

26-



REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-107375

**TITULO: DERIVADOS TRICICLICOS DE INDOL Y SU USO EN EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED.

**CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/55; 31/554
A61P25/28.**

**DIRECCIÓN Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex
UB6 ONN, Inglaterra**

APODERADO CARLOS R. OLARTE

(SS)

BOGOTÁ, Octubre 21 de 2005

05/145

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05107375 00000000 Folios: 219
 Fecha (MM): 2005-10-21 16:44:58
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITEDDirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NNNacionalidad o Domicilio: BRITANICALugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: EMMANUEL HUBERT DEMONT, SALLY REDSHAW, DARYL SIMON WALTERDirección: New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GBNacionalidad o Domicilio: FRANCESA, BRITANICA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/004244 Fecha Abril 21, 2004Publicación Internacional No. WO 2004/094430 Fecha Noviembre 4, 2004

6

Título (54) DERIVADOS TRICICLICOS DE INDOL Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

7

Clasificación Internacional (51) A61P25/28 C07D 487/14, 513/06, A61K 31/55, 31/55

8

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Abril 23, 2003

(31) Número de Solicitud

0309221.0

9

Comprobante de pago No. 81.036

Fecha

octubre 20, 2005

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

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 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 05107375 00000000 Folios: 219
Fecha (MM): 2005-10-21 16:40:58
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 01,036
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2005

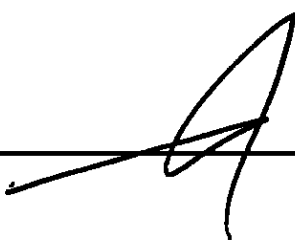
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8370493	20/10/2005	3,817,000.00

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

SMT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

BON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4
Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

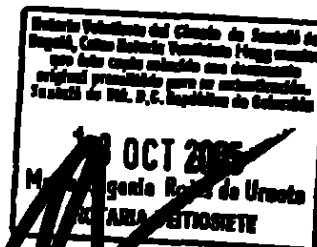
APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de s. Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado



Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 O.

Yo, el infrascrito JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

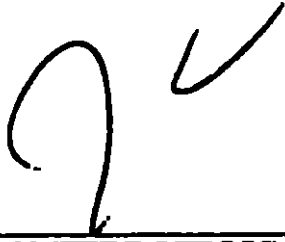
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

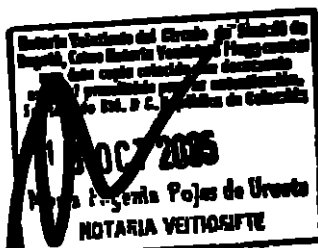
QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debidamente suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 8 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy vece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



6

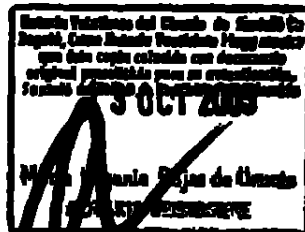
APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de



5. at London/Londres
6. the/le **14 August 2003**
Certified/Attesté
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G229474**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Garbrah**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

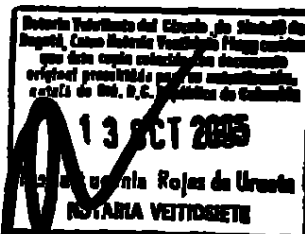
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, asistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 November 2004 (04.11.2004) ✓

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/094430 A1 ✓

(51) International Patent Classification: C07D 487/14,
51306, A61K 31/55, 31/554

(74) Agent: GIBSON, Mark; GlaxoSmithKline (CIP-
CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex
TW8 9GS (GB).

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/004244

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) International Filing Date: 21 April 2004 (21.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0309221.0 23 April 2003 (23.04.2003) GB

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GIL,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED (GB/GB); Glaxo Wellcome House,
Berkley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DEMONT, Es-
manuel, Hubert [FR/GB]; GlaxoSmithKline, The Frythe,
Welwyn Hertfordshire AL6 9AR (GB). REDSHAW,
Sally [GB/GB]; GlaxoSmithKline, The Frythe, Welwyn
Hertfordshire AL6 9AR (GB). WALTER, Daryl, Simon
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, The Frythe, Welwyn Hert-
fordshire AL6 9AR (GB).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/094430 A1

(54) Title: TRICYCLIC INDOLIS DERIVATIVES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

(57) Abstract: The present invention relates to novel hydroxyethylamine compounds having Asp2 (β -secretase, BACE1 or Memapsin) inhibitory activity, processes for their preparation, to compositions containing them and to their use in the treatment of diseases characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits, particularly Alzheimer's disease.

TRICYCLIC INDOLE DERIVATIVES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

5 The present invention relates to novel hydroxyethylamine compounds having Asp2 (β -secretase, BACE1 or Memapsin) inhibitory activity, processes for their preparation, to compositions containing them and to their use in the treatment of diseases characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits, particularly Alzheimer's disease.

10 Alzheimer's disease is a degenerative brain disorder in which extracellular deposition of A β in the form of senile plaques represents a key pathological hallmark of the disease (Selkoe, D. J. (2001) *Physiological Reviews* 81: 741-766). The presence of senile plaques is accompanied by a prominent inflammatory response and neuronal loss. β -amyloid (A β) exists in soluble and insoluble, fibrillar forms and a specific fibrillar form has been identified as the predominant neurotoxic species (Vassar, R. and Citron, M. (2000) *Neuron* 27: 419-422). In addition it has been reported that dementia correlates more closely with the levels of soluble amyloid rather than plaque burden (Naslund, J. *et al.* (2000) *J. Am. Med. Assoc.* 12: 1571-1577; Younkin, S. (2001) *Nat. Med.* 1: 8-19). A β is known to be produced through the cleavage of the beta amyloid precursor protein (also known as APP) by an aspartyl protease enzyme known as Asp2 (also known as β -secretase, BACE1 or Memapsin) (De Strooper, B. and Konig, G. (1999) *Nature* 402: 471-472).

25 Therefore, it has been proposed that inhibition of the Asp2 enzyme would reduce the level of APP processing and consequently reduce the levels of A β peptides found within the brain. Therefore, it is also thought that inhibition of the Asp2 enzyme would be an effective therapeutic target in the treatment of Alzheimer's disease.

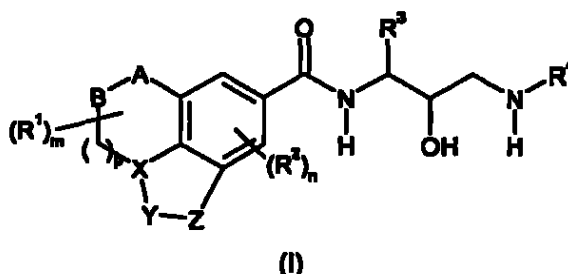
30 APP is cleaved by a variety of proteolytic enzymes (De Strooper, B. and Konig, G. (1999) *Nature* 402: 471-472). The key enzymes in the amyloidogenic pathway are Asp2 (β -secretase) and γ -secretase both of which are aspartic proteinases and cleavage of APP by these enzymes generates A β . The non-amyloidogenic, α -secretase pathway, which precludes A β formation, has been shown to be catalysed by a number of proteinases, the best candidate being ADAM10, a disintegrin and metalloproteinase. Asp1 has been claimed to show both α - and β -secretase activity *in vitro*. The pattern of expression of Asp1 and Asp2 are quite different, Asp2 is most highly expressed in the pancreas and brain while Asp1 expression occurs in many other peripheral tissues. The Asp2 knockout mouse indicates that lack of Asp2 abolished A β production and also shows that in this animal model endogenous Asp1 cannot substitute for the Asp2 deficiency (Luo, Y. *et al.* (2001) *Nat Neurosci.* 4: 231-232; Cai, H. *et al.* (2001) *Nat Neurosci.* 4: 233-234; Roberds, S. L. *et al.* (2001) *Hum. Mol. Genet.* 10: 1317-1324).

For an agent to be therapeutically useful in the treatment of Alzheimer's disease it is preferable that said agent is a potent inhibitor of the Asp2 enzyme, but should ideally also be selective for Asp2 over other enzymes of the aspartyl proteinase family, e.g. Cathepsin D (Connor, G. E. (1998) Cathepsin D in Handbook of Proteolytic Enzymes, Barrett, A. J., Rawlings, N. D., & Woessner, J. F. (Eds) Academic Press London. pp828-836).

WO 01/70672, WO 02/02512, WO 02/02505 and WO 02/02506 (Elan Pharmaceuticals Inc.) describe a series of hydroxyethylamine compounds having β -secretase activity which are implicated to be useful in the treatment of Alzheimer's disease.

We have found a novel series of compounds which are potent inhibitors of the Asp2 enzyme, thereby indicating the potential for these compounds to be effective in the treatment of disease characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits, such as Alzheimer's disease.

Thus, according to a first aspect of the present invention we provide a compound of formula (I):



wherein

R^1 and R^2 independently represent C_{1-3} alkyl, C_{2-4} alkenyl, halogen, C_{1-3} alkoxy, amino, cyano or hydroxy;

m and n independently represent 0, 1 or 2;

p represents 1 or 2;

A-B represents $-NR^5-SO_2-$ or $-NR^5-CO-$;

R^5 represents hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} alkenyl, C_{3-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl- C_{1-6} alkyl-, heteroaryl- C_{1-6} alkyl-, aryl- C_{3-6} cycloalkyl- or heteroaryl- C_{3-6} cycloalkyl-;

X-Y-Z represents $-N-CR^6=CR^6-$;

R^6 represents hydrogen, C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl;

R^6 represents hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl- C_{1-6} alkyl-, heteroaryl- C_{1-6} alkyl-, aryl- C_{3-6} cycloalkyl-, heteroaryl- C_{3-6} cycloalkyl-, $-COOR^{10}$, $-OR^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-COC_{1-6}$ alkyl or $-SO_2C_{1-6}$ alkyl (wherein R^{10} and R^{11} independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl);

R^3 represents optionally substituted C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, $-C_{1-8}$ alkyl- C_{3-8} cycloalkyl, $-C_{1-8}$ alkyl-aryl, $-C_{1-8}$ alkyl-heteroaryl or $-C_{1-8}$ alkyl-heterocyclyl;

R^4 represents hydrogen, optionally substituted C_{1-10} alkyl, C_{2-8} alkynyl, $-C_{2-8}$ cycloalkyl, $-C_{2-8}$ cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $-C_{1-8}$ alkyl- C_{2-8} cycloalkyl, $-C_{3-8}$ cycloalkyl-aryl, -heterocyclyl-aryl, $-C_{1-8}$ alkyl-aryl-heteroaryl, $-C(R^aR^b)-CONH-C_{1-8}$ alkyl, $-C(R^aR^b)-CONH-C_{2-8}$ cycloalkyl, $-C_{1-8}$ alkyl-S- C_{1-8} alkyl, $-C_{1-8}$ alkyl-NR^aR^d, $-C(R^aR^b)-C_{1-8}$ alkyl, $-C(R^aR^b)-aryl$, $-C(R^aR^b)-heteroaryl$, $-C(R^aR^b)-heteroaryl-heteroaryl$, $-C(R^aR^b)-C_{1-8}$ alkyl-aryl, $-C(R^aR^b)-C_{1-8}$ alkyl-heteroaryl, $-C(R^aR^b)-C_{1-8}$ alkyl-heterocyclyl, $-C_{1-8}$ alkyl-O- C_{1-8} alkyl-aryl, $-C_{1-8}$ alkyl-O- C_{1-8} alkyl-heteroaryl or $-C_{1-8}$ alkyl-O- C_{1-8} alkyl-heterocyclyl;

R^a and R^b independently represent hydrogen, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl or C_{3-8} cycloalkyl, or R^a and R^b together with the carbon atom to which they are attached may form a C_{3-8} cycloalkyl or heterocyclyl group;

R^c and R^d independently represent hydrogen, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{2-8} cycloalkyl or R^c and R^d together with the nitrogen atom to which they are attached may form a nitrogen containing heterocyclyl group;

wherein said aryl, heteroaryl or heterocyclyl groups of R^3 - R^5 , R^6 and R^a - R^d may be optionally substituted by one or more (eg. 1 to 5) C_{1-8} alkyl, halogen, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, oxo, C_{1-8} alkoxy, C_{2-8} alkynyl, C_{2-8} alkenyl, amino, cyano, nitro, $-NR^{22}COR^{23}$, $-CONR^{22}R^{23}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2NR^{22}R^{23}$, $-COOR^{22}$, $-C_{1-8}$ alkyl-NR²²R²³ (wherein R^{22} and R^{23} independently represent hydrogen, C_{1-8} alkyl or C_{3-8} cycloalkyl), $-C_{1-8}$ alkyl-O- C_{1-8} alkyl, $-C_{1-8}$ alkanoyl or hydroxy groups;

and wherein said alkyl and cycloalkyl groups of R^1 - R^5 , R^6 - R^{11} , R^{22} - R^{23} and R^a - R^d may be optionally substituted by one or more (eg. 1 to 6) halogen, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkylamino, amino, cyano, hydroxy, carboxy or $-COOC_{1-8}$ alkyl groups;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In one particular aspect of the present invention, there is provided a compound of formula (I) as defined above wherein:

p represents 2; and

R^6 represents hydrogen, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl C_{1-8} alkyl-, heteroaryl C_{1-8} alkyl, aryl C_{2-8} cycloalkyl or heteroaryl C_{2-8} cycloalkyl; and

R^3 represents optionally substituted C_{1-8} alkyl, $-C_{1-8}$ alkyl- C_{3-8} cycloalkyl, $-C_{1-8}$ alkyl-aryl, $-C_{1-8}$ alkyl-heteroaryl or $-C_{1-8}$ alkyl-heterocyclyl; and

R^4 represents hydrogen, optionally substituted C_{1-10} alkyl, $-C_{2-8}$ cycloalkyl, $-C_{2-8}$ cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $-C_{1-8}$ alkyl- C_{2-8} cycloalkyl, $-C_{2-8}$ cycloalkyl-aryl, -heterocyclyl-aryl, $-C_{1-8}$ alkyl-aryl-heteroaryl, $-C(R^aR^b)-CONH-C_{1-8}$ alkyl, $-C(R^aR^b)-CONH-C_{2-8}$ cycloalkyl, $-C_{1-8}$ alkyl-S- C_{1-8} alkyl, $-C_{1-8}$ alkyl-NR^aR^d, $-C(R^aR^b)-C_{1-8}$ alkyl, $-C(R^aR^b)-aryl$, $-C(R^aR^b)-C_{1-8}$ alkyl-aryl, $-C(R^aR^b)-C_{1-8}$ alkyl-heteroaryl, $-C(R^aR^b)-C_{1-8}$ alkyl-heterocyclyl, $-C_{1-8}$ alkyl-O- C_{1-8} alkyl-aryl, $-C_{1-8}$ alkyl-O- C_{1-8} alkyl-heteroaryl or $-C_{1-8}$ alkyl-O- C_{1-8} alkyl-heterocyclyl; and

R^a and R^b independently represent hydrogen, C_{1-8} alkyl, or R^a and R^b together with the carbon atom to which they are attached may form a C_{3-8} cycloalkyl or heterocyclyl group;

R^e and R^d independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, or R^e and R^d together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl group;

- optional substituents for alkyl and cycloalkyl groups of R^3 and R^4 include one or more
 5 (eg. 1, 2 or 3) halogen, C_{1-6} alkoxy, amino, cyano or hydroxy groups;
 and wherein said aryl, heteroaryl or heterocyclyl groups of R^3 , R^4 , R^5 and R^6 may be optionally substituted by one or more (eg. 1, 2 or 3) C_{1-6} alkyl, halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, oxo, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkynyl, C_{2-6} alkenyl, amino, cyano, nitro, $-NR^{22}COR^{23}$, $-CONR^{22}R^{23}$, $-C_{1-6}$ alkyl- $NR^{22}R^{23}$ (wherein R^{22} and R^{23} independently represent hydrogen,
 10 C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl), $-C_{1-6}$ alkyl-O- C_{1-6} alkyl, $-C_{1-6}$ alkanoyl or hydroxy groups.

References to alkyl include references to both straight chain and branched chain aliphatic isomers of the corresponding alkyl. It will be appreciated that references to alkenyl and alkynyl shall be interpreted similarly.

- 15 References to C_{3-6} cycloalkyl include references to all alicyclic (including branched) isomers of the corresponding alkyl.

- 20 References to 'aryl' include references to monocyclic carbocyclic aromatic rings (eg. phenyl) and bicyclic carbocyclic aromatic rings (e.g. naphthyl) or carbocyclic benzofused rings such as a C_{3-6} cycloalkyl fused to a phenyl ring (eg. dihydroindenyl).

- 25 References to 'heteroaryl' include references to mono- and bicyclic heterocyclic aromatic rings containing 1-4 hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur. Examples of monocyclic heterocyclic aromatic rings include but are not limited to e.g. thienyl, furyl, pyrrolyl, triazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, tetrazolyl and the like. Examples of bicyclic heterocyclic aromatic rings include eg. quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, naphthyridinyl, indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl,
 30 benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl and the like.

- 35 References to 'heterocyclyl' include references to a 5-7 membered non-aromatic monocyclic ring containing 1 to 3 heteroatoms selected from nitrogen, sulphur or oxygen. Examples of heterocyclic non-aromatic rings include e.g. morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, thiomorpholinyl, oxathianyl, dithianyl, dioxanyl, pyrrolidinyl, dioxolanyl, oxathiolanyl, imidazolidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, pyrazolidinyl and the like.

- 40 The term "nitrogen containing heterocyclyl" is intended to represent any heterocyclyl group as defined above which contains a nitrogen atom.

Preferably, A-B represents $-NR^5-SO_2-$.

Preferably, R^5 represents hydrogen, C_{1-6} alkyl (eg. methyl, ethyl or *i*-propyl) optionally substituted by one or more (eg. 1, 2 or 3) halogen atoms (eg. trifluoroethyl), carboxy (eg. $-CH_2COOH$) or $-COOC_{1-6}$ alkyl groups (eg. $-CH_2COO-t-Bu$), aryl (eg. phenyl) or aryl C_{1-6} alkyl- (eg. benzyl). More preferably, R^5 represents C_{1-6} alkyl (eg. methyl or ethyl) or aryl (eg. phenyl), especially C_{1-6} alkyl (eg. methyl or ethyl).

Preferably, m represents 0 or 1, more preferably 0.

When present, R^1 is preferably C_{1-3} alkyl (eg. methyl).

Preferably, n represents 0.

Preferably, p represents 2.

Preferably, R^6 represents hydrogen.

Preferably, R^6 represents hydrogen or C_{1-6} alkyl (eg. methyl, ethyl, propyl or isopropyl), more preferably C_{1-6} alkyl (eg. ethyl, propyl or isopropyl).

Preferably, R^7 represents $-C_{1-6}$ alkyl-aryl (eg. benzyl) optionally substituted by one or two halogen atoms (eg. chlorine or fluorine). For example, R^7 preferably represents unsubstituted benzyl, 3-chlorobenzyl, 3-fluorobenzyl or 3,5-difluorobenzyl.

Preferably, R^4 represents

-hydrogen;

$-C_{1-10}$ alkyl (eg. methyl, ethyl, *i*-propyl, propyl, methylpropyl, dimethylethyl, butyl, 1,5-dimethylhexyl or 1,1,5-trimethylhexyl) optionally substituted by one or more halogen (eg. fluoroethyl, difluoroethyl or pentafluoropropyl) or C_{1-6} alkoxy (eg. methoxy) groups;

C_{2-6} alkynyl (eg. propynyl);

$-C_{2-6}$ cycloalkyl (eg. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl) optionally substituted by one or more halogen atoms (eg. fluorine) or C_{1-6} alkyl groups (eg. methyl);

$-C_{1-6}$ alkyl- C_{2-6} cycloalkyl (eg. $-CH_2$ -cyclopropyl);

aryl (eg. dihydroindenyl);

-heterocyclyl (eg. tetrahydropyranyl);

$-C(R^aR^b)$ -aryl (eg. benzyl, 1-methyl-1-phenylethyl or α,α -dimethylbenzyl)

optionally substituted (eg. substituted at the 3 and 5 positions) by one or more halogen, cyano, nitro, halo C_{1-6} alkyl (eg. $-CF_3$), halo C_{1-6} alkoxy (eg. $-OCF_3$), C_{1-6} alkyl (eg. methyl)

or C_{1-6} alkoxy (eg. methoxy), C_{2-6} alkynyl, C_{2-6} alkenyl, amino, $-NR^{22}COR^{23}$, $-CONR^{22}R^{23}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2NR^{22}R^{23}$, $-COOR^{22}$, $-C_{1-6}$ alkyl- $NR^{22}R^{23}$, $-C_{1-6}$ alkanoyl or hydroxy groups;

