,4aR,8aR)-octahidrobenzo[1,4]dioxin-2-carboxílico,

- 5 [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico,

[(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido tiofen-3-carboxílico,

10

[(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

- 15 ((4S,7R)-1-ciclohexilmetil-7-metil-3-oxoazepan-4-il)amida de ácido 1-(3-ciclohexilpropanoílamino)ciclohexanocarboxílico,

[1-((4S,7R)-1-ciclohexilmetil-7-metil-3-oxoazepan-4-ilcarbamoil)ciclohexil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

- 20 [(S)-3-metil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)butil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

éster bencílico de ácido (2R,5S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonil imino-4-metilpentanoílamino)-2-metil-6-oxoazepan-1-carboxílico,

25

{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-1-(1-morfolin-4-ilmetanoil) 3-oxoazepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

- 30 [(4S,7R)-7-metil-1-(1-morfolin-4-ilmetanoil) 3-oxoazepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(3-ciclohexilpropanoílamino)-4-metilpentanoico,

(tetrahidropíran-4-il)amida de ácido (2R,5S)-5-[(S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoílamino] 2-metil-6-oxoazepan-1-carboxílico,

éster metílico de ácido (S)-2-[[1-((2R,5S)-5-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-oxoazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico,

- 5 ácido (S)-2-[[1-((2R,5S)-5-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-oxoazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico

éster metílico de ácido (S)-2-[[1-4-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-3-oxoazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico,

10

ácido (S)-2-[[1-4-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-3-oxoazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico,

éster metílico de ácido (S)-4-metil-2-[[1-((2R,5S)-2-metil-5-((S)-4-metil-2-[(1-quinolin-8-ilmetanoil)amino]pentanoilamino)-6-oxoazepan-1-il)metanoil]amino]pentanoico,

15

ácido (S)-4-metil-2-[[1-((2R,5S)-2-metil-5-((S)-4-metil-2-[(1-quinolin-8-ilmetanoil)amino]pentanoilamino)-6-oxoazepan-1-il)metanoil]amino]pentanoico,

éster metílico de ácido (R)-2-[[1-4-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-3-oxoazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico,

20

ácido (R)-2-[[1-4-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-3-oxoazepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico,

25

[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (R)-2-bifenil-3-il-4-metilpentanoico,

{1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]ciclohexil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]-piridil-2-carboxílico, y

30

[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido 1-(3-ciclohexilpropanoilamino)ciclohexanocarboxílico

27
165

53 Un compuesto segun la reivindicación 52, que es {(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan 4-ilcarbamoyl]butyl}amida de acido benzofuran-2-carboxilico,

5

54 Una composicion farmacéutica que comprende un compuesto segun las reivindicaciones 1 a 53 y un vehiculo diluyente o excipiente farmaceuticamente aceptable

55 Un metodo para inhibir una proteasa, que comprende administrar una cantidad
10 eficaz de un compuesto segun las reivindicaciones 1 a 53 a un paciente que lo necesita

56 Un metodo segun la reivindicacion 55, en el que dicha proteasa se selecciona del grupo formado por una cisteina-proteasa y una serina-proteasa

15 57 Un método según la reivindicación 56 en el que dicha proteasa es una cisteina-proteasa

58 Un método según la reivindicación 57, en el que dicha cisteina-proteasa es cathepsina K

20

59 Un método según la reivindicación 57, en el que la cisteina-proteasa es falcipaina

60 Un método para tratar una enfermedad caracterizada por pérdida de masa ósea, que comprende inhibir dicha pérdida de masa ósea administrando una cantidad eficaz de un
25 compuesto segun las reivindicaciones 1 a 53 a un paciente que lo necesita

61 Un método según la reivindicación 60, en el que dicha enfermedad es osteoporosis

62 Un método segun la reivindicación 60, en el que dicha enfermedad es periodontitis

30

63 Un metodo segun la reivindicacion 60 en el que dicha enfermedad es gingivitis

178

166

64 Un método para tratar una enfermedad caracterizada por excesiva degradación de cartilago o matriz, que comprende inhibir dicha excesiva degradación de cartilago o matriz administrando una cantidad eficaz de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 53 a un paciente que lo necesita