2

14

- C(R^aR^b)-heteroaryl (eg. -CH₂-pyrazolyl, -CH₂-pyridinyl, -CH₂-quinoxaliny, -CH₂-quinoliny, -CH₂-thienyl, -CH₂-pyrazinyl or -CH₂-isoxazolyl) optionally substituted by one or more C₁₋₆ alkyl (eg. methyl or ethyl), halogen (eg. bromine), haloC₁₋₆ alkyl (eg. trifluoroethyl) or -CONR²²R²³ (eg. -CONHMe) groups;
- 5 -C(R^aR^b)-heteroaryl-heteroaryl (eg. -CH₂-pyridinyl-pyridinyl);
 -C(R^aR^b)-C₁₋₆ alkyl-aryl (eg. -(CH₂)₂-phenyl);
 -C(R^aR^b)-CONH-C₃₋₆ cycloalkyl (eg. C(R^aR^b)-CONH-cyclohexyl); or
 -C₃₋₆ cycloalkyl-aryl.
- 10 More preferably, R⁴ represents
 -C₁₋₁₀ alkyl (eg. methyl, ethyl, i-propyl, propyl, methylpropyl, dimethylethyl, butyl, 1,5-dimethylhexyl or 1,1,5-trimethylhexyl) optionally substituted by one or more halogen (eg. fluoroethyl, difluoroethyl or pentafluoropropyl) or C₁₋₆ alkoxy (eg. methoxy) groups;
 -C₃₋₆ cycloalkyl (eg. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl) optionally
 15 substituted by one or more halogen atoms (eg. fluorine) or C₁₋₆ alkyl groups (eg. methyl);
 aryl (eg. dihydroindenyl);
 -heterocyclyl (eg. tetrahydropyranyl);
 -C(R^aR^b)-aryl (eg. benzyl, 1-methyl-1-phenylethyl or α,α-dimethylbenzyl)
 optionally substituted (eg. substituted at the 3 and 5 positions) by one or more halogen,
 20 cyano, haloC₁₋₆ alkyl (eg. -CF₃), haloC₁₋₆ alkoxy (eg. -OCF₃), C₁₋₆ alkyl (eg. methyl) or C₁₋₆ alkoxy (eg. methoxy) groups;
 -C(R^aR^b)-heteroaryl (eg. -CH₂-pyrazolyl, -CH₂-pyridinyl, -CH₂-quinoxaliny, -CH₂-quinoliny, -CH₂-thienyl, -CH₂-pyrazinyl or -CH₂-isoxazolyl) optionally substituted by one or more C₁₋₆ alkyl (eg. methyl or ethyl), halogen (eg. bromine), haloC₁₋₆ alkyl (eg. trifluoroethyl) or -CONR²²R²³ (eg. -CONHMe) groups; or
 25 -C(R^aR^b)-CONH-C₃₋₆ cycloalkyl (eg. C(R^aR^b)-CONH-cyclohexyl).
- Most preferably, R⁴ represents
 -C₁₋₁₀ alkyl (eg. 1,1,5-trimethylhexyl);
 30 -C₃₋₆ cycloalkyl (eg. cyclopropyl or cyclohexyl) optionally substituted by one or more halogen atoms (eg. fluorine) or C₁₋₆ alkyl groups (eg. methyl);
 aryl (eg. dihydroindenyl);
 -heterocyclyl (eg. tetrahydropyranyl);
 -C(R^aR^b)-aryl (eg. benzyl or 1,1-dimethyl-phenyl) optionally substituted (eg.
 35 substituted at the 3 and 5 positions) by one or more haloC₁₋₆ alkyl (eg. -CF₃), haloC₁₋₆ alkoxy (eg. -OCF₃), C₁₋₆ alkyl (eg. methyl) or C₁₋₆ alkoxy (eg. methoxy) groups;
 -C(R^aR^b)-heteroaryl (eg. -CH₂-pyrazolyl, -CH₂-pyridinyl, -CH₂-thienyl or -CH₂-isoxazolyl) optionally substituted by one or more C₁₋₆ alkyl (eg. ethyl), haloC₁₋₆ alkyl (eg. trifluoroethyl) or -CONR²²R²³ (eg. -CONHMe) groups; or
 40 -C(R^aR^b)-CONH-C₃₋₆ cycloalkyl (eg. C(R^aR^b)-CONH-cyclohexyl).
- Especially preferably, R⁴ represents

- C₃₋₆ cycloalkyl (eg. cyclopropyl or cyclohexyl) optionally substituted by one or more halogen atoms (eg. fluorine);
- heterocyclyl (eg. tetrahydropyranyl);
- 5 -C(R^aR^b)-aryl (eg. benzyl) optionally substituted (eg. substituted at the 3 and 5 positions) by one or more haloC₁₋₆ alkyl (eg. -CF₃), haloC₁₋₆ alkoxy (eg. -OCF₃), C₁₋₆ alkyl (eg. methyl) or C₁₋₆ alkoxy (eg. methoxy) groups;
- C(R^aR^b)-heteroaryl (eg. -CH₂-pyrazolyl, -CH₂-pyridinyl, -CH₂-thienyl or -CH₂-isoxazolyl) optionally substituted by one or more C₁₋₆ alkyl (eg. ethyl), haloC₁₋₆ alkyl (eg. trifluoroethyl) or -CONR²²R²³ (eg. -CONHMe) groups; or
- 10 -C(R^aR^b)-CONH-C₃₋₆ cycloalkyl (eg. C(R^aR^b)-CONH-cyclohexyl).

- Preferably, R^a and R^b independently represent hydrogen or methyl, or R^a and R^b together with the carbon atom to which they are attached form a cyclopropyl or cyclohexyl group. More preferably R^a and R^b both represent hydrogen, both represent methyl or together with the carbon atom to which they are attached form a cyclopropyl group.
- 15

- Preferred compounds according to the invention includes examples E1-E106 as shown below, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20

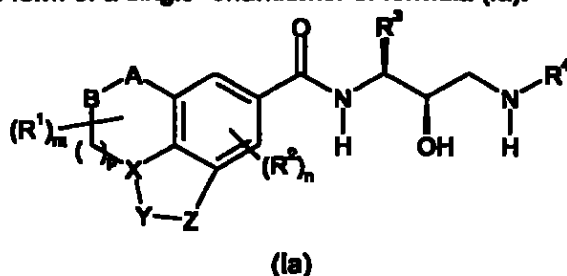
- The compounds of formula (I) can form acid addition salts thereof. It will be appreciated that for use in medicine the salts of the compounds of formula (I) should be pharmaceutically acceptable. Suitable pharmaceutically acceptable salts will be apparent to those skilled in the art and include those described in J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, such as acid addition salts formed with inorganic or organic acids e.g. hydrochlorides, hydrobromides, sulphates, phosphates, acetates, benzoates, citrates, nitrates, succinates, lactates, tartrates, fumarates, maleates, 1-hydroxy-2-naphthoates, palmoates, methanesulphonates, p-toluenesulphonates, naphthalenesulphonates, formates or trifluoroacetates. The present invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms.
- 25
30

- The compounds of formula (I) may be prepared in crystalline or non-crystalline form, and, if crystalline, may optionally be solvated, eg. as the hydrate. This invention includes within its scope stoichiometric solvates (eg. hydrates) as well as compounds containing variable amounts of solvent (eg. water).
- 35

- Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms (e.g. diastereomers and enantiomers) and the invention extends to each of these stereoisomeric forms and to mixtures thereof including racemates. The different stereoisomeric forms may be separated one from the other by the usual methods, or any given isomer may be obtained by stereospecific or asymmetric synthesis. The invention
- 40

X
16

also extends to any tautomeric forms and mixtures thereof. Preferably, compounds of formula (I) are in the form of a single enantiomer of formula (Ia):

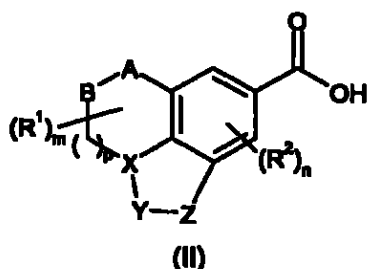


5

The compounds of formula (I) and salts and solvates thereof may be prepared by the methodology described hereinafter, constituting a further aspect of this invention.

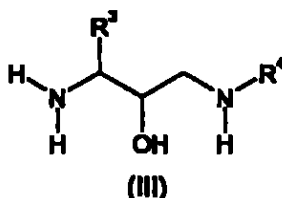
10 A process according to the invention for preparing a compound of formula (I) which comprises:

(a) reacting a compound of formula (II)



15

or an activated and/or optionally protected derivative thereof wherein R^1 , R^2 , m , n , p , A , B , X , Y and Z are as defined above, with a compound of formula (III)

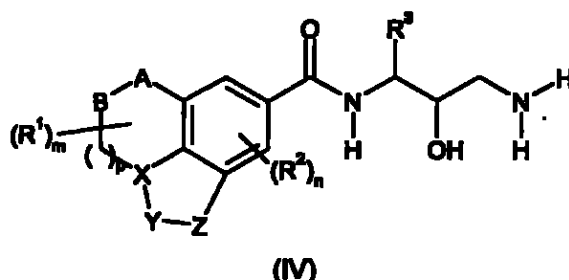


20

wherein R^3 and R^4 are as defined above; or

25 (b) preparing a compound of formula (I) which comprises reductive alkylation of a compound of formula (IV)

17



5 wherein R^1 , R^2 , R^3 , m , n , p , A , B , X , Y and Z are as defined above, with an appropriate aldehyde or ketone; or

- (c) deprotecting a compound of formula (I) which is protected; and optionally thereafter
- 10 (d) interconversion of compounds of formula (I) to other compounds of formula (I).

Process (a) typically comprises the use of water soluble carbodiimide, HOBt and a suitable base such as tertiary alkylamine or pyridine in a suitable solvent such as DMF and at a suitable temperature, eg. between 0°C and room temperature.

15 When process (a) utilises an activated derivative of the compound of formula (II), (eg. by activation of a carboxylic acid to an acid chloride, mixed anhydride, active ester, O-acyl-isourea or other species), process (a) typically comprises treatment of said activated derivative with an amine (Ogilaruso, M.A.; Wolfe, J.F. In *The Chemistry of Functional Groups* (Ed. Patai, S.) *Suppl. B: The Chemistry of Acid Derivatives, Pt. 1* (John Wiley and Sons, 1979), pp 442-8; Beckwith, A.L.J. in *The Chemistry of Functional Groups* (Ed. Patai, S.) *Suppl. B: The Chemistry of Amides* (Ed. Zabricky, J.) (John Wiley and Sons, 1970), p 73 ff.

25 Process (b) typically comprises the use of sodium borohydride triacetate in the presence of a suitable solvent, such as ethanol, dichloromethane and 1,2-dichloroethane and at a suitable temperature, e.g. between 0°C and room temperature.

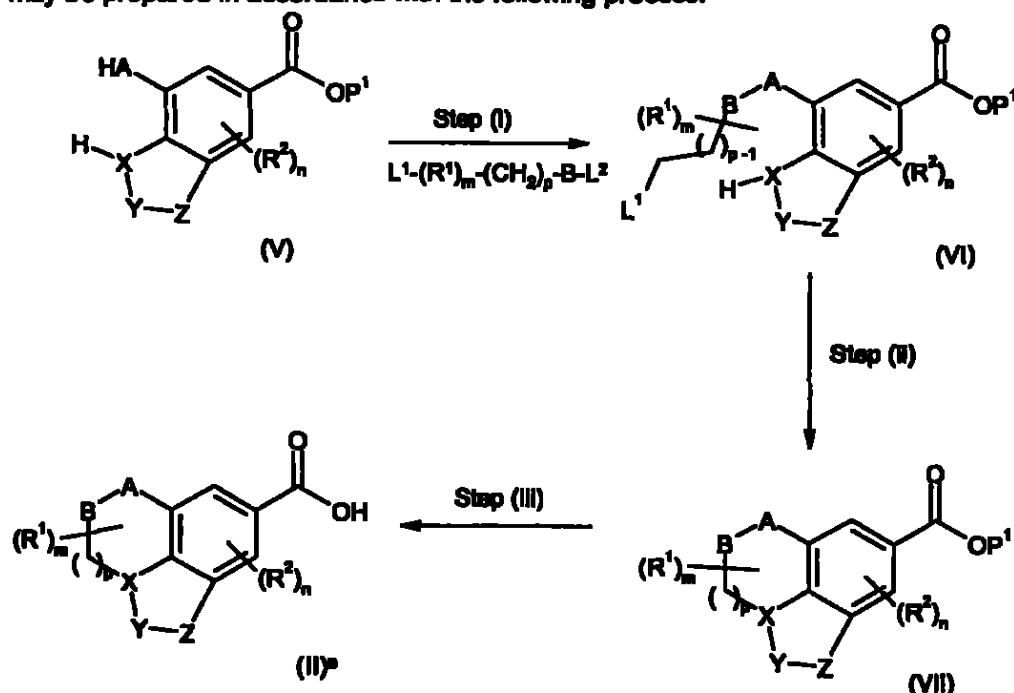
30 In process (c), examples of protecting groups and the means for their removal can be found in T. W. Greene and P.G.M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 3rd Ed. 1999). Suitable amine protecting groups include aryl sulphonyl (e.g. tosyl), acyl (e.g. acetyl), carbamoyl (e.g. benzyloxycarbonyl or t-butoxycarbonyl) and arylalkyl (e.g. benzyl), which may be removed by hydrolysis or hydrogenolysis as appropriate. Other suitable amine protecting groups include trifluoroacetyl (-COCF₃)

35 which may be removed by base catalysed hydrolysis. Suitable hydroxy protecting groups would be silyl based groups such as t-butyldimethylsilyl, which may be removed using

standard methods, for example use of an acid such as trifluoroacetic or hydrochloric acid or a fluoride source such as tetra n-butylammonium fluoride.

- 5 Process (d) may be performed using conventional interconversion procedures such as epimerisation, oxidation, reduction, alkylation, aromatic substitution, ester hydrolysis, amide bond formation or removal and sulphonylation.

Compounds of formula (II) and/or activated and optionally protected derivatives thereof may be prepared in accordance with the following process:



wherein R^1 , R^2 , m , n , p , A , B , X , Y and Z are as defined above, P^1 represents a suitable group such as C_{1-4} alkyl, L^1 and L^2 independently represent a suitable leaving group such as a halogen atom (eg. chlorine).

- 15 When B represents CO , step (i) typically comprises the use of a suitable base such as triethylamine in the presence of a suitable solvent such as dichloromethane at a suitable temperature, such as room temperature.

- 20 When B represents SO_2 , step (i) typically comprises the use of a suitable base such as pyridine in the presence of a suitable reagent, eg. DMAP and a suitable solvent such as dichloromethane at a suitable temperature, such as room temperature.

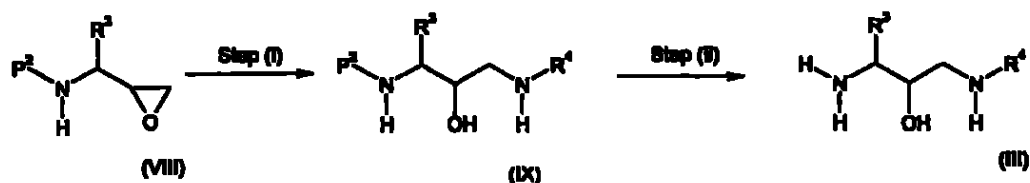
- 25 When B represents CO , step (ii) typically comprises the use of sodium hydride in the presence of a suitable solvent, eg. dimethylformamide at a suitable temperature, eg. 100°C .

14
19

When B represents SO₂, step (i) typically comprises the use of a suitable base such as triethylamine in the presence of a suitable solvent such as dichloromethane at a suitable temperature, such as room temperature, followed by a subsequent reaction with sodium hydride in the presence of a suitable solvent, eg. dimethylformamide at a suitable temperature, eg. 100°C.

Step (ii) typically comprises a standard procedure for conversion of a carboxylic ester to an acid, such as the use of an appropriate alkali metal hydroxide like lithium or sodium hydroxide in an appropriate solvent such as methanol at an appropriate temperature such as room temperature. In the case of a tert-butyl ester this conversion can be achieved by the use of an appropriate acid such as trifluoroacetic acid in an appropriate solvent such as dichloromethane at an appropriate temperature such as 0°C. Activated derivatives of compounds of formula (II) may then be prepared as described in process (a) above.

Compounds of formula (III) may be prepared in accordance with the following process:

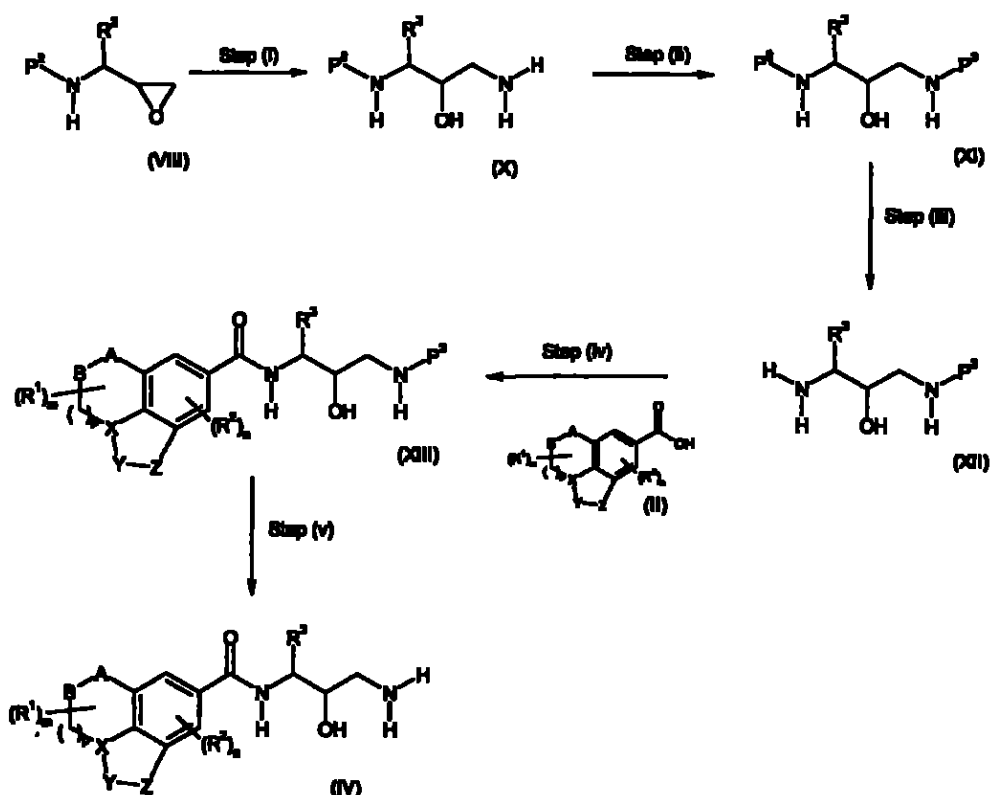


wherein R³ and R⁴ are as defined above and P² represents a suitable amine protecting group, such as t-butoxycarbonyl.

Step (I) typically comprises the reaction of a compound of formula (VII) with a compound of formula NH₂R⁴ in the presence of a suitable solvent, e.g. ethanol at a suitable temperature, e.g. reflux.

Step (II) typically comprises the use of suitable deprotection reactions as described above for process (c), eg. when P² represents t-butoxycarbonyl, deprotection typically comprises the use of trifluoroacetic acid in the presence of a suitable solvent, such as dichloromethane at a suitable temperature, e.g. between 0°C and room temperature.

Compounds of formula (IV) may be prepared in accordance with the following process:

75
20

wherein R¹, R², R³, m, n, p, A, B, X, Y, Z and P² are as defined above and P³ represents a suitable amine protecting group different to P², such as -COOCH₂-phenyl.

5

Step (I) typically comprises the reaction of a compound of formula (VIII) in aqueous ammonia in the presence of a suitable solvent, e.g. ethanol at a suitable temperature, e.g. reflux.

10 When P² represents -COOCH₂-phenyl, step (II) typically comprises the use of ClCOOCH₂-phenyl in the presence of a suitable base, e.g. triethylamine, a suitable solvent, e.g. dimethylformamide at a suitable temperature, e.g. between 0°C and room temperature.

15 Step (III) typically comprises the use of suitable deprotection reactions as described above for process (c), eg. when P² represents t-butoxycarbonyl, deprotection typically comprises the use of trifluoroacetic acid in the presence of a suitable solvent, such as dichloromethane at a suitable temperature, e.g. between 0°C and room temperature.

20 Step (IV) typically comprises reacting a compound of formula (XI) with a compound of formula (II) in the presence of water soluble carbodiimide and HOBt.

21

- Step (v) typically comprises the use of suitable deprotection reactions as described above for process (c), eg. when P³ represents -COOCH₂-phenyl, deprotection typically comprises the use of a suitable catalyst, eg. palladium in the presence of a suitable solvent, e.g. water and ethanol and in the presence of a suitable hydrogen source, e.g. ammonium formate at a suitable temperature, eg. 60°C.

Compounds of formula (V) and (VIII) are either commercially available or may be prepared from commercially available compounds using standard procedures.

- 10 As a further aspect of the invention there is thus provided a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use as a pharmaceutical, particularly in the treatment of patients with diseases characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits.
- 15 According to another aspect of the invention, there is provided the use of a compound of formula (I) or a physiologically acceptable salt or solvate thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of patients with diseases characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits.
- 20 In a further or alternative aspect there is provided a method for the treatment of a human or animal subject with diseases characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits, which method comprises administering to said human or animal subject an effective amount of a compound of formula (I) or a physiologically acceptable salt or solvate thereof.
- 25 As a further aspect of the invention there is thus provided a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use in the treatment of diseases characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits.
- 30 It will be appreciated by those skilled in the art that reference herein to treatment extends to prophylaxis as well as the treatment of diseases characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits.
- 35 The compounds according to the invention may be formulated for administration in any convenient way, and the invention therefore also includes within its scope pharmaceutical compositions for use in the therapy of diseases characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits, comprising a compound of formula (I) or a physiologically acceptable salt or solvate thereof together, if desirable, with one or
- 40 more physiologically acceptable diluents or carriers.

22

It will be appreciated that diseases characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits include Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, Down's syndrome, hereditary cerebral haemorrhage with β -amyloidosis of the Dutch type, cerebral β -amyloid angiopathy and various types of degenerative dementias, such as those associated with Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, cortical basal degeneration and diffuse Lewis body type of Alzheimer's disease.

Most preferably, the disease characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits is Alzheimer's disease.

There is also provided a process for preparing such a pharmaceutical formulation which comprises mixing the ingredients.

Compounds of formula (I) may be used in combination with other therapeutic agents. Suitable examples of such other therapeutic agents may be acetylcholine esterase inhibitors (such as tetrahydroaminoacridine, donepezil hydrochloride and rivastigmine), gamma secretase inhibitors, anti-inflammatory agents (such as cyclooxygenase II inhibitors), antioxidants (such as Vitamin E and ginkgolides), statins or p-glycoprotein (P-gp) inhibitors (such as cyclosporin A, verapamil, tamoxifen, quinidine, Vitamin E-TGPS, ritonavir, megestrol acetate, progesterone, rapamycin, 10,11-methanodibenzosuberone, phenothiazines, acridine derivatives such as GF120918, FK506, VX-710, LY335979 and PSC-833).

When the compounds are used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

The compounds according to the invention may, for example, be formulated for oral, inhaled, intranasal, buccal, enteral, parenteral, topical, sublingual, intrathecal or rectal administration, preferably for oral administration.

Tablets and capsules for oral administration may contain conventional excipients such as binding agents, for example syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, mucilage of starch, cellulose or polyvinyl pyrrolidone; fillers, for example, lactose, microcrystalline cellulose, sugar, maize-starch, calcium phosphate or sorbitol; lubricants, for example, magnesium stearate, stearic acid, talc, polyethylene glycol or silica; disintegrants, for example, potato starch, croscarmellose sodium or sodium starch glycolate; or wetting agents such as sodium lauryl sulphate. The tablets may be coated according to methods well known in the art. Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups or elixirs, or may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending

18
23

agents, for example, sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar syrup, gelatin, hydroxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, aluminium stearate gel or hydrogenated edible fats; emulsifying agents, for example, lecithin, sorbitan mono-oleate or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils), for example almond oil, fractionated coconut oil, oily esters, propylene glycol or ethyl alcohol; or preservatives, for example, methyl or propyl p- hydroxybenzoates or sorbic acid. The preparations may also contain buffer salts, flavouring, colouring and/or sweetening agents (e.g. mannitol) as appropriate.

For buccal administration the compositions may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

The compounds may also be formulated as suppositories, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

The compounds according to the invention may also be formulated for parenteral administration by bolus injection or continuous infusion and may be presented in unit dose form, for instance as ampoules, vials, small volume infusions or pre-filled syringes, or in multi-dose containers with an added preservative. The compositions may take such forms as solutions, suspensions, or emulsions in aqueous or non-aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as anti-oxidants, buffers, antimicrobial agents and/or tonicity adjusting agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile, pyrogen-free water, before use. The dry solid presentation may be prepared by filling a sterile powder aseptically into individual sterile containers or by filling a sterile solution aseptically into each container and freeze-drying.

When the compounds of the invention are administered topically they may be presented as a cream, ointment or patch.

The composition may contain from 0.1% to 99% by weight, preferably from 10 to 60% by weight, of the active material, depending on the method of administration.

The dose of the compound used in the treatment of the aforementioned disorders will vary in the usual way with the seriousness of the disorders, the weight of the sufferer, and other similar factors. However, as a general guide suitable unit doses may be 0.05 to 3000 mg; and such unit doses may be administered more than once a day, for example one, two, three or four times per day (preferably once or twice); and such therapy may extend for a number of weeks, months or years.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were

X
24

specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

Preparation of Intermediates

5 Description 1

Methyl 4-amino-3-nitrobenzoate (D1)

To a suspension of 4-amino-3-nitrobenzoic acid (50 g, 270 mmol, 1 equiv) in MeOH (600 ml) at room temperature was added SOCl_2 (20 ml, 270 mmol, 1 equiv) dropwise. The resulting suspension was refluxed for 16 h then cooled to room temperature. The
10 suspension was filtered off to give methyl-4-amino-3-nitrobenzoate (D1) (53g, 100%) as a yellow solid which was used in the next step without further purification. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 197.3$, $\text{RT} = 2.42$ min.

Description 2

15 Methyl 4-amino-3-bromo-5-nitrobenzoate (D2)

To a solution of methyl-4-amino-3-nitrobenzoate (D1) (48 g, 244 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.4 l) at room temperature was added bromine (16.3 ml, 318 mmol, 1.3 equiv). The resulting solution was refluxed for 2 h then another 6 ml (117 mmol, 0.5 equiv) of
20 bromine were added and the solution was stirred for 1 h then cooled to room temperature. The organic phase was washed twice with a 10% sodium thiosulfite aqueous solution (200 ml) then with H_2O (200 ml), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to give methyl 4-amino-3-bromo-5-nitrobenzoate (D2) (66.2 g, 98%) as a yellow solid which was used in the next step without further purification. $[\text{M}-\text{H}]^- = 274.1$, $\text{RT} = 2.90$ min.

25 Description 3

Methyl 3-bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetyl)amino]benzoate (D3)

To a solution of methyl 4-amino-3-bromo-5-nitrobenzoate (D2) (66 g, 240 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.4 l) at 0°C was added pyridine (100 ml, 720 mmol, 3 equiv) then
30 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (51 ml, 360 mmol, 1.5 equiv) and the resulting solution was stirred for 1 h. MeOH (29 ml, 720 mmol, 3 equiv) was added and the solution was stirred for 15 min. then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt (350 ml) and the organic phase was washed three times with a 2N aqueous HCl solution (200 ml). The combined aqueous phases were acidified to pH 1 with concentrated HCl and extracted with AcOEt. The combined organic phases were washed with brine, a saturated NaHCO_3
35 aqueous solution and brine then dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to give methyl 3-bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetyl)amino]benzoate (D3) (87.2 g, 93%) as a brown oil which was used in the next step without further purification. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 372.2$, $\text{RT} = 2.92$ min.

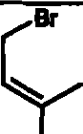
40 Description 4

Methyl 3-bromo-4-[(2E/Z)-2-buten-1-yl(trifluoroacetyl)amino]-5-nitrobenzoate (D4)

To a solution of methyl 3-bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetyl)amino]benzoate (D3) (84.5 g, 228 mmol, 1 equiv) in CH₃CN (1 l) at room temperature under nitrogen was added K₂CO₃ (37.7 g, 273 mmol, 1.2 equiv) and (2E/Z)-1-bromo-2-butene (30.5 ml, 298 mmol, 1.3 equiv) and the resulting suspension was refluxed for 2 h. (2E/Z)-1-bromo-2-butene (5 ml, 48 mmol, 0.2 equiv) was then added and the suspension refluxed for another hour then cooled to room temperature. The precipitate was filtered off and washed with AcOEt and the organic phase concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt and the organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give methyl 3-bromo-4-[(2E/Z)-2-buten-1-yl(trifluoroacetyl)amino]-5-nitrobenzoate (D4) as a brown oil (95 g, 98%) which was used in the next step without further purification. RT = 3.70 min.

Descriptions 5 and 6 (D5 and D6)

Descriptions 5 and 6 were obtained using an analogous procedure to that described for Description 4 (D4) from Description 3 (D3) using the appropriate allyl bromide indicated in the table below:

Name	Allyl bromide	[M+H] ⁺	RT (min.)
Methyl 3-bromo-5-nitro-4-[(2E)-2-penten-1-yl(trifluoroacetyl)amino]benzoate (D5)		-	3.80
Methyl 3-bromo-4-[(3-methyl-2-buten-1-yl)(trifluoroacetyl)amino]-5-nitrobenzoate (D6)		-	3.46

Description 7

20 Methyl 3-ethyl-7-nitro-1H-indole-5-carboxylate and methyl (3Z)-3-ethylidene-7-nitro-2,3-dihydro-1H-indole-5-carboxylate (D7)

To a flask charged with methyl 3-bromo-4-[(2E/Z)-2-buten-1-yl(trifluoroacetyl)amino]-5-nitrobenzoate (D4) (11.1 g, 28.1 mmol, 1 equiv), NaCOOH (1.8 g, 28.1 mmol, 1 equiv), Na₂CO₃ (6.9 g, 85.3 mmol, 2.5 equiv), NBu₄Cl (8 g, 28.7 mmol, 1.1 equiv) and Pd(OAc)₂ (440 mg, 2.0 mmol, 0.075 equiv) at room temperature under nitrogen was added DMF (100 ml) and the resulting mixture was stirred at 100°C for 1h then cooled to room temperature. The insoluble material was filtered off and washed with AcOEt and the combined organic phases were concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt and the red precipitate formed (2.6 g) was filtered off. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with CH₂Cl₂ and the red precipitate formed (2.1 g) filtered off. The organic phase was concentrated *in vacuo* and the residue (7 g, black oil) was purified by flash

8x
26

chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt : 8/4 then 1/1) to give methyl 3-ethyl-7-nitro-1*H*-indole-5-carboxylate (D7) (1.56 g, 24%) as a pale red solid. All red solids obtained (mixture of D7 and tetrabutyl ammonium salts) were washed with CH₃CN to give a mixture of methyl 3-ethyl-7-nitro-1*H*-indole-5-carboxylate and methyl (3*Z*)-3-ethylidene-7-nitro-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-carboxylate (D7) (3.36 g, 52%) which were used in the next step without further purification. [M-H]⁻ = 247.2, RT = 3.42 min.

Descriptions 8-9 (D8-D9)

Descriptions 8-9 were obtained using an analogous procedure to that described for Description 7 from the appropriate precursor indicated in the table below:

Name	Precursor	[M+H] ⁺	RT (min.)
Methyl 7-nitro-3-propyl-1 <i>H</i> -indole-5-carboxylate (D8)	D5	263.2	3.56
Methyl 3-(1-methylethyl)-7-nitro-1 <i>H</i> -indole-5-carboxylate (D9)	D6		

Description 10

Methyl 7-amino-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylate (D10)

To a suspension of methyl 3-ethyl-7-nitro-1*H*-indole-5-carboxylate and methyl (3*Z*)-3-ethylidene-7-nitro-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-carboxylate (D7) (3.1 g, 12.5 mmol, 1 equiv) in toluene (150 ml) at room temperature under nitrogen was added palladium on charcoal (10% w/w and 50% wet, 620 mg, 10% w/w) and the resulting suspension was stirred under an atmosphere of hydrogen (1 bar) for 24 h. The catalyst was filtered off through a pad of celite and washed copiously with AcOEt. The combined organic phases were concentrated *in vacuo* to give methyl 7-amino-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylate (D10) (2.65 g, 97%) as a pale yellow solid which was used in the next step without further purification. [M+H]⁺ = 219.4, RT = 2.82 min.

Descriptions 11-12 (D11-D12)

Descriptions 11-12 (D11-D12) were obtained in an analogous manner to that described for Description 10 from the appropriate precursor indicated in the table below:

Name	Precursor	[M+H] ⁺	RT (min.)
Methyl 7-amino-3-propyl-1 <i>H</i> -indole-5-carboxylate (D11)	D8	233.2	3.06
Methyl 7-amino-3-(1-methylethyl)-1 <i>H</i> -indole-5-carboxylate (D12)	D9		

Description 13

Methyl 7-[(ethenylsulfonyl)amino]-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylate (D13)

32
27

To a solution of methyl 7-amino-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylate (D10) (2.15 g, 9.87 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (70 ml) at room temperature were added pyridine (2 ml, 24.7 mmol, 2.5 equiv), DMAP (120 mg, 0.98 mmol, 0.1 equiv) and 2-chloroethanesulfonyl chloride (1.24 ml, 11.8 mmol, 1.2 equiv) and the resulting mixture was stirred for 12 h then diluted with AcOEt. The organic phase was washed with a 2N aqueous HCl solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give crude methyl 7-[(ethenylsulfonyl)amino]-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylate (D13) (2.98 g, 98%) as a purple solid which was used in the next step without further purification. [M+H]⁺ = 309.1, RT = 3.29 min.

10

Descriptions 14-15 (D14-D15)

Descriptions 14-15 (D14-D15) were obtained using an analogous manner to that described for Description 13 from the appropriate precursor indicated in the table below:

Name	Precursor	[M+H] ⁺	RT (min.)
Methyl 7-[(ethenylsulfonyl)amino]-3-propyl-1 <i>H</i> -indole-5-carboxylate (D14)	D11	323.4	2.98
Methyl 7-[(ethenylsulfonyl)amino]-3-(1-methylethyl)-1 <i>H</i> -indole-5-carboxylate (D15)	D12	323.4	3.19

15

Description 16**Methyl 7-[(3-chloropropanoyl)amino]-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylate (D16)**

To a solution of methyl 7-amino-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylate (D10) (300 mg, 1.29 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 ml) were added NEt₃ (216 μ l, 1.55 mmol, 1.2 equiv) and 3-chloropropionyl chloride (136 μ l, 1.42 mmol, 1.1 equiv) and the resulting solution was stirred at room temperature for 48 h then diluted with AcOEt and washed with H₂O. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt : 3/1) gave methyl 7-[(3-chloropropanoyl)amino]-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylate (D16) (300 mg, 72%) as a white solid. [M+H]⁺ = 309.4, RT = 3.18 min.

25

Descriptions 17-18 (D17-D18)

Descriptions 17-18 (D17-D18) were obtained using an analogous procedure to that described for Ester 2 (B2) from the appropriate precursor indicated in the table below:

30

Name	Precursor	[M+H] ⁺	RT (min.)
Methyl 7-propyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (D17)	D14	323.2	2.94
Methyl 7-(1-methylethyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (D18)	D15	323.4	2.97

Description 19
1,1-Dimethylethyl [(1*S*,2*R*)-3-amino-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (D19)

- 5 To a solution of 1,1-dimethylethyl [(1*S*)-1-[(2*S*)-2-oxiranyl]-2-phenylethyl]carbamate (25 g, 95.1 mmol, 1 equiv) [Chirex 1818W94 Lot#9924382] in MeOH (350 ml) was added aqueous ammonia (32% w/w, 180 ml, 3.2 mol, 3.3 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h then concentrated *in vacuo* to give 1,1-dimethylethyl [(1*S*,2*R*)-3-amino-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (D19) (25.2 g, 95%) as a
10 white solid which was used in the next step without further purification.

Description 20-25 (D20-D25)
Descriptions 20-25 were obtained using an analogous manner to that described for Example 1 (E1) from the appropriate acid and the appropriate amine indicated in the
15 table below:

Description	Acid Precursor	Amine Precursor	[M+H] ⁺	RT (min)
Phenylmethyl [(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-4-(3-chlorophenyl)-3-[(7-ethyl-1-methyl-2,2-dioxido-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-yl)carbonyl]amino)-2-hydroxybutyl]methycarbamate (D20)	A3	C50	653.4	3.40
Phenylmethyl [(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(7-ethyl-1-methyl-2,2-dioxido-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-yl)carbonyl]amino)-4-(3-fluorophenyl)-2-hydroxybutyl]methycarbamate (D21)	A3	C51	637.5	3.12
Phenylmethyl [(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(7-ethyl-1-methyl-2,2-dioxido-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-yl)carbonyl]amino)-2-hydroxy-4-phenylbutyl]methycarbamate (D22)	A3	C52		
Phenylmethyl [(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-hydroxy-3-[(1-methyl-7-(1-methylethyl)-2,2-dioxido-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-yl)carbonyl]amino)-4-phenylbutyl]methycarbamate (D23)	A9	C52		
Phenylmethyl [(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(7-ethyl-1-methyl-2,2-dioxido-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-	A3	C53		

yl)carbonyl]amino)-2-hydroxy-4-phenylbutyl)carbamate (D24)				
Phenylmethyl ((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[[[6-ethyl-1-methyl-2,2-dioxido-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indol-8-yl)carbonyl]amino)-2-hydroxy-4-phenylbutyl)methylcarbamate (D25)	A16	C52		

Description 26

Methyl 7-[[[(chloromethyl)sulfonyl]amino]-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylate (D26)

To a solution of methyl 7-amino-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylate (D10) (471 mg, 2.16 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 ml) at room temperature were added pyridine (260 µl, 3.24 mmol, 1.5 equiv), DMAP (26 mg, 0.22 mmol, 0.1 equiv) and chloromethanesulfonyl chloride (354 mg, 2.4 mmol, 1.1 equiv) and the resulting mixture was stirred for 2 hours then partitioned between AcOEt and a saturated NaHCO₃ aqueous solution. The two layers were separated and the organic phase was washed with H₂O, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Trituration of the residue with Et₂O gave methyl 7-[[[(chloromethyl)sulfonyl]amino]-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylate (D26) (630 mg, 92%) as a purple solid which was used in the next step without further purification.

Descriptions 27-29 (D27-D29)

Descriptions 27-29 were obtained from (2*S*)-2-(1-methylethyl)-3,6-bis(methoxy)-2,5-dihydropyrazine according to the general procedure described in: P. della Croce, C. la Rosa, E. Pizzatti *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 2635-2642:

Name
Methyl 3,5-difluoro-L-phenylalaninate (D27)
Methyl 3-fluoro-L-phenylalaninate (D28)
Methyl 3-chloro-L-phenylalaninate (D29)

Description 30

Ethyl 2-(3-methoxyphenyl)-2-methylpropanoate (D30)

To a solution of ethyl (3-methoxyphenyl)acetate (19.72 g, 0.101 m, 1 equiv) in THF (200 ml) was added NaH (8.8 g, 0.222 mol, 2.2 equiv) then iodomethane (26 ml, 0.4 mol, 4 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h then partitioned between AcOEt and a saturated NaHCO₃ aqueous solution. The two layers were separated and the organic phase washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give ethyl 2-(3-methoxyphenyl)-2-methylpropanoate (D30) (20.85 g, 98%) as an orange oil which was used in the next step without further purification.

Description 31

Ethyl 2-methyl-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propanoate (D31)

Ethyl 2-methyl-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propanoate (D31) was obtained from ethyl [3-(trifluoromethyl)phenyl]acetate in an analogous manner to the process described for Description 30 (D30).

5

Description 32**2-(3-Methoxyphenyl)-2-methylpropanoic acid (D32)**

To a solution of ethyl 2-(3-methoxyphenyl)-2-methylpropanoate (D30) (20.85g, 84 mmol, 1 equiv) in EtOH (200 ml) was added 2N NaOH aqueous solution (90 ml, 180 mmol, 1.9 equiv) and the resulting mixture was stirred at 70°C for 16 h then cooled to room temperature. Most of EtOH was removed *in vacuo* and the residue extracted with AcOEt then acidified to pH 1. The aqueous phase was then extracted with AcOEt and the organic phase dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give 2-(3-methoxyphenyl)-2-methylpropanoic acid (D32) (15g, 82%) as a yellow oil which was used in the next step without further purification.

15

Description 33**2-Methyl-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propanoic acid (D33)**

2-Methyl-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propanoic acid (D33) was obtained from ethyl 2-methyl-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propanoate (D31) in an analogous manner to the process described for Description 32 (D32).

20

Description 34**Benzyl [1-(3-methoxyphenyl)-1-methylethyl]carbamate (D34)**

To a solution of 2-(3-methoxyphenyl)-2-methylpropanoic acid (D32) (1g, 5.15 mmol, 1 equiv) in toluene (20 ml) at room temperature was added NEt₃ (1.07 ml, 7.72 mmol, 1.5 equiv) and then diphenylphosphoryl azide (2.2 ml, 10.3 mmol, 2 equiv). The resulting mixture was then heated at 80°C for 2 h then benzyl alcohol (1.61 ml, 15.45 mmol, 3 equiv) was added and the solution heated for a further 2 h, cooled to room temperature and partitioned between EtOAc and a saturated NaHCO₃ aqueous solution. The two layers were separated and the aqueous phase dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt: 9/1) gave benzyl [1-(3-methoxyphenyl)-1-methylethyl]carbamate (D34) (1g, 65%) as a yellow gum.

30

35

Description 35**Benzyl [1-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamate (D35)**

Benzyl [1-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamate (D35) was obtained from 2-methyl-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propanoic acid (D33) in an analogous manner to the process described for Description 34 (D34).

40

Description 36

5-Bromo-3-thiophenecarbaldehyde (D36)

To a suspension of 3-thiophenecarbaldehyde (10.8 g, 94.6 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (225 ml) at 0°C were added AlCl_3 (26.5 g, 199 mmol, 2.1 equiv) and Br_2 (5.1 ml, 99 mmol, 1.05 equiv) and the resulting mixture was refluxed for 7 h then cooled to room temperature. Most of the solvent was removed *in vacuo* and the residue was poured slowly onto ice. The aqueous phase was extracted twice with AcOEt and the combined organic phases were washed four times with a 2N aqueous HCl solution then with a 10% aqueous NaHSO_3 aqueous solution, a saturated NaHCO_3 aqueous solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was redissolved in AcOEt and vigorously stirred with a saturated solution of Rochelle's salts for 2 h. The layers were separated and the organic phase dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to give 5-bromo-3-thiophenecarbaldehyde (D36) as a brown oil which was used in the next step without further purification. RT = 2.38 min.

15 Description 37**5-Ethenyl-3-thiophenecarbaldehyde (D37)**

To a solution of 5-bromo-3-thiophenecarbaldehyde (D36) (2 g, 10.4 mmol, 1 equiv) in DME (45 ml) and H_2O (15 ml) was added tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (600 mg, 0.52 mmol, 0.05 equiv), and the suspension was stirred for 10 min. Triethenylboroxin-pyridine complex (prepared according to F. Kerins and D. F. O' Shea in *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 4968-4971; 2.64 g, 11 mmol, 1.05 equiv) and K_2CO_3 (1.45 g, 10.5 mmol, 1 equiv) were added and the resulting mixture was stirred at 90°C for 4 h, cooled to room temperature and diluted with AcOEt. The organic phase was washed with a saturated NaHCO_3 aqueous solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt : 9/1) gave 5-ethenyl-3-thiophenecarbaldehyde (D37) (660 mg, 100%) of adduct as a pale yellow oil. RT = 2.38 min.

Description 38**30 1,1-Dimethylethyl 2-propyn-1-ylcarbamate (D38)**

To a solution of 2-propyn-1-amine (2 g, 38.36 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 ml) at room temperature were added NEt_3 (5.3 ml, 38.18 mmol, 1.05 equiv) and bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate (8.32 g, 38.18 mmol, 1.05 equiv) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h then washed with a 2N aqueous HCl solution and a saturated NaHCO_3 aqueous solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to give 1,1-dimethylethyl 2-propyn-1-ylcarbamate (D38) (4.05 g, 72%) as colourless needles which were used in the next step without further purification.

Description 39**40 (1E/Z)-Propanal oxime (D39)**

To a solution of hydroxylamine hydrochloride (5 g, 86.2 mmol, 1 equiv) in H_2O (60 ml) were added K_2CO_3 (12.49 g, 90.5 mmol, 1.05 equiv) and propanal (12.49 g, 90.5 mmol,

1.05 equiv) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h then extracted 3 times with Et₂O. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give (1*E/Z*)-propanal oxime (D39) (4.59 g, 73%) as a clear oil which was used in the next step without further purification.

5

Description 40**1,1-Dimethylethyl [(3-ethyl-5-isoxazolyl)methyl]carbamate (D40)**

To a solution of (1*E/Z*)-propanal oxime (D39) (4 g, 54.8 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (200 ml) was added N-chloro succinimide (7.44 g, 55.8 mmol, 1.02 equiv) and the resulting solution was stirred at room temperature for 2.5 h then pyridine (20 ml, excess) was added and the brown solution stirred for 2 h. 1,1-Dimethylethyl 2-propyn-1-ylcarbamate (D38) (1.36 g, 8.72 mmol, 0.16 equiv) and DIPEA (9.5 ml, 55.8 mmol, 1.02 equiv) were added and the resulting solution was stirred at room temperature for 48 h then washed with a 2N aqueous HCl solution and a saturated NaHCO₃ aqueous solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt: 9/1) gave 1,1-dimethylethyl [(3-ethyl-5-isoxazolyl)methyl]carbamate (D40) (1.91 g, 91%) as a clear oil.

15

Description 41**20 N-[3-(Dimethylamino)-2-[(dimethyliminio)methyl]-2-propen-1-ylidene]-N-methylmethanaminium di-tetrafluoro borate salt (D41)**

To 100 ml of DMF (1.34 mol, 15 equiv) at 0°C was added POCl₃ (25.2 ml, 294 mmol, 3.3 equiv) over 2.5 h whilst maintaining the temperature below 4°C. To the resulting pale yellow solution was added bromoacetic acid (12.5 g, 89.9 mmol, 1 equiv) and the mixture is stirred at 90°C for 5 h then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. To the residue was cautiously added 2.5 g of ice at 0°C followed by sodium tetrafluoroborate (20 g, 182 mmol, 2.0 equiv) in H₂O (40 ml). The solution was cooled to -30°C and the precipitate formed was filtered off and triturated with CH₃CN to give N-[3-(dimethylamino)-2-[(dimethyliminio)methyl]-2-propen-1-ylidene]-N-methylmethanaminium di-tetrafluoro borate salt (D41) (11.8 g, 33 mmol, 37%) as a white solid which was used in the next step without further purification.