5

65 Un método según la reivindicación 64 en el que dicha enfermedad es osteoartritis

66 Un método según la reivindicación 64 en el que dicha enfermedad es artritis reumatoide

10

67 Un método para tratar una enfermedad caracterizada por infección con un parásito seleccionado del grupo formado por *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma Brucei*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania pifanoi*, *Leishmania major*, *Schistosoma mansoni*, *Onchocerca volvulus*, *Brugia pahangi*, *Entamoeba histolytica*,

15 *Giardia lamblia*, los helmintos *Haemonchus contortus* y *Fasciola hepatica*, los helmintos de los géneros *Spirometra*, *Trichinella*, *Necator* y *Ascaris*, y protozoos de los géneros *Cryptosporidium*, *Eimeria*, *Toxoplasma* y *Naegleria* que comprende inhibir la expresión de una cisteína-proteasa causante de dicha enfermedad administrando una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53 a un paciente que lo

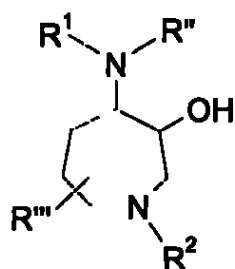
20 necesita

68 Un método según la reivindicación 67, en el que dicha enfermedad se selecciona de un grupo formado por malaria, tripanosomosis (tripanosomosis africana, enfermedad de Chagas) leishmaniosis, esquistosomosis, oncocercosis (ceguera de los ríos) y giardosis

25

69 Un método según la reivindicación 68, en el que dicha enfermedad es malaria

70 Un compuesto de fórmula II

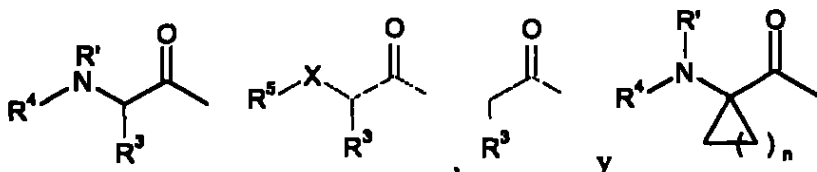


II

en el que

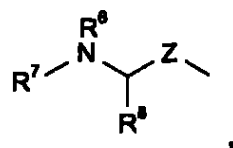
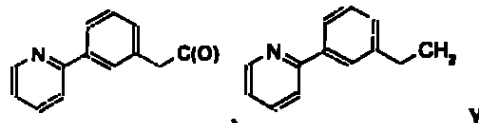
R^1 se selecciona del grupo formado por

5



R^2 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het-alquilo C_{0-6} , $R^9C(O)-$, $R^9C(S)-$, R^9SO_2- , $R^9OC(O)-$,

10 $R^9R^{11}NC(O)-$, $R^9R^{11}NC(S)-$, $R^9(R^{11})NSO_2-$



15 R^3 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} Het alquilo C_{0-6} , Ar alquilo C_{0-6} , Ar-Ar-alquilo C_{0-6} , Ar-Het-alquilo C_{0-6} , Het-Ar-alquilo C_{0-6} y Het-Het-alquilo C_{0-6} ,

R^3 y R^1 pueden estar unidos para formar un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina,

20 R^4 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het alquilo C_{0-6} , $R^5C(O)-$, $R^5C(S)-$, R^5SO_2- , $R^5OC(O)-$, $R^5R^{12}NC(O)-$ y $R^5R^{12}NC(S)-$,

R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , alcanilo C_{2-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

163

R^6 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} o Het-alquilo C_{0-6} ,

R^7 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het-alquilo C_{0-6} , $R^{10}C(O)-$, $R^{10}C(S)-$, $R^{10}SO_2-$, $R^{10}OC(O)-$,
 5 $R^{10}R^{13}NC(O)-$ y $R^{10}R^{13}NC(S)-$,