25

30

Description 42**(Hydroxymethylidene)propanedial (D42)**

To a solution of N-[3-(dimethylamino)-2-[(dimethyliminio)methyl]-2-propen-1-ylidene]-N-methylmethanaminium di-tetrafluoro borate salt (D41) (11.8 g, 33 mmol, 1 equiv) in H₂O (36 ml) was added K₂CO₃ (1.8 g, 13 mmol, 0.4 equiv) and the resulting mixture was stirred at 40°C for 5 min. then cooled to room temperature and concentrated HCl (29 ml) was slowly added. The aqueous phase was extracted 5 times with CH₂Cl₂ and the combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give (hydroxymethylidene)propanedial (D42) (2.25 g, 68%) as a white solid which was used immediately.

40

Description 43**1-(2,2,2-Trifluoroethyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (D43)**

To a solution of (hydroxymethylidene)propanedial (D42) (2.25 g, 22.5 mmol, 1 equiv) in MeOH (300 ml) and concentrated HCl (4.4 ml) at room temperature was added (2,2,2-trifluoroethyl)hydrazine hydrochloride (3.39 g, 150 mmol, 6.7 equiv) and the resulting mixture was stirred for 16 h at room temperature then concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between AcOEt and H₂O and the two layers were separated. The aqueous phase was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt 4/1 to 1/1) gave 1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (D43) (2.8 g, 83%) as a pale yellow oil.

Description 44**1,1-Dimethylethyl [(1S)-2-(cyclohexylamino)-1-methyl-2-oxoethyl]carbamate (D44)**

N-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl-L-alanine (1.5 g, 8.0 mmol, 1 equiv), EDAC.HCl (1.84 g, 9.6 mmol, 1.2 equiv), HOBT (1.47 g, 9.6 mmol, 1.2 equiv), 4-ethylmorpholine (1.76 g, 16 mmol, 2 equiv) and cyclohexylamine (1.1 ml, 9.6 mmol, 1.2 equiv) in CH₂Cl₂ (10 ml) were stirred at room temperature for 16 h. The solution was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in AcOEt. The organic phase was washed with 2N aqueous HCl solution, saturated aqueous NaHCO₃ solution and brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give 1,1-dimethylethyl [(1S)-2-(cyclohexylamino)-1-methyl-2-oxoethyl]carbamate (D44) (2.12 g, 98%) as a colourless oil which was used in the next step without further purification.

Description 45**4-((Z/E)-But-2-enylamino)-3,5-diiodo-benzoic acid ethyl ester (D45)**

To a solution of 4-amino-3,5-diiodo-benzoic acid ethyl ester (commercially available from Maybridge) (72.6 g, 0.17 mmol, 1 equiv) in DMF (450 ml) at 0°C under nitrogen was added NaH (60% in mineral oil, 7.3 g, 0.18 mmol, 1.05 equiv) portionwise over 2 min. After 10 min crotyl bromide (21.5 ml, 0.21 mmol, 1.2 equiv) in DMF (50 ml) was added *via cannula* over 5 min and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature over 30 min. 5 ml of EtOH were added and the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt and the organic phase was washed with H₂O. The aqueous phase was extracted with AcOEt and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give the title compound (D45) (82 g, 100%) as a pink solid which was used in the next step without further purification. [M+H]⁺ = 472.0, RT = 4.93 min.

Description 46**3-Ethyl-7-iodo-1 H-Indole-5-carboxylic acid ethyl ester (D46)**

To a solution of 4-((Z/E)-but-2-enylamino)-3,5-diiodo-benzoic acid ethyl ester (D45) (15 g, 31.8 mmol, 1 equiv) in DMF (150 ml) at room temperature under nitrogen were added

27
34

Pd(OAc)₂ (357 mg, 1.6 mmol, 0.05 equiv), NaCOOH (6.5 g, 95.6 mmol, 3 equiv), Na₂CO₃ (8.4 g, 79.6 mmol, 2.5 equiv) and Nbu₄Cl (8.0 g, 35.0 mmol, 1.1 equiv). The resulting suspension was stirred under nitrogen at 80°C for 30 min then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between AcOEt and H₂O and the two phases were separated. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt : 9/1) gave the title compound (D46) (6.3 g, 58%) as a white solid. [M+H]⁺ = 344.0, RT = 3.86 min.

10 **Description 47**

7-Benzylloxycarbonylamino-3-ethyl-1 H-Indole-5-carboxylic acid ethyl ester (D47)

To a solution of 3-ethyl-7-iodo-1 H-Indole-5-carboxylic acid ethyl ester (D46) (850 mg, 2.48 mmol, 1 equiv) in toluene (20 ml) at room temperature under nitrogen were added benzyl carbamate (582 mg, 3.72 mmol, 1.5 equiv), copper iodide (24 mg, 0.13 mmol, 0.05 equiv) K₃PO₄ (1.05 g, 4.8 mmol, 2 equiv) and N,N'-dimethylethylenediamine (28 µl, 0.25 mmol, 0.1 equiv) and the resulting suspension was stirred at 100°C for 30 min then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between AcOEt and H₂O and the two phases were separated. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt : 9/1) gave the title compound (D47) (250 mg, 27%) as an off white solid. [M+H]⁺ = 367.1, RT = 3.73 min.

Description 48

7-Amino-3-ethyl-1 H-Indole-5-carboxylic acid ethyl ester (D48)

To a solution of 7-benzylloxycarbonylamino-3-ethyl-1 H-Indole-5-carboxylic acid ethyl ester (D47) (250 mg, 0.68 mmol, 1 equiv) in EtOH (10 ml) were added NH₄COOH (431 mg, 6.8 mmol, 10 equiv), H₂O (2 ml), Pd (10% w/w on charcoal, 50 mg, 0.02 equiv w/w) and the resulting mixture was stirred at 70°C for 1.5 h. Another 200 mg of Pd (10% w/w on charcoal, 0.08 equiv w/w) were then added and the resulting mixture stirred at 70°C for another 30 min then cooled to room temperature. The catalyst was filtered off through a pad of celite and most of the EtOH was removed *in vacuo*. The residue was partitioned between AcOEt and H₂O and the two phases were separated. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give the title compound (D48) (150 mg, 95%) as an off white solid which was used in the next step without further purification. [M+H]⁺ = 233.1, RT = 3.19 min.

Description 49

7-(3-Chloro-propionylamino)-3-ethyl-1 H-Indole-5-carboxylic acid ethyl ester (D49)

To a solution of 7-amino-3-ethyl-1 H-Indole-5-carboxylic acid ethyl ester (D48) (300 mg, 1.29 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 ml) were added NEt₃ (216 µl, 1.55 mmol, 1.2 equiv) and 3-chloropropionyl chloride (136 µl, 1.42 mmol, 1.1 equiv) and the resulting solution was stirred at room temperature for 48 h then diluted with AcOEt and washed with H₂O.

The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt : 3/1) gave the title compound (D49) (300 mg, 72%) as a white solid. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323.4$, RT = 3.18 min.

5 **Description 50**

7-Ethenesulfonylamino-3-ethyl-1 *H*-indole-5-carboxylic acid ethyl ester (D50)

To a solution of 7-amino-3-ethyl-1 *H*-indole-5-carboxylic acid ethyl ester (D48) (1.1 g, 4.74 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 ml) at room temperature were added pyridine (575 μl , 7.11 mmol, 1.5 equiv), DMAP (88 mg, 0.47 mmol, 0.1 equiv) and 2-chloroethanesulfonyl chloride (545 μl , 5.22 mmol, 1.1 equiv) and the resulting mixture was stirred for 5 min then diluted with AcOEt. The organic phase was washed with a 2N aqueous HCl solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (20 ml) and NEt_3 (1 ml, excess) was added and the resulting solution was stirred at room temperature for 16 h then diluted with AcOEt. The organic phase was washed with H_2O , 2N aqueous HCl solution and brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to give crude title compound (D50) (1.7 g, 110%) as a brown oil which was used in the next step without further purification. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323.1$, RT = 3.29 min.

Description 51

20 **[(1*S*,2*R*)-1-Benzyl-2-hydroxy-3-(3-methoxy-benzylamino)-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (D51)**

((*S*)-(*S*)-1-Oxdranyl-2-phenyl-ethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (10 g, 38 mmol, 1 equiv) [Chirex 1819W94 Lot#9924382] was dissolved in EtOH (100 ml) and 3-methoxy-benzylamine (14.6 ml, 114 mmol, 3 equiv) was added. The resulting mixture was heated, under an atmosphere of nitrogen, for 12 h at reflux temperature. The mixture was cooled and the solvent was removed by evaporation *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt and washed three times with H_2O , dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2 to 95/5) gave the title compound (D51) (10.0 g, 66%) as a white solid.

30

Description 52

1,1-Dimethylethyl (4,4-difluorocyclohexyl)carbamate (D52)

To a solution of 1,1-dimethylethyl (4-oxocyclohexyl)carbamate (3.56 g, 16.7 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (50 ml) was added DAST (4.6 ml, 35.1 mmol, 2.1 equiv) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h. A saturated aqueous NaHCO_3 solution (20 ml) was added and the biphasic mixture was vigorously stirred at room temperature for 1h. The layers were separated and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Trituration of the residue with hexane gave 1,1-dimethylethyl (4,4-difluorocyclohexyl)carbamate (D52) (1.7 g, 43%) as a white solid which was used in the next step without further purification.

40

B/

36

Description F1**[1-(3-Methoxyphenyl)-1-methylethyl]amine (F1)**

- A flask was charged with benzyl [1-(3-methoxyphenyl)-1-methylethyl]carbamate (D34) (1 g, 3.34 mmol, 1 equiv), 10% palladium on charcoal (50% wet, 100 mg, 10% w/w),
5 NH_4COOH (2.1 g, 33 mmol, 10 equiv), EtOH (40 ml) and H_2O (8 ml). The resulting mixture was stirred at 80°C for 2 h, cooled to room temperature and the catalyst was filtered off using a pad of celite. Most of the EtOH was removed *in vacuo* and the residue was diluted with 1N HCl aqueous solution. The aqueous phase was extracted with AcOEt then basified to pH 13 and extracted twice with AcOEt. These combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to [1-(3-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amine (F1) (290 mg, 53%) as a yellow gum which was used in the next step without further purification.

Description F2**2-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]propan-2-amine (F2)**

- 2-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]propan-2-amine (F2) was obtained from benzyl {1-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}carbamate (D35) in an analogous manner to the process described for Description F1 (F1).

Description F3**2,6-Dimethyl-2-heptanamine (F3)**

- 2,6-Dimethyl-2-heptanamine (F3) was obtained according to S. S. Berg and D. T. Cowling, *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 1853-1858.

Description F4**[(3-Ethyl-5-isoxazolyl)methyl]amine hydrochloride (F4)**

- 1,1-Dimethylethyl [(3-ethyl-5-isoxazolyl)methyl]carbamate (D40) (1.28 g, 5.53 mmol, 1 equiv) was dissolved in a 4M HCl solution in dioxan (20 ml) and the resulting solution was stirred at room temperature for 2 h then concentrated *in vacuo*. Trifluorination of the residue with Et_2O gave [(3-ethyl-5-isoxazolyl)methyl]amine hydrochloride (F4) (0.82 g, 92%) as a white solid which was used in the next step without further purification.

Description F5**N'-Cyclohexyl-L-alaninamide hydrochloride salt (F5)**

- 35 N'-Cyclohexyl-L-alaninamide hydrochloride salt (F5) was obtained from 1,1-dimethylethyl [(1S)-2-(cyclohexylamino)-1-methyl-2-oxoethyl]carbamate (D44) in an analogous manner than for Description F4.

Description F6**4,4-Difluorocyclohexanamine tosic salt (F6)**

- 40 1,1-Dimethylethyl (4,4-difluorocyclohexyl)carbamate (D52) (1.0 g, 4.25 mmol, 1 equiv) was dissolved in CH_3CN (20 ml) and PTSA. H_2O (1.81 g, 8.5 mmol, 2 equiv) was added.

The resulting mixture was stirred for 16 h. The precipitate formed was filtered off and triturated with Et₂O to give 4,4-difluorocyclohexanamine tosic salt (F6) (865 mg, 66%) as a white solid which was used in the next step without further purification.

5 Preparation of Epoxides

Epoxide 1

1,1-Dimethylethyl {(1S)-2-(3,5-difluorophenyl)-1-[(2S)-2-oxiranyl]ethyl}carbamate (K1)

- 10 1,1-Dimethylethyl {(1S)-2-(3,5-difluorophenyl)-1-[(2S)-2-oxiranyl]ethyl}carbamate (K1) was obtained from methyl 3,5-difluoro-L-phenylalaninate (D27) according to the procedure described in Patent US 2003/0004360 A1.

Epoxides 2-3 (K2-K3)

- 15 Epoxides 2-3 were obtained in an analogous manner to the process described for Epoxide 1 (K1) using the appropriate alaninate indicated in the table below:

Name	Precursor
1,1-Dimethylethyl {(1S)-2-(3-fluorophenyl)-1-[(2S)-2-oxiranyl]ethyl}carbamate (K2)	D28
1,1-Dimethylethyl {(1S)-2-(3-chlorophenyl)-1-[(2S)-2-oxiranyl]ethyl}carbamate (K3)	D29

Preparation of Esters

Ester 1

- 20 **Methyl 7-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-h]indole-9-carboxylate (B1)**

- To a solution of methyl 7-[(3-chloropropanoyl)amino]-3-ethyl-1H-indole-5-carboxylate (D16) (300 mg, 0.93 mmol, 1 equiv) in DMF (10 ml) at room temperature under nitrogen was added NaH (60% in mineral oil, 41 mg, 1.02 mmol, 1.1 equiv). The resulting solution was heated to 100°C for 1 h and then cooled to room temperature. Excess NaH was neutralised with MeOH (2 ml) and the solution was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt and the organic phase was washed with H₂O, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt : 2/3) gave methyl 7-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-h]indole-9-carboxylate (B1) (120 mg, 45%) as a white solid. [M+H]⁺ = 273.0, RT = 3.08 min.
- 30

Ester 2

- 35 **Methyl 7-ethyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B2)**

To a solution of methyl 7-[(ethenylsulfonyl)amino]-3-ethyl-1H-indole-5-carboxylate (D13) (2.98 g, 9.69 mmol, 1 equiv) in DMF (40 ml) at room temperature under nitrogen was

added NaH (60% in mineral oil, 465 mg, 11.6 mmol, 1.2 equiv). After 5 min, the mixture was heated to 100°C for 1 h and then cooled to room temperature. MeOH (1 ml) was added and the solution was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt and the organic phase was washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Trituration of the residue with Et₂O gave methyl 7-ethyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B2) (1.67 g, 55%) as a brown solid which was used in the next step without further purification. [M+H]⁺ = 309.3, RT = 2.93 min.

10 **Ester 3 (Procedure A)**

Methyl 7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B3)

To a solution of methyl 7-ethyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B2) (2.07 g, 6.74 mmol, 1 equiv) in DMF (50 ml) at room temperature under nitrogen were added K₂CO₃ (4.65 g, 33.7 mmol, 5 equiv) and iodomethane (2.1 ml, 33.7 mmol, 5 equiv). The resulting mixture was stirred at 80°C for 1 h then cooled to room temperature, filtered through a pad of celite and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt and the organic phase was washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Trituration of the residue with Et₂O gave methyl 7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B3) (1.58 g, 73%) as a white solid which was used in the next step without further purification. [M+H]⁺ = 323.1, RT = 2.90 min.

25 **Ester 3 (Procedure B)**

Methyl 7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B3)

To a solution of methyl 7-ethyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B2) (191 mg, 0.82 mmol, 1 equiv) in DMF (3 ml) at room temperature were added NaH (60% dispersion in mineral oil, 50 mg, 1.25 mmol, 2 equiv) and iodomethane (46 µl, 0.74 mmol, 1.2 equiv) and the resulting solution was stirred for 1 h then partitioned between AcOEt and a saturated NaHCO₃ aqueous solution. The two layers were separated and the organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (*iso*-hexane/AcOEt 4/1 to 1/1) gave methyl 7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B3) (44 mg, 22%) as a brown gum.

Ester 4

40 **Methyl 7-ethyl-1-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B4)**

- To a solution of methyl 7-ethyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B2) (200 mg, 0.65 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (30 ml) were added phenylboronic acid (312 mg, 2.5 mmol, 3.8 equiv), Cu(OAc)₂ (228 mg, 1.25 mmol, 1.9 equiv), NEt₃ (350 μ l, 2.5 mmol, 3.8 equiv) and powdered activated 4A molecular sieves (300 mg, 150% w/w). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h then the molecular sieves were filtered off through a pad of celite and the organic phase was washed with 2N HCl aqueous solution and a 2N NaOH aqueous solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt 1/2) gave methyl 7-ethyl-1-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B4) (30 mg, 12%) as a white solid. [M+H]⁺ = 385.2, R.T. = 3.54 min.

Ester 5

- Methyl 7-ethyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B5)
Methyl 7-ethyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B5) was obtained as a by-product of the synthesis of Ester 3 (Procedure B).

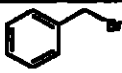
20 Esters 9 and 11 (B9 and B11)

Esters 9 and 11 (B9 and B11) were obtained in an analogous manner to that described for Ester 3 (Procedure A) using the appropriate precursor indicated in the table below:

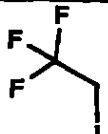
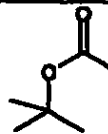
Name	Precursor	[M+H] ⁺	RT (min.)
Methyl 1-methyl-7-(1-methylethyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B9)	D18	337.4	3.13
Methyl 1-methyl-7-propyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B11)	D17	337.2	3.13

25 Esters B6-B8, B10 and B12-B13

The following esters were obtained using an analogous manner to that described for Ester 3 (Procedure A) from the appropriate precursor and alkylating reagent indicated in the table below:

Name	Precursor	Alkylating Reagent	[M+H] ⁺	RT (min.)
Methyl 6-ethyl-1-(phenylmethyl)-8a,9b-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-8-carboxylate 2,2-dioxide (B6)	B2		-	-

35
40

Methyl 7-ethyl-1-(1-methylethyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B7)	B2		351.4	3.40
Methyl 1,7-diethyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B8)	B2		337.5	3.30
Methyl 7-ethyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B10)	B2		391.4	3.36
Methyl 1-ethyl-7-propyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B12)	D17		351.2	3.26
Methyl 1-[2-[(1,1-dimethylethyl)oxy]-2-oxoethyl]-7-ethyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylate 2,2-dioxide (B13)	B2		440.4 ([M+NH ₃ +H] ⁺)	3.46

Ester 14**Methyl 6-ethyl-1*H*-[1,2,5]thiadiazino[3,4,5-*h*]indole-8-carboxylate 2,2-dioxide (B14)**

- 5 To a solution of methyl 7-[(chloromethyl)sulfonyl]amino-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylate (D26) (830 mg, 1.91 mmol, 1 equiv) in DMF (10 ml) at room temperature was added NaH (80% dispersion in mineral oil, 153 mg, 3.82 mmol, 2 equiv) and after 5 min the solution was stirred at 100°C for 1 hour then cooled to room temperature. NaH (80% dispersion in mineral oil, 50 mg, 1.25 mmol, 0.6 equiv) was added and the solution stirred at 100°C for another 1 h then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between AcOEt and a 2N aqueous HCl solution. The two layers were separated and the organic phase was washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution and brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (*iso*-hexane/AcOEt: 9/1 to 1/1) gave methyl 6-ethyl-1*H*-[1,2,5]thiadiazino[3,4,5-*h*]indole-8-carboxylate 2,2-dioxide (B14) (143 mg, 41%) as a brown solid.
- 10
- 15

Ester 16**Methyl 6-ethyl-1-methyl-1*H*-[1,2,5]thiadiazino[3,4,5-*h*]indole-8-carboxylate 2,2-dioxide (B16)**

- 20 To a solution of methyl 6-ethyl-1*H*-[1,2,5]thiadiazino[3,4,5-*h*]indole-8-carboxylate 2,2-dioxide (B14) (27 mg, 91 μmol, 1 equiv) in DMF (1 ml) at room temperature were added NaH (80% dispersion in mineral oil, 7 mg, 0.182 mmol, 2 equiv) and iodomethane (200 μl, 3.2 mmol, excess) and the resulting solution was stirred for 1 h then partitioned between AcOEt and a saturated NaHCO₃ aqueous solution. The two layers were

separated and the organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt: 8/1 to 4/1) gave methyl 6-ethyl-1-methyl-1*H*-[1,2,5]thiadiazino[3,4,5-*h*]indole-8-carboxylate 2,2-dioxide (B16) (20 mg, 71%) as a brown solid.

5 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309.1$, R.T. = 2.90 min.

Ester 15

Methyl 6-ethyl-1,3-dimethyl-1*H*-[1,2,5]thiadiazino[3,4,5-*h*]indole-8-carboxylate 2,2-dioxide (B15)

10 Methyl 6-ethyl-1,3-dimethyl-1*H*-[1,2,5]thiadiazino[3,4,5-*h*]indole-8-carboxylate 2,2-dioxide (B15) was obtained as a by-product of the synthesis of ester B16.

Ester 17

Methyl 6-ethyl-1,3,3-trimethyl-1*H*-[1,2,5]thiadiazino[3,4,5-*h*]indole-8-carboxylate 2,2-dioxide (B17)

15 Methyl 6-ethyl-1,3,3-trimethyl-1*H*-[1,2,5]thiadiazino[3,4,5-*h*]indole-8-carboxylate 2,2-dioxide (B17) was obtained as a by-product of the synthesis of ester B16.

Ester 18

20 7-Ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indole-9-carboxylic acid ethyl ester (B18)

To a solution of 7-(3-chloro-propanoylamino)-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylic acid ethyl ester (D49) (300 mg, 0.93 mmol, 1 equiv) in DMF (10 ml) at room temperature under nitrogen was added NaH (80% in mineral oil, 41 mg, 1.02 mmol, 1.1 equiv). The resulting solution was heated to 100°C for 1 h and then cooled to room temperature. Excess NaH was neutralised with EtOH (2 ml) and the solution was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt and the organic phase was washed with H_2O , dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt : 2/3) gave the title compound (B18) (120 mg, 45%) as a white solid. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287.0$, RT = 3.08 min.

Ester 19

2-Ethyl-7,7-dioxo-8,7,8,9-tetrahydro-7*H*-thia-8,9a-diaza-benzo[*c*]azulene-4-carboxylic acid ethyl ester (B19)

35 To a solution of 7-ethanesulfonylamino-3-ethyl-1*H*-indole-5-carboxylic acid ethyl ester (D50) (130 mg, 0.4 mmol, 1 equiv) in DMF (10 ml) at room temperature under nitrogen was added NaH (80% in mineral oil, 19 mg, 0.45 mmol, 1.2 equiv). After 5 min, the mixture was heated to 100°C for 1 h and then cooled to room temperature. EtOH (1 ml) was added and the solution was diluted with AcOEt. The organic phase was washed with 2*N* aqueous HCl solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to give the title compound (B19) (100 mg, 77%) as a brown solid which was used in the next step without further purification. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323.3$, RT = 2.93 min.

Ester 20

2-Ethyl-6-methyl-7,7-dioxo-6,7,8,9-tetrahydro-7H-thia-6,9a-diaza-benzo[cd]azulene-4-carboxylic acid ethyl ester (B20)

- 5 To a solution of 2-ethyl-7,7-dioxo-6,7,8,9-tetrahydro-7H-thia-6,9a-diaza-benzo[cd]azulene-4-carboxylic acid ethyl ester (B19) (200 mg, 0.621 mmol, 1 equiv) in DMF (10 ml) at room temperature under nitrogen were added NaH (60% in mineral oil, 50 mg, 1.24 mmol, 2 equiv) and, after 2 min, MeI (46 μ l, 0.74 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min then EtOH (1 ml) was
- 10 added and the solution concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt and the organic phase was washed with H₂O, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (*iso*-hexane/AcOEt : 1/1) gave the title compound (B20) (150 mg, 76%) as a white solid. $[M+H]^+ = 337.1$, RT = 3.24 min.

15

Ester 21

2-Ethyl-7,7-dioxo-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-7H-thia-6,9a-diaza-benzo[cd]azulene-4-carboxylic acid ethyl ester (B21)

- 20 To a solution of 2-ethyl-7,7-dioxo-6,7,8,9-tetrahydro-7H-thia-6,9a-diaza-benzo[cd]azulene-4-carboxylic acid ethyl ester (B19) (200 mg, 0.62 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (30 ml) were added phenylboronic acid (312 mg, 2.5 mmol, 4 equiv), copper (II) acetate (220 mg, 1.25 mmol, 2 equiv), NEt₃ (350 μ l, 2.5 mmol, 4 equiv) and activated 4A molecular sieves (300 mg). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h and then filtered. The filtrate was washed with 2N aqueous HCl solution, a 2N
- 25 aqueous NaOH solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (*iso*-hexane/AcOEt : 2/1) gave the title compound (B21) (30 mg, 12%) as a white solid. $[M+H]^+ = 399.2$, RT = 3.54 min.

Preparation of BOC-protected amines

- 30 **BOC-protected Amine 1**

Tert-butyl [(1S,2R)-1-benzyl-3-(cyclohexylamino)-2-hydroxypropyl]carbamate (H1)
Tert-butyl {(1S)-1-[(2S)-oxiran-2-yl]-2-phenylethyl}carbamate (10 g, 38 mmol, 1 equiv) [Chirex 1819W94 Lot#9924382] was dissolved in EtOH (100 ml) and cyclohexylamine (13 ml, 114 mmol, 3 equiv) was added. The resulting mixture was heated, under an

35 atmosphere of nitrogen, for 12 h at reflux temperature. The mixture was cooled and the solvent was removed by evaporation *in vacuo*. The resulting white solid was washed with H₂O and then with Et₂O before drying *in vacuo* to give tert-butyl [(1S,2R)-1-benzyl-3-(cyclohexylamino)-2-hydroxypropyl]carbamate (H1) (9.0 g, 66%).
 $[M+H]^+ = 363.2$

40

BOC-protected Amines 2-48 (H2-H48)

38
43

BOC-protected amines 2-46 were prepared in an analogous manner to that described for BOC-protected amine H1, substituting cyclohexylamine with the appropriate epoxide or amine indicated in the table below (if not commercially available):

BOC-protected amine	Epoxide precursor	Amine precursor
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino] propyl)carbamate (H2)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-(trifluoromethyl)benzyl) amino]propyl)carbamate (H3)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[1-(3-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]propyl)carbamate (H4)		F1
<i>Tert</i> -butyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-((1-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl] ethyl)amino)propyl] carbamate (H5)		F2
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-(trifluoromethoxy)benzyl)amino]propyl)carbamate (H6)		
<i>Tert</i> -butyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-3-(benzylamino)-2-hydroxypropyl]carbamate (H7)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(2-methylbenzyl)amino] propyl)carbamate (H8)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-methylbenzyl)amino] propyl)carbamate (H9)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(4-methylbenzyl)amino] propyl)carbamate (H10)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]propyl) carbamate (H11)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]propyl) carbamate (H12)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]propyl) carbamate (H13)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(2-phenylethyl)amino] propyl)carbamate (H14)		
<i>Tert</i> -butyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)propyl] carbamate (H15)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-3-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-ylamino]-2-hydroxypropyl)carbamate (H16)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(1,1,5-		F3

39
44

trimethylhexyl)amino] propyl]carbamate (H17)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-3-[[[(1-ethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)methyl]amino]-2-hydroxypropyl]carbamate (H18)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(2-methoxyethyl)amino] propyl]carbamate (H19)		
<i>Tert</i> -butyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-3-(ethylamino)-2-hydroxypropyl]carbamate (H20)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-3-[(2-fluoroethyl)amino]-2-hydroxypropyl]carbamate (H21)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-3-[(2,2-difluoroethyl)amino]-2-hydroxypropyl]carbamate (H22)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino] propyl]carbamate (H23)		
<i>Tert</i> -butyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(propylamino)propyl] carbamate (H24)		
<i>Tert</i> -butyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(isopropylamino)propyl] carbamate (H25)		
<i>Tert</i> -butyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-3-(cyclopropylamino)-2-hydroxypropyl]carbamate (H26)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)amino]propyl]carbamate (H27)		
<i>Tert</i> -butyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(prop-2-yn-1-ylamino)propyl] carbamate (H28)		
<i>Tert</i> -butyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-3-(butylamino)-2-hydroxypropyl]carbamate (H29)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[[(1 <i>S</i>)-1-methylpropyl]amino] propyl]carbamate (H30)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[[(1 <i>R</i>)-1-methylpropyl]amino] propyl]carbamate (H31)		
<i>Tert</i> -butyl ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-3-[(cyclopropylmethyl)amino]-2-hydroxypropyl]carbamate (H32)		
<i>Tert</i> -butyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(isobutylamino)propyl] carbamate (H33)		
<i>Tert</i> -butyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-3-(cyclobutylamino)-2-hydroxypropyl]carbamate (H34)		
<i>Tert</i> -butyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-3-(<i>Tert</i> -butylamino)-2-hydroxypropyl]carbamate (H35)		
<i>Tert</i> -butyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzyl-3-(cyclopentylamino)-2-hydroxypropyl]carbamate (H36)		
1,1-Dimethylethyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(2,2-dimethyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)amino]-2-hydroxy-1-		

45

(phenylmethyl)propyl]carbamate (H37)		
1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-1-[(3-chlorophenyl)methyl]-3-(cyclopropylamino)-2-hydroxypropyl]carbamate (H38)	K3	
1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-1-[(3-chlorophenyl)methyl]-3-(cyclohexylamino)-2-hydroxypropyl]carbamate (H39)	K3	
1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-1-[(3-chlorophenyl)methyl]-2-hydroxy-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)propyl]carbamate (H40)	K3	
1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-3-(cyclopropylamino)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]-2-hydroxypropyl]carbamate (H41)	K2	
1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-3-(cyclohexylamino)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]-2-hydroxypropyl]carbamate (H42)	K2	
1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]-2-hydroxy-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)propyl]carbamate (H43)	K2	
1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-3-(cyclopropylamino)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-2-hydroxypropyl]carbamate (H44)	K1	
1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-3-(cyclohexylamino)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-2-hydroxypropyl]carbamate (H45)	K1	
1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-2-hydroxy-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)propyl]carbamate (H46)	K1	

BOC-protected Amine 47

1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-1-[(3-chlorophenyl)methyl]-2-hydroxy-3-(methylamino)propyl]carbamate (H47)

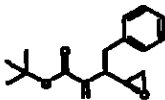
- 5 To a solution of methylamine (2N in MeOH, 6 ml, 12 mmol, 7.1 equiv) was added 1,1-dimethylethyl [(1S)-2-(3-chlorophenyl)-1-[(2S)-2-oxiranyl]ethyl]carbamate (K3) (500 mg, 1.68 mmol, 1 equiv) and the resulting mixture was stirred at 80°C for 10 min with microwaves activation then cooled to room temperature and concentrated in vacuo to give 1,1-dimethylethyl [(1S,2R)-1-[(3-chlorophenyl)methyl]-2-hydroxy-3-(methylamino)propyl]carbamate (H47) (245 mg, 44%) as a cream coloured solid which
- 10 was used in the next step without further purification. [M+H]⁺ = 329.4, RT = 2.13 min.

BOC-protected Amines 48-49 (H48-H49)

- 15 Boc-protected amines 48-49 were obtained in an analogous manner to the procedure described for BOC-protected Amine 47 using the appropriate epoxide indicated in the table below:

Boc-protected amine	Precursor	[M+H] ⁺	RT (min)
---------------------	-----------	--------------------	----------

46

	epoxide		
1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]-2-hydroxy-3-(methylamino)propyl]carbamate (H48)	K2	313.5	1.98
1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-2-hydroxy-3-(methylamino)-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H49)		295.5	1.97

BOC-protected Amine 50

Phenylmethyl [(2R,3S)-4-(3-chlorophenyl)-3-([(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)amino)-2-hydroxybutyl]methylcarbamate (H50)

- 5 To a solution of 1,1-dimethylethyl [(1S,2R)-1-[(3-chlorophenyl)methyl]-2-hydroxy-3-(methylamino)propyl]carbamate (H47) (245 mg, 0.75 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (5 ml) at 0°C were added pyridine (91 ml, 1.12 mmol, 1.5 equiv) and phenylmethyl chloridocarbonate (117 ml, 0.825 mmol, 1.1 equiv) and the resulting solution was stirred at this temperature for 4 h then concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (iso-hexane/AcOEt: 4/1 to 1/1) gave phenylmethyl [(2R,3S)-4-(3-chlorophenyl)-3-([(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)amino)-2-hydroxybutyl]methylcarbamate (H50) (227 mg, 66%) as a white foam. [M+H]⁺ = 463.4, RT = 3.58 min.

15 BOC-protected Amines 51-52 (H51-H52)

BOC-protected amines H51-H52 were obtained in an analogous manner to the procedure described for BOC-protected Amine 50 using the appropriate precursor indicated in the table below:

Boc-protected amine	Precursor	[M+H] ⁺	RT (min)
1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]-2-hydroxy-3-(methyl[(phenylmethyl)oxy]carbonyl)amino)propyl] carbamate (H51)	H48	447.4	3.39
1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-2-hydroxy-3-(methyl[(phenylmethyl)oxy]carbonyl)amino)-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H52)	H49	-	-

20

BOC-protected Amine 53

1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-([(phenylmethyl)oxy]carbonyl)amino)propyl]carbamate (H53)

- 25 A solution of 1,1-dimethylethyl [(1S,2R)-3-amino-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (D19) (25.8 g, 91.4 mmol, 1 equiv) in DMF (250 ml) at 0°C was treated with NEt₃ (15 ml, 108 mmol, 1.2 equiv) and then with benzyl chloroformate (14 ml, 98 mmol, 1.1 equiv) in DMF (50 ml) dropwise. The resulting solution was stirred at 0°C for 1 h and at room temperature for 16 h and then

42

47

concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between AcOEt and saturated aqueous NaHCO₃ solution. The resulting precipitate was diluted with H₂O and filtered to give 1,1-dimethylethyl [(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-(((phenylmethyl)oxy)carbonyl)amino)propyl]carbamate (H53) (31.5 g, 83%) as a white solid which was used in the next step without further purification.

BOC-protected Amine 54

1,1-Dimethylethyl [(1*S*,2*R*)-3-[(6-bromo-2-pyridinyl)methyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H54)
To a solution of 1,1-dimethylethyl [(1*S*,2*R*)-3-amino-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (D19) (280 mg, 1 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (6 ml) were added 6-bromo-2-pyridinecarbaldehyde (186 mg, 1 mmol, 1 equiv), AcOH (280 µl, 5 mmol, 5 equiv) and NaBH(OAc)₃ (848 mg, 4 mmol, 4 equiv) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour then washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel gave 1,1-dimethylethyl [(1*S*,2*R*)-3-[(6-bromo-2-pyridinyl)methyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H54) (360 mg, 80%) as a white solid. [M+H]⁺ = 450.4, RT = 2.44 min.

BOC-protected Amines 55-61 (H55-H61)
BOC-protected Amines 55-61 (H55-H61) were obtained in an analogous manner to that described for BOC-protected Amine 54 using the appropriate aldehyde indicated in the table below (if not commercially available):

Boc-protected amine	Aldehyde
1,1-Dimethylethyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(5-ethenyl-3-thienyl)methyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H55)	D37
1,1-Dimethylethyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl]methyl]amino]propyl]carbamate (H56)	D43
1,1-Dimethylethyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-[[5-[(methylamino)carbonyl]-3-pyridinyl]methyl]amino]-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H57)	
1,1-Dimethylethyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(2,2'-bipyridin-6-yl)methyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H58)	
1,1-Dimethylethyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(6-methyl-2-quinoxaliny)methyl]amino]-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H59)	
1,1-Dimethylethyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(3-quinollnylmethyl)amino]propyl]carbamate (H60)	
1,1-Dimethylethyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(6-methyl-2-pyridinyl)methyl]amino]-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H61)	

BOC-protected Amine 62

1,1-Dimethylethyl [(1*S*,2*R*)-3-[(5-ethyl-3-thienyl)methyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H62)

To a solution of 1,1-dimethylethyl [(1*S*,2*R*)-3-[(5-ethenyl-3-thienyl)methyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H55) (520 mg, 1.3 mmol, 1 equiv) in EtOH (100 ml) at room temperature were added 10% Palladium on charcoal (50% wet, 280 mg, 25% w/w) and NH₄COOH (1.8 g, 25.4 mmol, 20 equiv) and the resulting mixture was stirred at reflux for 2 h then cooled to room temperature. The catalyst was filtered off through a pad of celite and most of the solvent was removed. The residue was partitioned between AcOEt and a saturated NaHCO₃ aqueous solution and the layers were separated. The organic phase was washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give 1,1-dimethylethyl [(1*S*,2*R*)-3-[(5-ethyl-3-thienyl)methyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H62) (410 mg, 79%) as a white solid which was used in the next step without further purification. [M+H]⁺ = 505.1, RT = 2.71 min.

BOC-protected Amines 63-66 (H63-H66)

BOC-protected amines 63-66 were prepared in an analogous manner to that described for BOC-protected amine H1, substituting cyclohexylamine with the appropriate epoxide or amine indicated in the table below (if not commercially available):

BOC-protected amine	Epoxide precursor	Amine precursor
1,1-Dimethylethyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(5-methyl-2-pyrazinyl)methyl]amino]-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H63)		
1,1-Dimethylethyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(3-ethyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H64)		F4
1,1-Dimethylethyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(1 <i>S</i>)-2-(cyclohexylamino)-1-methyl-2-oxoethyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H65)		F5
1,1-Dimethylethyl [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(4,4-difluorocyclohexyl) amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]carbamate (H66)		F6

Preparation of Acids

Acid 1

7-Ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indole-9-carboxylic acid (A1)

To a solution methyl 7-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indole-9-carboxylate (B1) (120 mg, 0.42 mmol, 1 equiv) in EtOH (20 ml) was added 2N aqueous NaOH solution (20 ml, 40 mmol, 95 equiv). The resulting mixture was stirred for 14 h

49

- then most of EtOH was removed *in vacuo*. The residue was extracted with Et₂O. The aqueous layer was acidified using 2N aqueous HCl solution and the white precipitate formed was extracted twice with AcOEt. The combined organic solutions were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give 7-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indole-9-carboxylic acid (A1) (62 mg, 57%) as a white solid, which was used in the next step without further purification.
- [M+H]⁺ = 259.4, RT = 2.56 min.

Acid 1 (Alternative Procedure)

- 7-Ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indole-9-carboxylic acid (A1)

- To a solution 7-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indole-9-carboxylic acid ethyl ester (B18) (120 mg, 0.42 mmol, 1 equiv) in EtOH (20 ml) was added 2N aqueous NaOH solution (20 ml, 40 mmol, 95 equiv). The resulting mixture was stirred for 14 h then most of EtOH was removed *in vacuo*. The residue was extracted with Et₂O. The aqueous layer was acidified using 2N aqueous HCl solution and the white precipitate formed was extracted twice with AcOEt. The combined organic solutions were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give the title compound (A1) (62 mg, 57%) as a white solid, which was used in the next step without further purification.
- [M+H]⁺ = 259.4, RT = 2.56 min.

Acids 2-17 (A2-A17)

Acids 2-17 were prepared in an analogous manner to that described for Acid 1, from the corresponding esters indicated in the table below:

Acid	Ester	[M+H] ⁺	RT (min)
7-Ethyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylic acid 2,2-dioxide (A2)	B2	293.2	2.55
7-Ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylic acid 2,2-dioxide (A3)	B3	309.1	2.68
7-Ethyl-1-phenyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylic acid 2,2-dioxide (A4)	B4	371.1	3.14
7-Ethyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylic acid 2,2-dioxide (A5)	B5	323.4	2.68
7-Ethyl-1-(phenylmethyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylic acid 2,2-dioxide (A6)	B6	385.4	3.02
7-Ethyl-1-(1-methylethyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxylic	B7	337.4	2.80

85

50

acid 2,2-dioxde (A7)			
1,7-Diethyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxylic acid 2,2-dioxde (A8)	B8	323.4	2.70
1-Methyl-7-(1-methylethyl)-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxylic acid 2,2-dioxde (A9)	B9	323.4	2.75
7-Ethyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxylic acid 2,2-dioxde (A10)	B10	377.3	2.82
1-Methyl-7-propyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxylic acid 2,2-dioxde (A11)	B11	323.2	2.74
1-Ethyl-7-propyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxylic acid 2,2-dioxde (A12)	B12	337.2	2.88
1-{2-[(1,1-Dimethylethyl)oxy]-2-oxoethyl}-7-ethyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxylic acid 2,2-dioxde (A13)	B13	353.3 (-tBu)	2.48
6-Ethyl-1H-[1,2,5]thiadiazino[3,4,5-h]indole-8-carboxylic acid 2,2-dioxde (A14)	B14	279.3	2.45
6-Ethyl-1,3-dimethyl-1H-[1,2,5]thiadiazino[3,4,5-h]indole-8-carboxylic acid 2,2-dioxde (A15)	B15	309.4	2.80
6-Ethyl-1-methyl-1H-[1,2,5]thiadiazino[3,4,5-h]indole-8-carboxylic acid 2,2-dioxde (A16)	B16	295.4	2.70
6-Ethyl-1,3,3-trimethyl-1H-[1,2,5]thiadiazino[3,4,5-h]indole-8-carboxylic acid 2,2-dioxde (A17)	B17		

Acids 2-4 (A2-A4)

Acids 2-4 were obtained from the corresponding esters using an analogous procedure to that described for Acid 1 (Alternative Procedure):

5

Acid	Starting Material	[M+H] ⁺	RT (min)
2-Ethyl-7,7-dioxo-6,7,8,9-tetrahydro-7H-thia-6,8a-diaza-benzo[cd]azulene-4-carboxylic acid (A2)	B19	293.2	2.55
2-Ethyl-6-methyl-7,7-dioxo-6,7,8,9-tetrahydro-7H-thia-6,8a-diaza-benzo[cd]azulene-4-carboxylic acid (A3)	B20	309.1	2.68
2-Ethyl-7,7-dioxo-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-7H-thia-6,8a-diaza-benzo[cd]azulene-4-carboxylic acid	B21	371.1	3.14

(A4)			
------	--	--	--

Preparation of Amines

Amine 1

(2*R*,3*S*)-3-Amino-1-(cyclohexylamino)-4-phenylbutan-2-ol *d,l*-hydrochloride (C1)

- 5 *Tert*-butyl [(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-(cyclohexylamino)-2-hydroxypropyl]carbamate (H1) (9 g, 25 mmol, 1 equiv) was dissolved in MeOH (70 ml) and then a 4M solution of HCl in dioxane (80 ml, excess) was added. The resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature and then the solvents were removed by evaporation *in vacuo*. The resulting residue was washed with AcOEt and then with Et₂O before drying *in vacuo* to give
- 10 (2*R*,3*S*)-3-amino-1-(cyclohexylamino)-4-phenylbutan-2-ol *d,l*-hydrochloride (C1) as a white solid (7.4 g, 88%).

Amines 2-46 (C2-C46)

- 15 Amines 2-46 were prepared in an analogous manner to that described for Amine 1 (C1), from BOC-protected amines H2-H46, respectively. In some cases the 4M HCl in dioxane was replaced with 3 equivalents of *p*-toluene sulphonic acid to give the tosic acid salts as the product.