R^8 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , Het-alquilo C_{0-6} y Ar-alquilo C_{0-6} ,

R^9 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

10 R^{10} se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het alquilo C_{0-6} ,

R^{11} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

15 R^{12} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R^{13} se selecciona del grupo formado por H alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

R' se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ,

20 R' se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} o Het-alquilo C_{0-6} ,

R''' es alquilo C_{1-6} ,

X se selecciona del grupo formado por CH_2 , S, y O,

Z se selecciona del grupo formado por $C(O)$ y CH_2 ,

25 n es un numero entero de 1 a 5,

y sus sales, hidratos y solvatos farmaceuticamente aceptables

71 Un compuesto según la reivindicación 70, en el que R''' se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo

30

72 Un compuesto segun la reivindicacion 71 en el que R''' es metilo

169

73 Un compuesto según la reivindicación 70 en el que R''' se selecciona del grupo formado por 5-, 6- y 7-alkilo C_{1-6}

74 Un compuesto según la reivindicación 73, en el que 5-, 6- y 7-alkilo C_{1-6} se seleccionan del grupo formado por 5-, 6- o 7-metilo, -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, y -hexilo

75 Un compuesto según la reivindicación 74, en el que 5-, 6- y 7-alkilo C_{1-6} se seleccionan del grupo formado por 5-, 6 y 7-metilo

76 Un compuesto según la reivindicación 73, en el que R''' se selecciona del grupo formado por 6- y 7-alkilo C_{1-6}

77 Un compuesto según la reivindicación 76, en el que 6- y 7-alkilo C_{1-6} se selecciona del grupo formado por 6- o 7-metilo, -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, y -hexilo

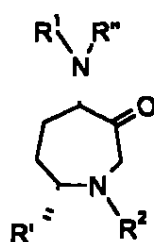
78 Un compuesto según la reivindicación 77 en el que 6- y 7-alkilo C_{1-6} se selecciona del grupo formado por 6 y 7-metilo

79 Un compuesto según la reivindicación 76, en el que R''' es 7-alkilo C_{1-6}

80 Un compuesto según la reivindicación 79, en el que 7-alkilo C_{1-6} se selecciona del grupo formado por 7-metilo, -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, y -hexilo

81 Un compuesto según la reivindicación 80 en el que 7-alkilo C_{1-6} es 7-metilo

82 Un compuesto según la reivindicación 79 de fórmula Ia



→

Ia

en el que R''' es *cis*-7-alkilo C₁₋₆

- 83 Un compuesto según la reivindicación 82, en el que *cis*-7-alkilo C₁₋₆ es *cis*-7-
5 metilo
- 84 Un compuesto según la reivindicación 70, seleccionado del grupo formado por
- 10 3-metil-1-(piridil-2-sulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-111-azepina,
5-metil-3-(piridil-2-sulfonil)-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano,
4-azido-5-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-3-ol
- 15 4-amino-6-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-3-ol,
éster *tert* butílico de ácido ((S)-1-[3-hidroxi-6-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-
ilcarbamoil]-3-metilbutil)carbámico
- 20 ((S)-1-[3 hidroxi-6-metil-1-(piridil-2 sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil)amida de
ácido 5-metoxibenzofuran-2 carboxílico,
éster bencílico de ácido alil (1-metilpent-4-enil)carbámico,
- 25 éster bencílico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepin-1-carboxílico,
éster bencílico de ácido 4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octan-3-carboxílico,
éster bencílico de ácido 5-azido-6 hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,
- 30 éster bencílico de ácido 5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

5 éster bencílico de ácido (2S,5R,6R)-5-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

éster *terc*-butilico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico,

10 éster *terc*-butilico de ácido [(S)-1-((3R,4R,7S)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico,

éster *terc*-butilico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-1-bencenosulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico,

15 éster *terc*-butilico de ácido [(S)-1-((3R,4R,7S)-1-bencenosulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico,

20 ((3S,4S,7R)-1-(2-piridin)sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico,

((3R,4R,7S)-1-(2-piridin)sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico,

25 {(S)-1-[(3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

{(S)-1-[(3R,4R,7S)-3-hidroxi-7-metil-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

30 éster bencílico de ácido ((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico,

éster bencílico de ácido alil-((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico,

- éster bencílico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepin-1-carboxílico,
- 5 éster bencílico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octan-3-carboxílico,
- éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,
- éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,
- 10 éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,
- éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico,
- 15 éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-2-piridin sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico
- ((3S,4S,7R)-1-(2-piridin)sulfonil-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico,
- 20 {(S)-3-metil-1-[(3R,4R,6R)-6-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico,
- 25 {(S)-1-[(3S,4S,6S)-6-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico,
- {(S)-1-[(3R,4R,6R)-6-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico,
- 30 {(S)-1-[(3S,4S,6S)-6-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico,

173

{(S)-1-[(3R,4R,6R)-6-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico,

5 {(S)-1-[(3S,4S,6S)-6-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico,

{(S)-1-[(3S,4R,6R)-6-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico,

10 {(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7S)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

15

{(S)-3-metil-1-[(3R,4R,7S)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

{(S)-3-metil-1-[(3R,4R,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

20

éster bencílico de ácido ((R)-2-iodo-1-metiletil)carbámico,

éster bencílico de ácido ((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico,

25

éster bencílico de ácido alil-((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico,

éster bencílico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepin-1-carboxílico,

30 éster bencílico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octan-3-carboxílico,

éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

194

éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico,

5

éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico,

10

éster terc-butílico de ácido [(S)-1-((3S,4S,7R)-2-piridin-sulfonyl-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico,

((3S,4S,7R)-1-(2-piridin)sulfonyl-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico,

15

{(S)-1-[(3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido furo[3,2-b]piridil-2-carboxílico,

{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido furo[3,2-b]piridil-2-carboxílico,

20

{(S)-1-[(3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico,

{(S)-3-metil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-

25

ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico,

{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinolin-6-carboxílico

30

{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinolin-3-carboxílico,



{{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico,

5 {{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico

{{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico,

10 {{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinoxalín-2-carboxílico,

{{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico,

15

{{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico,

20 {{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

{{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido quinolín-2-carboxílico,

25 {{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5,6-difluorobenzofuran-2-carboxílico,

{{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-fluoro-3-metilbenzofuran-2-carboxílico,

30

{{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-fluorobenzofuran-2-carboxílico,

188
176

- {{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-
ilcarbamoil]butil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridil-2-carboxílico,
- 5 {{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-
ilcarbamoil]butil}amida de ácido ciclohexanocarboxílico,
- [(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-
(2-ciclohexiletaniloilamino)-4-metilpentanoico,
- 10 [(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-
(3-ciclohexilpropanoiloilamino)-4-metilpentanoico,
- [(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-
(4-ciclohexilbutanoiloilamino)-4-metilpentanoico
- 15 [(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(1-oxipiridil-2-sulfonyl)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-
(5-ciclohexilpentanoiloilamino)-4-metilpentanoico
- {{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonyl)azepan-
4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,
- 20 {{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonyl)azepan-
4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido 5-fluorobenzofuran-2-carboxílico,
- 25 {{(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(5-trifluorometilpiridil-2-sulfonyl)azepan-
4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]-tiofen-2-carboxílico,
- {1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-
ilcarbamoil]ciclohexil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,
- 30 {{(S)-3,3-dimetil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-
ilcarbamoil]butil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico,