Amine	Precursor
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[(3-methoxybenzyl)amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C2)	H2
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-4-phenyl-1-[(3-(trifluoromethyl)benzyl)amino]butan-2-ol <i>d,l</i> -hydrochloride (C3)	H3
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[(1-(3-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -hydrochloride (C4)	H4
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[(1-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl)amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -hydrochloride (C5)	H5
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-4-phenyl-1-[(3-(trifluoromethoxy)benzyl)amino]butan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C6)	H6
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-(benzylamino)-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C7)	H7
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[(2-methylbenzyl)amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C8)	H8
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[(3-methylbenzyl)amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C9)	H9
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[(4-methylbenzyl)amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C10)	H10
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-4-phenyl-1-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butan-2-ol <i>tr</i> -tosylate (C11)	H11
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-4-phenyl-1-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]butan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C12)	H12

47
52

(2R,3S)-3-Amino-4-phenyl-1-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]butan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C13)	H13
(2R,3S)-3-Amino-4-phenyl-1-[(2-phenylethyl)amino]butan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C14)	H14
(2R,3S)-3-Amino-4-phenyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)butan-2-ol <i>d,l</i> -hydrochloride (C15)	H15
(2R,3S)-3-Amino-1-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C16)	H16
(2R,3S)-3-Amino-4-phenyl-1-[(1,1,5-trimethylhexyl)amino]butan-2-ol <i>d,l</i> -hydrochloride (C17)	H17
(2R,3S)-3-Amino-1-[(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C18)	H18
(2R,3S)-3-Amino-1-[(2-methoxyethyl)amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C19)	H19
(2R,3S)-3-Amino-1-(ethylamino)-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C20)	H20
(2R,3S)-3-Amino-1-[(2-fluoroethyl)amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C21)	H21
(2R,3S)-3-Amino-1-[(2,2-difluoroethyl)amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C22)	H22
(2R,3S)-3-Amino-4-phenyl-1-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]butan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C23)	H23
(2R,3S)-3-Amino-4-phenyl-1-(propylamino)butan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C24)	H24
(2R,3S)-3-Amino-1-(isopropylamino)-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C25)	H25
(2R,3S)-3-Amino-1-(cyclopropylamino)-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C26)	H26
(2R,3S)-3-Amino-1-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C27)	H27
(2R,3S)-3-Amino-4-phenyl-1-(prop-2-yn-1-ylamino)butan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C28)	H28
(2R,3S)-3-Amino-1-(butylamino)-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C29)	H29
(2R,3S)-3-Amino-1-[(1S)-1-methylpropyl]amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C30)	H30
(2R,3S)-3-Amino-1-[(1R)-1-methylpropyl]amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C31)	H31
(2R,3S)-3-Amino-1-[(cyclopropylmethyl)amino]-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C32)	H32
(2R,3S)-3-Amino-1-(isobutylamino)-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C33)	H33
(2R,3S)-3-Amino-1-(cyclobutylamino)-4-phenylbutan-2-ol <i>d,l</i> -tosylate (C34)	H34

48
53

(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-(<i>tert</i> -butylamino)-4-phenylbutan-2-ol <i>dl</i> -tosylate (C35)	H35
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-(cyclopentylamino)-4-phenylbutan-2-ol <i>dl</i> -tosylate (C36)	H36
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[(2,2-dimethyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)amino]-4-phenyl-2-butanol <i>dl</i> -tosylate (C37)	H37
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylamino)-2-butanol <i>dl</i> -tosylate (C38)	H38
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclohexylamino)-2-butanol <i>dl</i> -tosylate (C39)	H39
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-4-(3-chlorophenyl)-1-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)-2-butanol <i>dl</i> -tosylate (C40)	H40
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-(cyclopropylamino)-4-(3-fluorophenyl)-2-butanol <i>dl</i> -tosylate (C41)	H41
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-(cyclohexylamino)-4-(3-fluorophenyl)-2-butanol <i>dl</i> -tosylate (C42)	H42
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-4-(3-fluorophenyl)-1-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)-2-butanol <i>dl</i> -tosylate (C43)	H43
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-(cyclopropylamino)-4-(3,5-difluorophenyl)-2-butanol <i>dl</i> -tosylate (C44)	H44
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-(cyclohexylamino)-4-(3,5-difluorophenyl)-2-butanol <i>dl</i> -tosylate (C45)	H45
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-4-(3,5-difluorophenyl)-1-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)-2-butanol <i>dl</i> -tosylate (C46)	H46

Amines 50-52 (C50-C52)

Amines 50-52 were obtained in an analogous procedure to that described for Amine 53 (C53) from BOC-protected amines H50-H52, respectively:

5

Amine	Precursor	[M+H] ⁺	RT (min)
Phenylmethyl [(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-amino-4-(3-chlorophenyl)-2-hydroxybutyl]methylcarbamate hydrochloride (C50)	H50	363.4	2.27
Phenylmethyl [(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-amino-4-(3-fluorophenyl)-2-hydroxybutyl]methylcarbamate hydrochloride (C51)	H51	347.5	2.05
Phenylmethyl [(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl]methyl carbamate hydrochloride (C52)	H52	-	-

Amine 53

54

Phenylmethyl [(2*R*,3*S*)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl]carbamate hydrochloride (C53)

A solution of 1,1-dimethylethyl [(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-
5 ([[(phenylmethyl)oxy]carbonyl]amino)propyl]carbamate (H53) (31.5 g, 76.1 mmol, 1
equiv) in THF (300 ml) was treated with 4*N* HCl solution in dioxan (40 ml, 160 mmol, 2.1
equiv). The resulting solution was stirred at room temperature for 2 h then concentrated
in vacuo. The residue was triturated with Et₂O/*iso*-hexane to give phenylmethyl [(2*R*,3*S*)-
3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl]carbamate hydrochloride (C53) (22.1 g, 83%) as a
white solid which was used in the next step without further purification.

10

Amines 54 and 56-66 (C54 and C56-C66)

Amines 54 and 56-66 were prepared in an analogous manner to that described for
Amine 1 (C1), substituting the appropriate BOC-protected amines for *tert*-butyl [(1*S*,2*R*)-
1-benzyl-3-(cyclohexylamino)-2-hydroxypropyl]carbamate. In some cases the 4*M* HCl in
15 dioxane was replaced with 3 equivalents of *p*-toluene sulphonic acid to give the tosic
acid salts as the product.

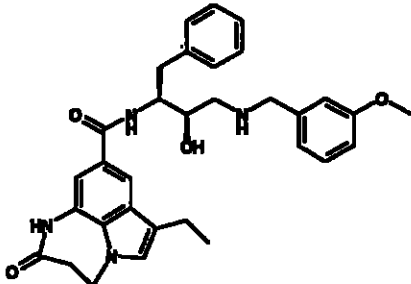
Amine	Precursor
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[[[6-bromo-2-pyridinyl)methyl]amino]-4-phenyl-2-butanol (C54)	H54
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-4-phenyl-1-[[[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)methyl]amino]-2-butanol <i>di</i> -tosylate (C56)	H56
5-[[[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl]amino]methyl]- <i>N</i> -methyl-3-pyridinecarboxamide <i>di</i> -tosylate (C57)	H57
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[(2,2'-bipyridin-6-ylmethyl)amino]-4-phenyl-2-butanol <i>di</i> -tosylate (C58)	H58
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[[[6-methyl-2-quinoxaliny)methyl]amino]-4-phenyl-2-butanol <i>di</i> -tosylate (C59)	H59
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-4-phenyl-1-[(3-quinolinylmethyl)amino]-2-butanol <i>di</i> -tosylate (C60)	H60
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[[[6-methyl-2-pyridinyl)methyl]amino]-4-phenyl-2-butanol <i>di</i> -tosylate (C61)	H61
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[[[5-ethyl-3-thienyl)methyl]amino]-4-phenyl-2-butanol <i>di</i> -tosylate (C62)	H62
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[[[5-methyl-2-pyrazinyl)methyl]amino]-4-phenyl-2-butanol <i>di</i> -hydrochloride (C63)	H63
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[[[3-ethyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-4-phenyl-2-	H64

butanol <i>d</i> -tosylate (C84)	
<i>N</i> ² -[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl]- <i>N</i> ¹ -cyclohexyl-L-alaninamide <i>d</i> -hydrochloride (C85)	H85
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Amino-1-[(4,4-difluorocyclohexyl)amino]-4-phenyl-2-butanol (C86)	H86

Preparation of Examples

Example 1

5 7-Ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indole-9-carboxylic acid [(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(3-methoxy-benzylamino)-propyl]-amide (E1)



To a solution of 7-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indole-9-carboxylic acid (A1) (31 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) in DMF (2 ml) and CH₂Cl₂ (8 ml) at room temperature was added (2*R*,3*S*)-3-amino-1-(3-methoxy-benzylamino)-4-phenylbutan-2-ol *d*-tosylate (C2) (77 mg, 0.12 mmol, 1 equiv), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride (28 mg, 0.15 mmol, 1.2 equiv), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (22 mg, 0.15 mmol, 1.2 equiv) and 4-ethylmorpholine (34 μ l, 0.27 mmol, 2.2 equiv). The resulting mixture was stirred for 4 h then a saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 ml) was added. The resulting mixture was vigorously stirred for 20 min. The layers were separated through an hydrophobic frit and the organic phase was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by trituration with Et₂O to yield 7-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indole-9-carboxylic acid [(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(3-methoxy-benzylamino)-propyl]-amide (E1) as a white solid (43.5 mg, 87 %). [M+H]⁺ = 541.5, RT = 2.51 min.

Examples 2-88 (E2-E88)

Examples 2-88 were obtained in an analogous manner to the procedure described for Example 1 using the appropriate acid and the appropriate amine:

25

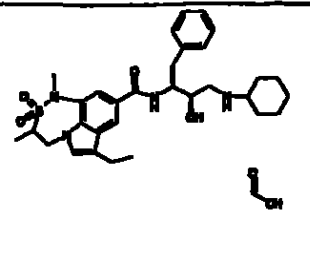
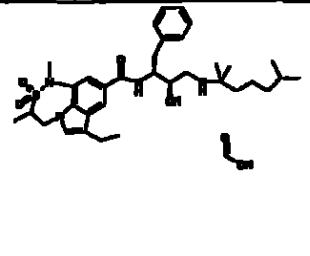
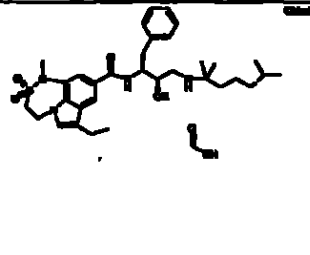
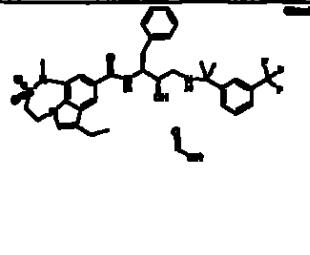
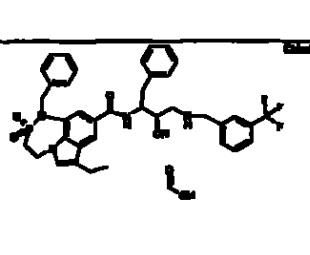
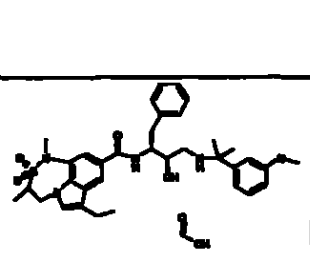
Example	Structure	Acid	Amine	[M+H] ⁺	RT (min)
---------	-----------	------	-------	--------------------	----------

54
56

7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-([3-(methyloxy)phenyl]methyl)amino)-1-(phenylmethyl)propyl]-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide (E2)		A2	C2	577.4	2.52
7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-([3-(methyloxy)phenyl]methyl)amino)-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide (E3)		A3	C2	591.4	2.6
7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-([3-(methyloxy)phenyl]methyl)amino)-1-(phenylmethyl)propyl]-1-phenyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide (E4)		A4	C2	653.3	2.85
7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-([3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)amino)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E5)		A3	C3	629.5	2.69
7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-([3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)amino)propyl]-1,3-dimethyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E6)		A5	C3	643.5	2.78
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(Cyclohexylamino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E7)		A3	C1	553.5	2.42

52

39

<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-3-(Cyclohexylamino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E8)		A5	C1	567.6	2.81
7-Ethyl-<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(1,1,5-trimethylhexyl)amino]propyl]-1,3-dimethyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E9)		A5	C17	611.7	2.89
7-Ethyl-<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(1,1,5-trimethylhexyl)amino]propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E10)		A3	C17	597.6	2.88
7-Ethyl-<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(1-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl)amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E11)		A3	C5	657.5	2.81
7-Ethyl-<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]amino]propyl]-1-(phenylmethyl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E12)		A6	C3	705.5	3.02
7-Ethyl-<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(1-methyl-1-[3-(methoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1,3-dimethyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-		A5	C4	633.6	2.64

53
58

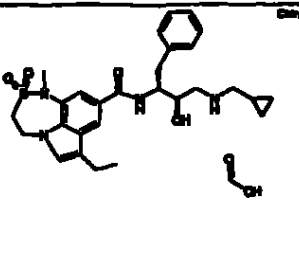
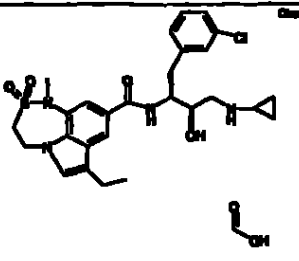
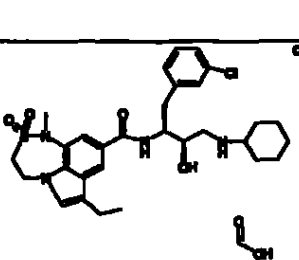
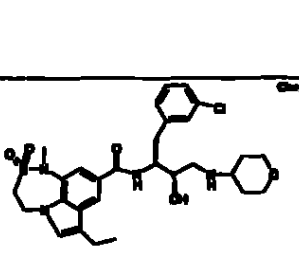
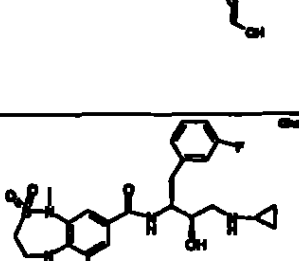
[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E13)					
7-Ethyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(1-methyl-1-[3-(methyloxy)phenyl]ethyl)amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E14)		A3	C4	619.6	2.6
7-Ethyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(1-ethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)methyl]amino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E15)		A3	C18	579.6	2.34
7-Ethyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(1-ethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)methyl]amino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-1,3-dimethyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E16)		A5	C18	593.6	2.43
7-Ethyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E17)		A3	C25	513.5	2.28
7-Ethyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E18)		A3	C15	555.6	2.28

54
59

<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(Cyclopropylamino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E19)		A3	C26	511.5	2.26
7-Ethyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)propyl]-1-(1-methylethyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E20)		A7	C15	583.5	2.41
1,7-Diethyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)propyl]-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E21)		A8	C15	589.5	2.36
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-Hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-7-(1-methylethyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E22)		A9	C25	527.5	2.47
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(Cyclohexylamino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-7-(1-methylethyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E23)		A9	C1	567.5	2.67
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(Cyclopropylamino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-7-(1-methylethyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E24)		A9	C26	525.5	2.48

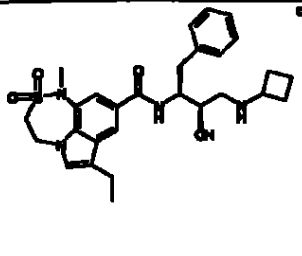
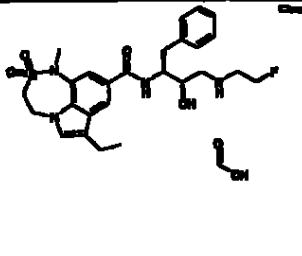
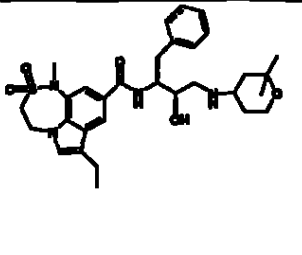
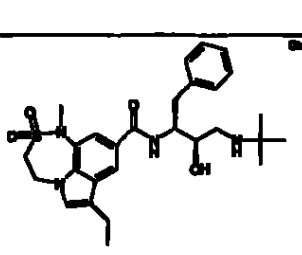
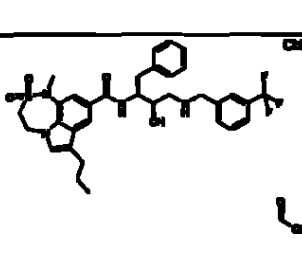
50
60

<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-Hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-(tetrahydro-2<i>H</i>-pyran-4-ylamino)propyl]-1-methyl-7-(1-methylethyl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E25)		A9	C15	569.5	2.39
<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-Hydroxy-3-([(3-(methyloxy)phenyl)methyl]amino)-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-7-(1-methylethyl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E26)		A9	C2	605.5	2.68
<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-3-(Cyclohexylamino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-1,7-diethyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E27)		A8	C1	567.5	2.55
7-Ethyl-<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E28)		A3	C23	553.4	2.8
7-Ethyl-<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E29)		A3	C27	603.4	2.95

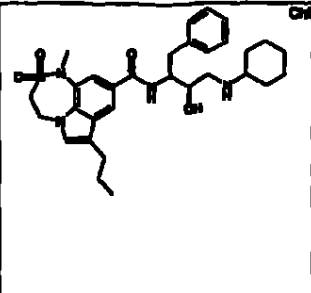
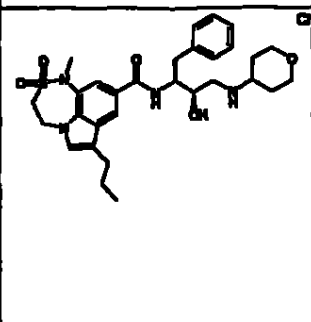
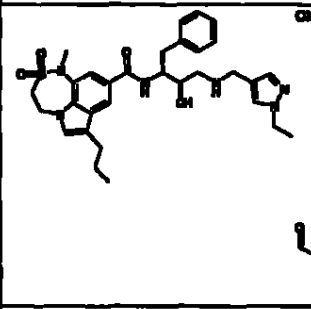
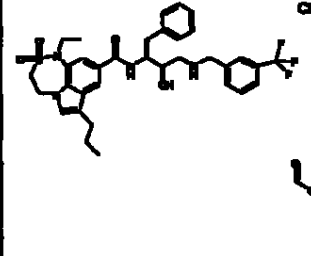
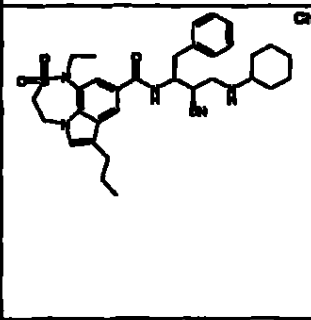
<i>N</i>-[<i>(1S,2R)</i>-3- [(Cyclopropylmethyl)amino]-2- hydroxy-1-(phenylmethyl) propyl]- 7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>- [1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2- dioxide formate salt (E30)		A3	C32	525.5	2.28
<i>N</i>-[<i>(1S,2R)</i>-1-[(3- Chlorophenyl)methyl]-3- (cyclopropylamino)-2- hydroxypropyl]-7-ethyl-1-methyl- 3,4-dihydro-1<i>H</i>- [1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2- dioxide formate salt (E31)		A3	C38	545.2	2.33
<i>N</i>-[<i>(1S,2R)</i>-1-[(3- Chlorophenyl)methyl]-3- (cyclohexylamino)-2- hydroxypropyl]-7-ethyl-1-methyl- 3,4-dihydro-1<i>H</i>- [1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2- dioxide formate salt (E32)		A3	C39	587.5	2.53
<i>N</i>-[<i>(1S,2R)</i>-1-[(3- Chlorophenyl)methyl]-2-hydroxy- 3-(tetrahydro-2<i>H</i>-pyran-4- ylamino)propyl]-7-ethyl-1-methyl- 3,4-dihydro-1<i>H</i>- [1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2- dioxide formate salt (E33)		A3	C40	589.4	2.34
<i>N</i>-[<i>(1S,2R)</i>-3- (Cyclopropylamino)-1-[(3- fluorophenyl)methyl]-2- hydroxypropyl]-7-ethyl-1-methyl- 3,4-dihydro-1<i>H</i>- [1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2- dioxide formate salt (E34)		A3	C41	529.4	2.28

57-
62

7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)propyl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E35)		A10	C15	623.4	2.45
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(Cyclohexylamino)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]-2-hydroxypropyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E36)		A3	C42	571.5	2.51
7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]-2-hydroxy-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E37)		A3	C43	573.4	2.33
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(Cyclohexylamino)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-2-hydroxypropyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E38)		A3	C45	589.4	2.65
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(Cyclopropylamino)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-2-hydroxypropyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E39)		A3	C44	547.3	2.44

<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-3-(Cyclobutylamino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide (E40)		A3	C34	525.3	2.38
7-Ethyl-<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-3-[(2-fluoroethyl)amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E41)		A3	C21	517.5	2.16
<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-3-[(2,2-Dimethyltetrahydro-2<i>H</i>-pyran-4-yl)amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide (E42)		A3	C37	583.5	2.44
<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-3-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide (E43)		A3	C35	527.6	2.41
<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-Hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]amino)propyl]-1-methyl-7-propyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E44)		A11	C3	643.4	2.88

59
64

<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(Cyclohexylamino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-7-propyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E45)		A11	C1	587.4	2.66
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-Hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)propyl]-1-methyl-7-propyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E46)		A11	C15	569.4	2.43
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(1-Ethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)methyl]amino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-7-propyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E47)		A11	C18	593.4	2.47
1-Ethyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]amino)propyl]-7-propyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E48)		A12	C3	657.4	2.94
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(Cyclohexylamino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-1-ethyl-7-propyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E49)		A12	C1	581.4	2.73

65

1-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)propyl]-7-propyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E50)		A12	C15	583.4	2.49
1-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(1-ethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)methyl]amino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-propyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E51)		A12	C18	607.4	2.53
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-2-hydroxy-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E52)		A3	C46	591.3	2.41
7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-[[2-(methyloxy)ethyl]amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E53)		A3	C19	529.5	2.28
7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(ethylamino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E54)		A3	C20	499.5	2.3

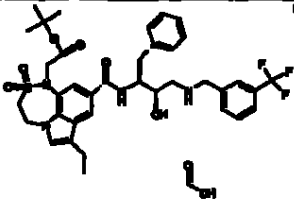
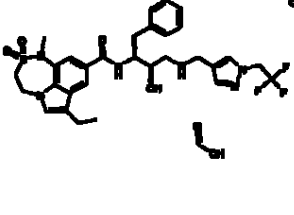
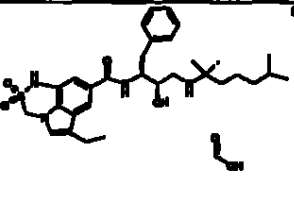
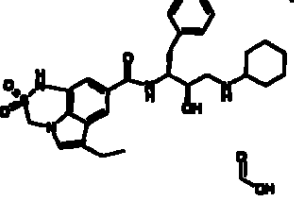
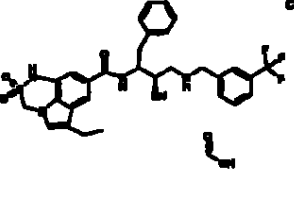
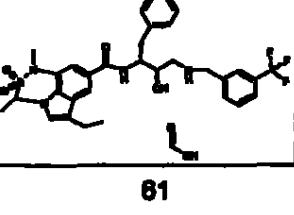
7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-3- {[(1S)-1-methylpropyl]amino}-1- (phenylmethyl)propyl]-1-methyl- 3,4-dihydro-1H- [1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- h]indole-9-carboxamide 2,2- dioxide formate salt (E55)		A3	C30	527.5	2.42
N-[(1S,2R)-3-(Butylamino)-2- hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]- 7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1H- [1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- h]indole-9-carboxamide 2,2- dioxide formate salt (E56)		A3	C29	527.5	2.5
7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1- (phenylmethyl)-3-(2-propyn-1- ylamino)propyl]-1-methyl-3,4- dihydro-1H- [1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- h]indole-9-carboxamide 2,2- dioxide (E57)		A3	C28	509.2	2.29
N-[(1S,2R)-3-(Cyclopentylamino)- 2-hydroxy-1- (phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1- methyl-3,4-dihydro-1H- [1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- h]indole-9-carboxamide 2,2- dioxide (E58)		A3	C36	539.3	2.42
7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-3- [(2-methylpropyl)amino]-1- (phenylmethyl)propyl]-1-methyl- 3,4-dihydro-1H- [1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- h]indole-9-carboxamide 2,2- dioxide (E59)		A3	C33	527.3	2.42
7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1- (phenylmethyl)-3- (propylamino)propyl]-1-methyl- 3,4-dihydro-1H- [1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- h]indole-9-carboxamide 2,2- dioxide (E60)		A3	C24	513.3	2.35