28
177

- {{(S)-3,3-dimetil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido furan-2-carboxílico**
- 5 {{(S)-3,3-dimetil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tiemo[3,2-b]tiofen-2-carboxílico,**
- {{(S)-2-ciclohexil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,**
- 10 {{(S)-2-ciclohexil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico,**
- {{(S)-2-ciclohexil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico,**
- 15 {{(S)-2-ciclohexil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]-piridil-2-carboxílico,**
- [[S]-1-((3S,4S,7R)-1-metanosulfonil-7-metil-3-hidroxi-azepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]amida de ácido (2R,4aR,8aR)-octahidrobenczo[1,4]dioxin-2-carboxílico,**
- 20 [[S]-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico,**
- 25 [[S]-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido tiofen-3-carboxílico,**
- [[S]-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,**
- 30 ((3S,4S,7R)-1-ciclohexilmetil-7-metil-3-hidroxi-azepan-4-il)amida de ácido 1-(3-ciclohexilpropanoilamino)ciclohexanocarboxílico**

[1-((3S,4S,7R)-1-ciclohexilmetil 7-metil-3-hidroxi-azepan-4-ilcarbamoi)ciclohexil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

5 [(S)-3-metil-1-((3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-propilazepan-4-ilcarbamoi)butil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

éster bencílico de ácido (2R,5S)-5-((S) 2 terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoil-amino)-2-metil-6-hidroxi-azepan-1 carboxílico,

10 {(S)-3-metil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-1-(1-morfolin 4-ilmetanoil)-3-hidroxi-azepan-4-ilcarbamoi]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico,

[(3S,4S,7R)-7-metil-1-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-3-hidroxi-azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-(3-ciclohexilpropanoilamino)-4-metilpentanoico,

15

(tetrahidropiran-4-il)amida de ácido (2R,5S,6S) 5-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino) 2-metil-6-hidroxi-azepan-1-carboxílico,

20 éster metílico de ácido (S)-2-[[1-((2R,5S,6S)-5-((S)-2 [(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-2-metil-6-hidroxi-azepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico,

éster metílico de ácido (S)-2-[[1-(4-((S)-2-[(1-benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino)-3-hidroxi-azepan-1-il)metanoil]amino]-4-metilpentanoico,

25

éster metílico de ácido (S)-4-metil-2-[[1-((2R,5S,6S)-2-metil-5-((S)-4-metil-2-[(1-quinolin-8-ilmetanoil)amino]pentanoilamino)-6-hidroxi-azepan-1-il)metanoil]amino]pentanoico,

30 éster metílico de ácido (R)-2-[[1-(4 ((S)-2-[(1 benzofuran-2-ilmetanoil)amino]-4-metilpentanoilamino) 3-hidroxi-azepan-1-il)metanoil]amino] 4-metilpentanoico,

[(3R,4R,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-il]amida de ácido 2-bifenil-3-il-4-metilpentanoico,

- 5 {1-[(4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]ciclohexil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]-piridil-2-carboxílico, y

[(4S,7R) 7-metil-3-hidroxi-1-(piridil-2-sulfonyl)azepan-4-il]amida de ácido 1 (3-ciclohexilpropanoilamino)ciclohexanocarboxílico

- 10 85 Un procedimiento para la síntesis de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende la etapa de oxidar un compuesto correspondiente de la reivindicación 70 con un oxidante para proporcionar el compuesto de fórmula (I) como una mezcla de diastereómeros

- 15 86 El procedimiento de la reivindicación 85 en el que el oxidante es el complejo dióxido de azufre-piridina

87 El procedimiento de la reivindicación 85, que comprende además la etapa de separar los diastereómeros por un medio de separación

20

88 El procedimiento de la reivindicación 87, en el que dicho medio de separación es cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)

- 25 89 El procedimiento de la reivindicación 85, que comprende además la etapa de deuterar dichos diastereómeros con un agente deuterrante

90 El procedimiento de la reivindicación 89, en el que dicho agente deuterrante es CD₃OD D₂O (10:1) en trietilamina

- 30 91 Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de una proteasa seleccionada del grupo formado por una cisteína-proteasa y una serina-proteasa

92 Un uso segun la reivindicacion 91 en el que dicha proteasa es una cisteína-proteasa

93 Un uso según la reivindicacion 92 en el que dicha cisteína-proteasa es cathepsina K

94 Un uso segun la reivindicacion 92, en el que la cisteína-proteasa es falcipaina

95 Uso de un compuesto segun una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, en la fabricacion de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por pérdida de masa ósea

96 Un uso segun la reivindicacion 95 en el que dicha enfermedad es osteoporosis

97 Un uso segun la reivindicación 95, en el que dicha enfermedad es periodontitis

98 Un uso segun la reivindicacion 95 en el que dicha enfermedad es gingivitis

99 Uso de un compuesto segun una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, en la fabricacion de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por excesiva degradacion de cartilago o matriz

100 Un uso segun la reivindicacion 99 en el que dicha enfermedad es osteoartritis

101 Un uso segun la reivindicacion 99 en el que dicha enfermedad es artritis reumatoide

102 Uso de un compuesto segun una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53 en la fabricacion de un medicamento para tratar una enfermedad causada por infección con un parasito seleccionado del grupo formado por *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma Brucei*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania pifanoi*, *Leishmania major*, *Schistosoma mansoni*, *Onchocerca volvulus*, *Brugia pahangi*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* los helmintos *Haemonchius contortus* y *Fasciola hepatica*, los helmintos

de los generos *Spirometra* *Trichinella*, *Necator* y *Ascaris* y protozoos de los géneros *Cryptosporidium*, *Eimeria* *Toxoplasma* y *Naegleria*

103 Un uso segun la reivindicacion 102 en el que dicha enfermedad se selecciona de un
5 grupo formado por malaria, tripanosomosis (tripanosomosis africana, enfermedad de Chagas), leishmaniosis, esquistosomosis oncocercosis (ceguera de los rios) y giardosis

104 Un uso segun la reivindicacion 103 en el que dicha enfermedad es malaria

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona alquil C₁₋₆-4-aminoazepan-3-onas inhibidoras
5 de proteasas y sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, que inhiben
proteasas, entre ellas la cathepsina K, composiciones farmacéuticas de dichos compuestos,
nuevos intermedios de dichos compuestos y métodos para tratar enfermedades de excesiva
pérdida de masa ósea o degradación de cartilago o matriz, entre ellas la osteoporosis,
enfermedades gingivales, entre ellas la gingivitis y la periodontitis, artritis, mas
10 específicamente osteoartritis y artritis reumatoide, la enfermedad de Paget, hipercalcemia
de tumores malignos, y enfermedad metabólica de los huesos, y enfermedades producidas
por parásitos, entre ellas la malaria, administrando uno o mas compuestos de la presente
invención a un paciente que lo necesita

Folios 193 y 194
-tarjetas

Ar

folo 195 → Extracto para
196 publicación

24-12-2002

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [1]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [1]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [1]
- Descripción de la invención [1]
- Dibujos de ser estos pertinentes [1]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [1]

COMPLETA [1]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ser
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-80 Pao 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



198
134

INFORME DE PROTOCOLO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Expediente 01-28467

Fecha 9 de mayo del 2001

Se certifica que

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania.
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSONE y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSONE

Facultad para desistir SI

Revisado _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 382 2695
E-mail Info@sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

2020
Bogotá, D C

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

REFERENCIA	Radicación No	01-28467
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	1493
	Folios	001

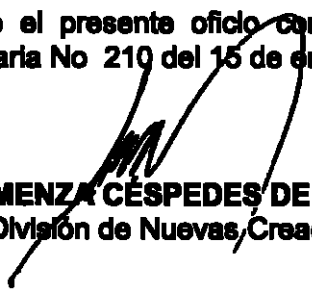
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art 28-k, Dec 486/2000)

- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en el petitorio no aparece la misma (Art. 27-b, D 486/00)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No 210 del 15 de enero del 2001


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

17 MAYO 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____

202027/202022

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 382 2695
E-mail Info@slc.gov.co
Bogotá, D C , Colombia