7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-3-[(1R)-1-methylpropylamino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide (E61)		A3	C31	527.3	2.42
N-[(1S,2R)-3-[(2,2-Difluoroethyl)amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide (E62)		A3	C22	535.3	2.35
7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(phenylmethyl)amino]propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E63)		A3	C7	561.6	2.6
7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(2-pyridinylmethyl)amino]propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E64)		A3	C11	562.6	2.44
7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(4-pyridinylmethyl)amino]propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E65)		A3	C13	562.6	2.35
7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-3-[(2-phenylethyl)amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E66)		A3	C14	575.4	2.64

68

68

7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)methyl]amino]propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E67)		A3	C8	645.4	2.81
7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(3-pyridinylmethyl)amino]propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E68)		A3	C12	582.8	2.35
7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-3-[(2-methylphenyl)methyl]amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E69)		A3	C8	575.4	2.6
7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-3-[(3-methylphenyl)methyl]amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E70)		A3	C9	575.4	2.62
7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-3-[(4-methylphenyl)methyl]amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E71)		A3	C10	575.4	2.62
N-[(1S,2R)-3-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-h]indole-9-carboxamide 2,2-		A3	C16	587.3	2.58

dioxide formate salt (E72)					
1,1-Dimethylethyl [7-ethyl-8- ([[(1S,2R)-2-hydroxy-1- (phenylmethyl)-3-([3- (trifluoromethyl)phenyl]methyl) amino]propyl]amino)carbonyl)- 2,2-dioxido-3,4-dihydro-1H- [1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- h]indol-1-yl]acetate formate salt (E73)		A13	C3	-	2.7
7-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1- (phenylmethyl)-3-([1-(2,2,2- trifluoroethyl)-1H-pyrazol-4- yl]methyl]amino)propyl]-1-methyl- 3,4-dihydro-1H- [1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- h]indole-8-carboxamide 2,2- dioxide formate salt (E74)		A3	C56	833.4	2.48
6-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1- (phenylmethyl)-3-([1,1,5- trimethylhexyl]amino)propyl]-1H- [1,2,5]thiadiazino[3,4,5-h]indole- 8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E75)		A14	C17	589.8	2.78
N-[(1S,2R)-3-(Cyclohexylamino)- 2-hydroxy-1- (phenylmethyl)propyl]-8-ethyl-1H- [1,2,5]thiadiazino[3,4,5-h]indole- 8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E76)		A14	C1	525.5	2.39
6-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1- (phenylmethyl)-3-([3- (trifluoromethyl)phenyl]methyl) amino]propyl]-1H- [1,2,5]thiadiazino[3,4,5-h]indole- 8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E77)		A14	C3	601.5	2.6
6-Ethyl-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1- (phenylmethyl)-3-([3- (trifluoromethyl)phenyl]methyl) amino]propyl]-1,3-dimethyl-1H-		A15	C3	629.5	2.87

65
70

[1,2,5]thiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indole-8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E78)					
6-Ethyl- <i>N</i> [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-((1-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl)amino)-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indole-8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E79)		A16	C5	643.6	2.85
<i>N</i> [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(Cyclohexylamino)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-6-ethyl-1-methyl-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indole-8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E80)		A16	C1	539.6	2.55
6-Ethyl- <i>N</i> [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-((1-methyl-1-[3-(methoxy)phenyl]ethyl)amino)-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indole-8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E81)		A16	C4	605.6	2.69
6-Ethyl- <i>N</i> [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)propyl]-1-methyl-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indole-8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E82)		A16	C15	541.6	2.33
6-Ethyl- <i>N</i> [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-((3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)amino)propyl]-1-methyl-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indole-8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E83)		A16	C3	615.5	2.78

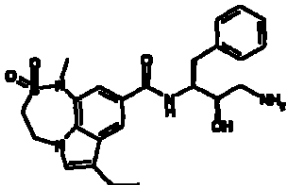
71

6-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(1,1,5-trimethylhexyl)amino]propyl]-1-methyl-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indole-8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E84)		A16	C17	583.6	2.99
6-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indole-8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E85)		A16	C25	499.5	2.38
6-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(3-(methoxy)phenyl)methyl]amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indole-8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E86)		A16	C2	577.6	2.64
6-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(1-ethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)methyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indole-8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E87)		A16	C18	565.6	2.38
6-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ylamino)propyl]-1,3,3-trimethyl-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indole-8-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E88)		A17	C15	589.5	2.53

Example 89

N-[(1*S*,2*R*)-3-Amino-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide (E89)

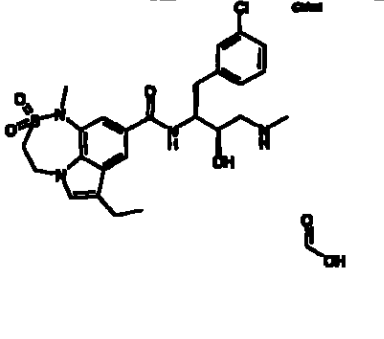
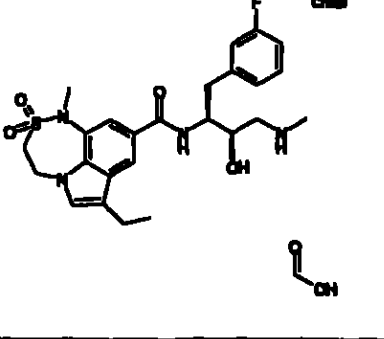
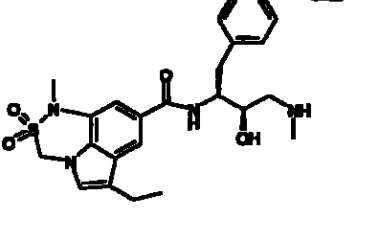
72



To a solution of phenylmethyl ((2*R*,3*S*)-3-[[7-ethyl-1-methyl-2,2-dioxido-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-yl]carbonyl]amino)-2-hydroxy-4-phenylbutyl)carbamate (D24) (1.35 g, 2.27 mmol, 1 equiv) in AcOEt (20 ml) was added 10% Palladium on charcoal (50% wet, 270 mg, 10% w/w) and the resulting mixture was stirred at room temperature under an atmosphere of hydrogen for 2 h. The catalyst was filtered off through a pad of celite and the solution concentrated *in vacuo* to give *N*-[[1*S*,2*R*]-3-amino-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide (E89) (900 mg, 90%) as a white foam. [M+H]⁺ = 471.4, RT = 2.14 min.

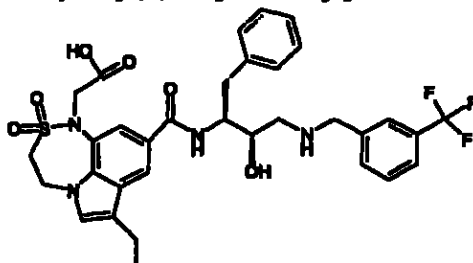
Examples 90-94 (E90-E94)
Examples 90-94 were obtained using an analogous procedure to that described in Example 89 from the appropriate precursor indicated in the table below:

Example	Structure	Precursor	[M+H] ⁺	RT (min)
7-Ethyl- <i>N</i> -[[1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>]-2-hydroxy-3-(methylamino)-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E90)		D22	485.5	2.24
<i>N</i> -[[1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>]-2-Hydroxy-3-(methylamino)-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-7-(1-methylethyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E91)		D23	499.5	2.37

<i>N</i>}-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-1-[(3-Chlorophenyl)methyl]-2-hydroxy-3-(methylamino)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E92)		D20	519.4	2.30
7-Ethyl-<i>N</i>}-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]-2-hydroxy-3-(methylamino)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E93)		D21	503.5	2.28
6-Ethyl-<i>N</i>}-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-hydroxy-3-(methylamino)-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-1<i>H</i>-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-<i>h</i>]indole-8-carboxamide 2,2-dioxide (E94)		D25	471.5	2.29

Example 95

[7-Ethyl-9-([(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-([(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]amino)propyl]amino)carbonyl)-2,2-dioxido-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-1-yl]acetic acid (E95)



To a solution of 1,1-dimethylethyl [7-ethyl-9-([(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-([(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]amino)propyl]amino)carbonyl)-2,2-dioxido-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-1-yl]acetate formate salt (E73) (10 mg) in CH_2Cl_2 (1 ml) was added TFA (1 ml) and the resulting solution was stirred at room temperature for 1h then concentrated in vacuo. Trituration of the residue with Et_2O gave

89

74

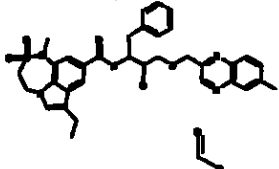
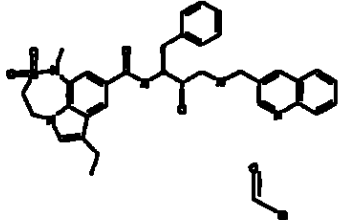
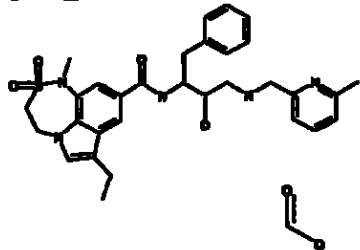
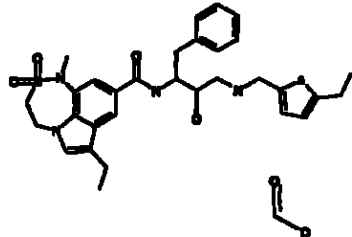
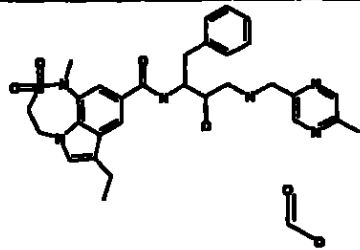
[7-ethyl-9-((1*S*,2*R*)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-((3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)amino)propyl)amino)carbonyl)-2,2-dioxdo-3,4-dihydro-1*H*-[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-1-yl]acetic acid (E95) (5 mg, 50%) as a white solid. [M+H]⁺ = 673.3, RT = 2.71 min.

5

Examples 96-106 (E96-E106)
Examples 96-106 were obtained in an analogous manner to Example 1 (E1) using the appropriate acid and the appropriate amine indicated in the table below:

Example	Structure	Acid	Amine	[M+H] ⁺	RT (min)
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(6-Bromo-2-pyridinyl)methyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxdo formate salt (E96)		A3	C54	640.4	2.64
7-Ethyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(5-[(methylamino)carbonyl]-3-pyridinyl)methyl]amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxdo formate salt (E97)		A3	C57	619.4	2.31
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(2,2'-Bipyridin-6-ylmethyl)amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxdo formate salt (E98)		A3	C58	639.5	2.59

70
75

7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(6-methyl-2-quinoxaliny)methyl]amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E99)		A3	C59	827.5	2.61
7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)-3-[(3-quinoliny)methyl]amino]propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E100)		A3	C60	812.5	2.58
7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(6-methyl-2-pyridiny)methyl]amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E101)		A3	C61	576.5	2.54
7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(5-ethyl-3-thienyl)methyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E102)		A3	C62	585.2	2.79
7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-[(5-methyl-2-pyraziny)methyl]amino]-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E103)		A3	C63	577.5	2.41

76

7-Ethyl-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(3-ethyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide (E104)		A3	C84	580.5	2.57
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(1 <i>S</i>)-2-(Cyclohexylamino)-1-methyl-2-oxoethyl]amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide (E105)		A3	C85	624.5	2.65
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(4,4-Difluorocyclohexyl)amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-7-ethyl-1-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1,2,5]thiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indole-9-carboxamide 2,2-dioxide formate salt (E106)		A3	C86	589.5	2.52

Compounds of the invention may be tested for *in vitro* biological activity in accordance with the following assays:

- 5
- (i) **Asp-2 Inhibitory assay**
- For each compound being assayed, in a 384 well plate, is added:-
- a) 1µl of a DMSO solution of the test compound (IC₅₀ curve uses ten 1 in 2 serial dilutions from 500 µM).
- b) 10 µl of substrate (FAM-[SEVNLDAEFK]-TAMRA) solution in buffer. This is prepared
- 10 by diluting 2ml of a 2mM DMSO solution of the substrate into 400ml of buffer (100mM Sodium acetate pH = 4.5, 1 l Milli-Q water, 0.08% Triton X-100 (0.5 ml/l) , pH adjusted to 4.5 using glacial acetic acid). Aminomethyl fluorescein (FAM) and tetramethyl rhodamine (TAMRA) are fluorescent molecules which co-operate to emit fluorescence at 535nm upon cleavage of the SEVNLDAEFK peptide.

*
77

c) 10 μ l enzyme solution. This is prepared by diluting 16ml of a 500nM enzyme solution into 384 ml of buffer (prepared as above).

Blank wells (enzyme solution replaced by buffer) are included as controls on each plate. Wells are incubated for 1h at room temperature and fluorescence read using a Tecan Ultra Fluorimeter/Spectrophotometer (485nm excitation, 535nm emission).

(II) Cathepsin D Inhibitory assay

For each compound being assayed, in a 384 well plate, is added:-

a) 1 μ l of a DMSO solution of the test compound (IC₅₀ curve uses ten 1 in 2 serial dilutions from 500 μ M).

b) 10 μ l of substrate (FAM-[SEVNLDAEFK]-TAMRA) solution in buffer. This is prepared by diluting 2ml of a 2mM DMSO solution of the substrate into 400ml of buffer (100mM Sodium acetate pH = 4.5, 1 l Milli-Q water, 0.06% Triton X-100 (0.5 ml/l) , pH adjusted to 4.5 using glacial acetic acid).

c) 10 μ l enzyme solution. This is prepared by diluting 1.6ml of a 200 unit/ml (in 10 mM HCl) enzyme solution into 398.4 ml of buffer (prepared as above).

Blank wells (enzyme solution replaced by buffer) are included as controls on each plate. Wells are incubated for 1h at room temperature and fluorescence read using a Tecan Ultra Fluorimeter/Spectrophotometer (485nm excitation, 535nm emission).

Pharmacological Data

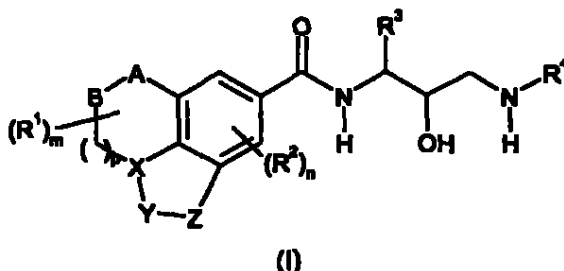
The compounds of E1-E106 were tested in the Asp-2 inhibitory assay and exhibited inhibition <10 μ M. More particularly, the compounds of Examples E3-E7, E9-E11, E13, E15-E16, E21, E27, E32, E36, E37-E39, E44, E47-E48, E51, E67, E70, E72, E74, E78-E79, E83, E86, E97, E102, E104 and E105-E106 exhibited inhibition <1 μ M in the Asp-2 inhibitory assay. Most particularly, the compounds of Examples E3, E5, E15-E16, E39, E47, E51, E67, E70, E74, E97, E102, E104 and E105 were tested in the Asp-2 inhibitory assay and the Cathepsin D inhibitory assay and exhibited inhibition <1 μ M in the Asp-2 inhibitory assay and > 100 fold selectivity for Asp2 over CatD.

Abbreviations

DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DMAP	dimethylaminophenol
DABCO	1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane
DME	dimethyl ether
THF	tetrahydrofuran
HOBT	N-hydroxybenzotriazole
FAM	carboxyfluorescein
TAMRA	carboxytetramethylrhodamine
[]	single amino acid letter code relating to peptide sequence

Claims

- 1. A compound of formula (I):**



wherein

R¹ and R² independently represent C₁₋₃ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, halogen, C₁₋₃ alkoxy, amino, cyano or hydroxy;

10 m and n independently represent 0, 1 or 2:

p represents 1 or 2:

A-B represents $\text{-NR}^5\text{-SO}_2\text{-}$ or $\text{-NR}^5\text{-CO-}$:

R⁵ represents hydrogen, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₂₋₈ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylC₁₋₈ alkyl-, heteroarylC₁₋₈ alkyl-, arylC₂₋₈ cycloalkyl- or heteroarylC₂₋₈ cycloalkyl-;

X-Y-Z represents $-N-CR^a=CR^b-$;

R³ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl;

R⁸ represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylC₁₋₆ alkyl-, heteroarylC₁₋₆ alkyl-, arylC₂₋₆ cycloalkyl-, heteroarylC₂₋₆ cycloalkyl-, -COOR¹⁰, -OR¹⁰,

20 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{COC}_{1-8}$ alkyl or $-\text{SO}_2\text{C}_{1-8}$ alkyl (wherein R^{10} and R^{11}

Independantly represent hydrogen, C₁₋₄ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl);

R³ represents optionally substituted C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, -C₁₋₈ alkyl-C₂₋₈ cycloalkyl, -C₁₋₈ alkyl-aryl, -C₁₋₈ alkyl-heteroaryl or -C₁₋₈ alkyl-heterocyclyl;

25 R^4 represents hydrogen, optionally substituted C_{1-10} alkyl, C_{2-8} alkynyl, $-C_{2-8}$ cycloalkyl, $-C_{2-8}$ cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocycdyl, $-C_{1-8}$ alkyl- C_{2-8} cycloalkyl, $-C_{2-8}$ cycloalkyl-aryl, $-heterocycdyl-aryl$, $-C_{1-8}$ alkyl-aryl-heteroaryl, $-C(R^aR^b)-CONH-C_{1-8}$ alkyl, $-C(R^aR^b)-CONH-C_{2-8}$ cycloalkyl, $-C_{1-8}$ alkyl-S- C_{1-8} alkyl, $-C_{1-8}$ alkyl-NR^aR^d, $-C(R^aR^b)-C_{1-8}$ alkyl, $-C(R^aR^b)-aryl$, $-C(R^aR^b)-heteroaryl$, $-C(R^aR^b)-heteroaryl-heteroaryl$, $-C(R^aR^b)-C_{1-8}$ alkyl-aryl, $-C(R^aR^b)-C_{1-8}$ alkyl-heteroaryl, $-C(R^aR^b)-C_{1-8}$ alkyl-heterocycdyl, $-C_{1-8}$ alkyl-O- C_{1-8} alkyl-aryl, $-C_{1-8}$ alkyl-O- C_{1-8} alkyl-heteroaryl or $-C_{1-8}$ alkyl-O- C_{1-8} alkyl-heterocycdyl;

R^a and R^b independently represent hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl or C₃₋₆ cycloalkyl, or R^a and R^b together with the carbon atom to which they are attached may form a C₃₋₆ cycloalkyl or heterocyclyl group;

35 **R^c and R^d independently represent hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₂₋₆ cycloalkyl or R^c and R^d together with the nitrogen atom to which they are attached may form a nitrogen containing heterocyclyl group;**

74

- wherein said aryl, heteroaryl or heterocyclyl groups of R^a - R^b , R^c and R^a - R^d may be optionally substituted by one or more (eg. 1 to 5) C_{1-6} alkyl, halogen, halo C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkoxy, oxo, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkynyl, C_{2-6} alkenyl, amino, cyano, nitro, - $NR^{22}COR^{23}$, - $CONR^{22}R^{23}$, - SO_2R^{22} , - $SO_2NR^{22}R^{23}$, - $COOR^{22}$, - C_{1-6} alkyl- $NR^{22}R^{23}$ (wherein R^{22} and R^{23} independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl), - C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl, - C_{1-6} alkanoyl or hydroxy groups; and wherein said alkyl and cycloalkyl groups of R^1 - R^f , R^g - R^{11} , R^{22} - R^{23} and R^a - R^d may be optionally substituted by one or more (eg. 1 to 6) halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylamino, amino, cyano, hydroxy, carboxy or - $COOC_{1-6}$ alkyl groups; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
2. A compound according to claim 1 which is a compound of formula E1-E106 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as defined in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in admixture with one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers.
4. A compound of formula (I) as defined in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use as a pharmaceutical.
5. Use of a compound of formula (I) as defined in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the treatment of diseases characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits.
6. Use of a compound of formula (I) as defined in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of diseases characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits.
7. A method of treatment or prophylaxis of diseases characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits which comprises administering to a patient an effective amount of a compound of formula (I) as defined in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
8. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as defined in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use in the treatment of diseases characterised by elevated β -amyloid levels or β -amyloid deposits.

DERIVADOS TRICICLICOS DE INDOL Y SU USO EN EL TRATAMIENTO
DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

La presente invención se refiere a compuestos de hidroxietilamina novedosos que tienen actividad inhibidora de Asp2 (β -secretasa, BACE1 o Memapsina); procedimientos para su preparación; composiciones que los contienen; y su uso en el tratamiento de enfermedades
10 caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide, particularmente la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cerebral degenerativo en el cual la deposición extracelular de A β en forma de placas seniles representa una marca distintiva patológica de la enfermedad (Selkoe,
15 D.J. (2001), *Physiological Reviews*, 81: 741-766). La presencia de placas seniles va acompañada de una respuesta inflamatoria prominente y pérdida neuronal. El β -amiloide (A β) existe en formas fibrilares solubles e insolubles, y se ha identificado una forma fibrilar específica como la especie neurotóxica predominante (Vassar, R. y Citron, M. (2000), *Neuron* 27: 419-422). Además,
20 se ha reportado que la demencia se correlaciona más estrechamente con la concentración de amiloide soluble que con la carga de la placa (Naslund, J. y otros (2000), *J. Am. Med. Assoc.* 12: 1571-1577; Younkin, S. (2001) *Nat. Med.* 1: 8-19). Se sabe que el A β es producido por la descomposición de la

proteína precursora de beta-amiloide (también conocida como APP) efectuada por una enzima aspartil proteasa conocida como Asp2 (también conocida como β -secretasa, BACE1 o Memapsina) (De Strooper, B. y Konig, G. (1999), *Nature* 402: 471-472).

5 Por lo tanto, se ha propuesto que la inhibición de la enzima Asp2 reduciría el procesamiento de APP y consecuentemente reduciría la concentración de los péptidos A β encontrados en el cerebro. Por lo tanto, también se considera que la inhibición de la enzima Asp2 sería un blanco terapéutico efectivo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

10 La APP es degradada por una variedad de enzimas proteolíticas (De Strooper, B. y Konig, G. (1999), *Nature* 402: 471-472). Las enzimas clave de la ruta amiloidogénica son Asp2 (β -secretasa) y γ -secretasa; ambas son proteinasas aspárticas y la descomposición de APP efectuada por estas enzimas genera A β . Se ha mostrado que la ruta de α -secretasa, no
15 amiloidogénica, que impide la formación de A β , es catalizada por varias proteinasas, siendo el mejor candidato ADAM10, una desintegrina y metaloproteinasa. Se ha afirmado que Asp1 muestra actividad tanto α -secretasa como β -secretasa *in vitro*. El patrón de expresión de Asp1 y Asp2 es muy diferente, siendo expresada altamente Asp2 en el páncreas y cerebro,
20 mientras que la expresión Asp1 ocurre en muchos otros tejidos periféricos. El ratón Asp2 knockout indica que la falta de Asp2 suprime la producción de A β y también muestra que en este modelo de animal la Asp1 endógena no puede sustituir la deficiencia de Asp2 (Luo, Y. y otros (2001), *Nat Neurosci* 4: 231-

232; Cai, H. y otros (2001), *Nat Neurosci*, 4: 233-234; Roberds, S.L. y otros (2001), *Hum. Mol. Genet.* 10: 1317-1324).

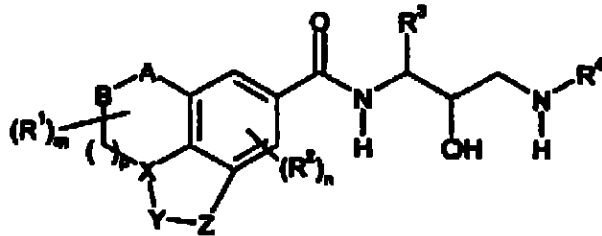
Para que un agente sea terapéuticamente útil en el tratamiento de la enfermedad Alzheimer, es preferible que dicho agente sea un inhibidor potente de la enzima Asp2, pero idealmente también debe ser selectivo de Asp2 sobre otras enzimas de la familia de aspartil proteinasa, por ejemplo la catapsina D (Connor, G.E. (1998) "Cathepsin D" en "Handbook of Proteolytic Enzymes", Barrett, A. J., Rawlings, N. D., & Woessner, J. F. (Eds) Academic Press, Londres, p. 828-836).

10 WO 01/70672, WO 20/02512, WO 02/02505 y WO 02/02506 (Elan Pharmaceuticals Inc.), describen una serie de compuestos de hidroxietilamina que tienen actividad β -secretasa, lo que significa que son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los autores de la presente han encontrado una serie novedosa de compuestos que son potentes inhibidores de la enzima Asp2, indicando así el potencial de estos compuestos como efectivos en el tratamiento de la enfermedad caracterizada por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide, como en la enfermedad de Alzheimer.

De esta manera, de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se provee un compuesto de fórmula (I):

20



(I)

5

en donde R^1 y R^2 representan independientemente alquilo de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , halógeno, alcoxi de C_{1-3} , aminó, ciano o hidroxí;

m y n representan independientemente 0, 1 o 2;

p representa 1 o 2;

10

A-B representa $-NR^5-SO_2-$ o $-NR^5-CO-$;

R^5 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{3-6} , alquinilo de C_{3-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C_{1-6} , heteroaril-alquilo de C_{1-6} , aril-cicloalquilo de C_{3-6} o heteroaril-cicloalquilo de C_{3-6} ;

15

X-Y-Z representa $-N-CR^8=CR^9-$;

R^8 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^9 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C_{1-6} , heteroaril-alquilo de C_{1-6} , aril-cicloalquilo de C_{3-6} , heteroaril-cicloalquilo de C_{3-6} , $-COOR^{10}$, $-OR^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-CO$ -alquilo de C_{1-6} o $-SO_2$ -alquilo de C_{1-6} (en donde R^{10} y R^{11} representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6});

20

R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido opcionalmente, alquenilo

de C₂₋₈, alquino de C₂₋₈, -alquil(C₁₋₈)-cicloalquilo de C₃₋₈, -alquil(C₁₋₈)-arilo, -alquil(C₁₋₈)-heteroarilo o -alquil(C₁₋₈)-heterociclilo;

R^a representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀ sustituido opcionalmente, alquino de C₂₋₈, -cicloalquilo de C₃₋₈, -cicloalqueno de C₃₋₈,
5 arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquil(C₁₋₈)-cicloalquilo de C₃₋₈, -cicloalquil(C₃₋₈)-arilo, -heterocicli-arilo, -alquil(C₁₋₈)-aril-heteroarilo, -C(R^aR^b)-CONH-alquilo de C₁₋₈, -C(R^aR^b)-CONH-cicloalquilo de C₃₋₈, -alquil(C₁₋₈)-S-alquilo de C₁₋₈, -alquil(C₁₋₈)-NR^cR^d, -C(R^aR^b)-alquilo de C₁₋₈, -C(R^aR^b)-arilo, -C(R^aR^b)-heteroarilo, -C(R^aR^b)-heteroaril-heteroarilo, -C(R^aR^b)-alquil(C₁₋₈)-arilo, -
10 C(R^aR^b)-alquil(C₁₋₈)-heteroarilo, -C(R^aR^b)-alquil(C₁₋₈)-heterociclilo, -alquil(C₁₋₈)-O-alquil(C₁₋₈)-arilo, -alquil(C₁₋₈)-O-alquil(C₁₋₈)-heteroarilo o -alquil(C₁₋₈)-O-alquil(C₁₋₈)-heterociclilo;

R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₈, alquino de C₂₋₈ o cicloalquilo de C₃₋₈, o R^a y R^b, junto
15 con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ o heterociclilo;

R^c y R^d representan independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₈, alquino de C₂₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈, o R^c y R^d, junto
20 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno;

en donde dichos grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo de R³-R⁵, R⁹ y R^a-R^d, pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos (por ejemplo de 1 a 5) alquilo de C₁₋₈, halógeno, haloalquilo de C₁₋₈, haloalcoxi

de C₁₋₆, oxo, alcoxi de C₁₋₆, alquinilo de C₂₋₆, alquenilo de C₂₋₆, amino, ciano, nitro, -NR²²COR²³, -CONR²²R²³-SO₂R²², -SO₂NR²²R²³, -COOR²², -alquil(C₁₋₆)-NR²²R²³ (en donde R²² y R²³ representan independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₆), -alquil(C₁₋₆)-O-alquilo de C₁₋₆, -alcanoilo de C₁₋₆ o hidroxí;

y en donde dichos grupos alquilo y cicloalquilo de R¹-R⁵, R⁶-R¹¹, R²²-R²³ y R^a-R^d, pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos (por ejemplo de 1 a 6) halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆, amino, ciano, hidroxí, carboxí o -COO-alquilo de C₁₋₆;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto particular de la presente invención, se provee un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, en donde:

p representa 2; y

R⁵ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁₋₆, heteroaril-alquilo de C₁₋₆, aril-cicloalquilo de C₃₋₆ o heteroaril-cicloalquilo de C₃₋₆; y

R³ representa alquilo de C₁₋₆ sustituido opcionalmente, -alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo de C₃₋₆, -alquil(C₁₋₆)-arilo, -alquil(C₁₋₆)-heteroarilo o -alquil(C₁₋₆)-heterociclilo; y

R⁴ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀ sustituido opcionalmente, -cicloalquilo de C₃₋₆, -cicloalquenilo de C₃₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo de C₃₋₆, -cicloalquil(C₃₋₆)-arilo, heterociclilarilo, -alquil(C₁₋₆)-aril-heteroarilo, -C(R^aR^b)-CONH-alquilo de C₁₋₆, -C(R^aR^b)-

CONH-cicloalquilo de C₃₋₈, -alquil(C₁₋₆)-S-alquilo de C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-NR^cR^d, -C(R^aR^b)-alquilo de C₁₋₆, -C(R^aR^b)-arilo, -C(R^aR^b)-alquil(C₁₋₆)-arilo, -C(R^aR^b)-alquil(C₁₋₆)-heteroarilo, -C(R^aR^b)-alquil(C₁₋₆)-heterociclilo, -alquil(C₁₋₆)-O-alquil(C₁₋₆)-arilo, -alquil(C₁₋₆)-O-alquil(C₁₋₆)-heteroarilo o -alquil(C₁₋₆)-O-alquil(C₁₋₆)-heterociclilo; y

R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o R^a y R^b, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ o heterociclilo;

R^c y R^d representan independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, o R^c y R^d, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo;

los sustituyentes opcionales para los grupos alquilo y cicloalquilo de R³ y R⁴ incluyen uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2 o 3) halógeno, alcoxi de C₁₋₆, amino, ciano o hidroxil;

y en donde dichos grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo de R³, R⁴, R⁵ y R⁹ pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2 o 3) alquilo de C₁₋₆, halógeno, -CF₃, -OCF₃, oxo, alcoxi de C₁₋₆, alquinilo de C₂₋₆, alquenilo de C₂₋₆, amino, ciano, nitro, -NR²²COR²³, -CONR²²R²³-alquil(C₁₋₆)-NR²²R²³ (en donde R²² y R²³ representan independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₈), -alquil(C₁₋₆)-O-alquilo de C₁₋₆, -alcanoilo de C₁₋₆ o hidroxil.

Las referencias a alquilo incluyen referencias a isómeros alifáticos de cadena recta y ramificada del alquilo correspondiente. Se

apreciará que se deben interpretar similarmente las referencias a alquenilo y alquenilo.

Las referencias a cicloalquilo de C₃₋₈ incluyen referencias a todos los isómeros alicíclicos (incluyendo los ramificados) del alquilo
5 correspondiente.

Las referencias a "arilo" incluyen referencias a anillos aromáticos monocíclicos carbocíclicos (por ejemplo fenilo) y anillos aromáticos carbocíclicos bicíclicos (por ejemplo naftilo), o anillos carbocíclicos benzofusionados, tales como un cicloalquilo de C₃₋₈ fusionado con un anillo de
10 fenilo (por ejemplo dihidroindenilo).

Las referencias a "heteroarilo" incluyen referencias a anillos aromáticos heterocíclicos mono- y bicíclicos que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos monocíclicos incluyen sin limitación, por ejemplo,
15 tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, tetrazolilo y similares. Los ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos incluyen, por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo,
20 pirrolopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo y similares.

Las referencias a "heterociclilo" incluyen referencias a un anillo

monocíclico no aromático de 5-7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de anillos no aromáticos heterocíclicos incluyen por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, oxatianoilo, dítianoilo, dioxanilo, 5 pirrolidinilo, dioxolanilo, oxatiolanilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, pirazolidinilo y similares.

El término "heterocíclico que contiene nitrógeno" representa cualquier grupo heterocíclico como se define arriba, que contiene un átomo de nitrógeno.

10 Preferiblemente, A-B representa $-NR^5-SO_2-$.

Preferiblemente, R^5 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-8} (por ejemplo, metilo, etilo o i-propilo) sustituido opcionalmente con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2 o 3) halógeno (por ejemplo trifluoroetilo), carboxi (por ejemplo $-CH_2COOH$) o $-COO-$ alquilo de C_{1-8} (por ejemplo $-CH_2COO-t$ -Bu), arilo (por ejemplo fenilo) o aril-alquilo de C_{1-8} (por ejemplo bencilo). Muy 15 preferiblemente, R^5 representa alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo o etilo) o arilo (por ejemplo fenilo), en especial alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo o etilo).

Preferiblemente, m representa 0 o 1, de preferencia 0.

20 Cuando está presente, R^1 es preferiblemente alquilo de C_{1-3} (por ejemplo metilo).

Preferiblemente, n representa 0.

Preferiblemente, p representa 2.

Preferiblemente, R^8 representa hidrógeno.

Preferiblemente, R^9 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o isopropilo), muy preferiblemente alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, etilo, propilo o isopropilo).

- 5 Preferiblemente, R^3 representa -alquil(C_{1-6})-arilo (por ejemplo, bencilo) sustituido opcionalmente con uno o dos átomos de halógeno (por ejemplo, cloro o flúor). Por ejemplo, R^3 representa preferiblemente bencilo no sustituido, 3-clorobencilo, 3-fluorobencilo o 3,5-difluorobencilo.

Preferiblemente, R^4 representa

- 10 -hidrógeno;
-alquilo de C_{1-10} (por ejemplo, metilo, etilo, i-propilo, propilo, metilpropilo, dimetiletilo, butilo, 1,5-dimetilhexilo o 1,1,5-trimetilhexilo) sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno (por ejemplo, fluoroetilo, difluoroetilo o pentafluoropropilo) o alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);
- 15

alquinilo de C_{2-6} (por ejemplo, propinilo);

-cicloalquilo de C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno (por ejemplo, flúor) o alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

- 20 -alquil(C_{1-6})-cicloalquilo de C_{3-6} (por ejemplo, $-CH_2$ -ciclopropilo);
arilo (por ejemplo, dihidroindenilo);
-heterocicilo (por ejemplo, tetrahidropiranilo);
- $C(R^a R^b)$ -arilo (por ejemplo, bencilo, 1-metil-1-feniletilo o α, α -

dimetilbencilo) sustituido opcionalmente (por ejemplo, sustituido en las posiciones 3 y 5) con uno o más grupos halógeno, ciano, nitro, haloalquilo de C₁₋₈ (por ejemplo, -CF₃), haloalcoxi de C₁₋₈ (por ejemplo, -OCF₃), alquilo de C₁₋₈ (por ejemplo, metilo) o alcoxi de C₁₋₈ (por ejemplo, metoxi), alquinilo de C₂₋₈,
 5 alquenilo de C₂₋₈, amino, -NR²²COR²³, -CONR²²R²³, -SO₂R²², -SO₂NR²²R²³, -COOR²², -alquil(C₁₋₈)-NR²²R²³, -alcanoilo de C₁₋₈ o hidroxí;

-C(R^aR^b)-heteroarilo (por ejemplo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-piridinilo, -CH₂-quinoxalinilo, -CH₂-quinolinilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-pirazinilo o -CH₂-isoxazolilo) sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de C₁₋₈
 10 (por ejemplo, metilo o etilo), halógeno (por ejemplo, bromo), haloalquilo de C₁₋₈ (por ejemplo, trifluoroetilo) o -CONR²²R²³ (por ejemplo, -CONHMe);

-C(R^aR^b)-heteroaril-heteroarilo (por ejemplo, -CH₂-piridinil-piridinilo);

-C(R^aR^b)-alquil(C₁₋₈)-arilo (por ejemplo, -(CH₂)₂-fenilo);

15 -C(R^aR^b)-CONH-cicloalquilo de C₃₋₈ (por ejemplo, C(R^aR^b)-CONH-ciclohexilo); o

-cicloalquil(C₃₋₈)-arilo.

Muy preferiblemente, R⁴ representa:

-alquilo de C₁₋₁₀ (por ejemplo, metilo, etilo, i-propilo, propilo, metilpropilo, dimetiletilo, butilo, 1,5-dimetilhexilo o 1,1,5-trimetilhexilo)
 20 sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno (por ejemplo, fluoroetilo, difluoroetilo o pentafluoropropilo) o alcoxi de C₁₋₈ (por ejemplo, metoxi);

-cicloalquilo de C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno (por ejemplo, flúor) o alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

arilo (por ejemplo, dihidroindenilo);

5 -heterociclilo (por ejemplo, tetrahidropiránilo);

- $C(R^a R^b)$ -arilo (por ejemplo, bencilo, 1-metil-1-feniletilo o α, α -dimetilbencilo) sustituido opcionalmente (por ejemplo, sustituido en las posiciones 3 y 5) con uno o más grupos halógeno, ciano, haloalquilo de C_{1-6} (por ejemplo, $-CF_3$), haloalcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, $-OCF_3$), alquilo de C_{1-6}

10 (por ejemplo, metilo) o alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);

- $C(R^a R^b)$ -heteroarilo (por ejemplo, $-CH_2$ -pirazolilo, $-CH_2$ -piridinilo, $-CH_2$ -quinoxalinilo, $-CH_2$ -quinolinilo, $-CH_2$ -tienilo, $-CH_2$ -pirazinilo o $-CH_2$ -isoxazolilo) sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo o etilo), halógeno (por ejemplo, bromo), haloalquilo de C_{1-6}

15 a (por ejemplo, trifluoroetilo) o $-CONR^{22}R^{23}$ (por ejemplo, $-CONHMe$); o

- $C(R^a R^b)$ -CONH-cicloalquilo de C_{3-8} (por ejemplo, $C(R^a R^b)$ -CONH-ciclohexilo).

Muy preferiblemente, R^4 representa:

-alquilo de C_{1-10} (por ejemplo, 1,1,5-trimetilhexilo);

20 -cicloalquilo de C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropilo o ciclohexilo) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) o grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

arilo (por ejemplo, dihidroindenilo);

-heterociclilo (por ejemplo, tetrahidropiraniilo);

-C(R^aR^b)-arilo (por ejemplo, bencilo o 1,1-dimetil-fenilo) sustituido opcionalmente (por ejemplo, sustituido en las posiciones 3 y 5) con uno o más grupos haloalquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, -CF₃), haloalcoxi de C₁₋₆ (por ejemplo, -OCF₃), alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o alcoxi de C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi);

-C(R^aR^b)-heteroarilo (por ejemplo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-piridinilo, -CH₂-tienilo o -CH₂-isoxazolilo) sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, etilo), haloalquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, trifluoroetilo) o -CONR²²R²³ (por ejemplo, -CONHMe); o

-C(R^aR^b)-CONH-cicloalquilo de C₃₋₆ (por ejemplo, C(R^aR^b)-CONH-ciclohexilo).

De forma especialmente preferible, R⁴ representa:

-cicloalquilo de C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo o ciclohexilo) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, flúor);

-heterociclilo (por ejemplo, tetrahidropiraniilo);

-C(R^aR^b)-arilo (por ejemplo, bencilo) sustituido opcionalmente (por ejemplo, sustituido en las posiciones 3 y 5) con uno o más grupos haloalquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, -CF₃), haloalcoxi de C₁₋₆ (por ejemplo, -OCF₃), alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o alcoxi de C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi);

-C(R^aR^b)-heteroarilo (por ejemplo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-piridinilo,

-CH₂-tienilo o -CH₂-isoxazolilo) sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de C₁₋₈ (por ejemplo, etilo), haloalquilo de C₁₋₈ (por ejemplo, trifluoroetilo) o -CONR²²R²³ (por ejemplo, -CONHMe); o

-C(R^aR^b)-CONH-cicloalquilo de C₃₋₈ (por ejemplo, C(R^aR^b)-

5 CONH-ciclohexilo).

Preferiblemente, R^a y R^b representan independientemente hidrógeno o metilo, o R^a y R^b, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo o ciclohexilo. De preferencia, R^a y R^b representan ambos hidrógeno, representan ambos metilo o, junto con el

10 átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención incluyen los ejemplos E1-E106 mostrados más abajo, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición

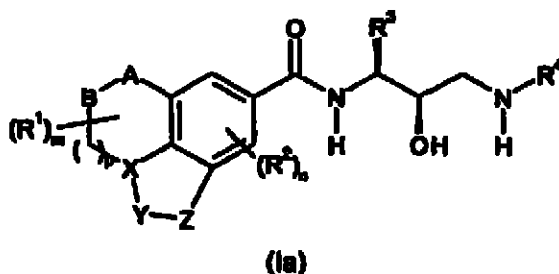
15 de ácido de los mismos. Se apreciará que para usar en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para el experto en la materia e incluyen las que se describen en *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácido formadas con ácidos

20 inorgánicos u orgánicos, por ejemplo clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, benzoatos, citratos, nitratos, succinatos, lactatos, tartratos, fumaratos, maleatos, 1-hidroxi-2-naftoatos, palmoatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos, naftalenosulfonatos, formiatos o trifluoroacetatos. La

presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, pueden estar solvatados
5 opcionalmente, por ejemplo como el hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo hidratos), así como compuestos que contienen cantidades variables de solvente (por ejemplo agua).

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas
10 estereoisoméricas (por ejemplo, diasterómeros y enantiómeros), y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y sus mezclas, incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar una de otra mediante los métodos usuales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. La
15 invención también se extiende a cualquier forma tautomérica y mezclas de las mismas. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) están en forma de un solo enantiómero de fórmula (Ia):



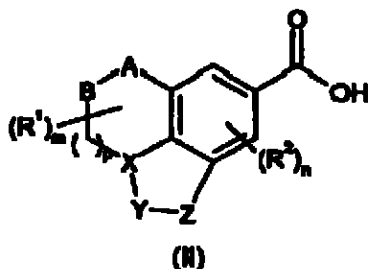
20

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos se pueden

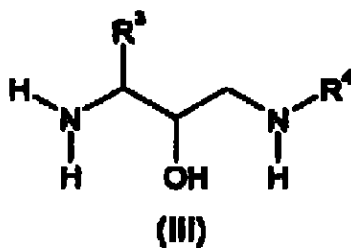
preparar con los métodos que se describen en la presente, que constituyen un aspecto adicional de esta invención.

Un procedimiento de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de fórmula (I), comprende:

- 5 (a) la reacción de un compuesto de fórmula (II),



- 10 o un derivado activado u opcionalmente protegido del mismo, en donde R^1 , R^2 , m , n , p , A , B , X , Y , y Z son como se define arriba, con un compuesto de fórmula (III),

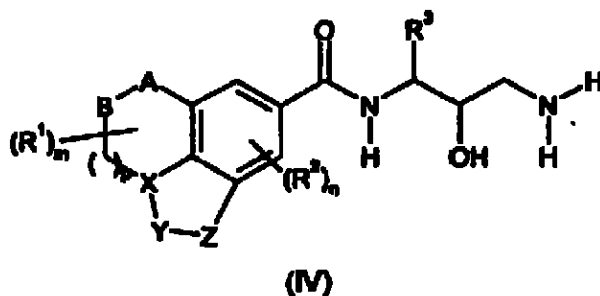


15

en donde R^3 y R^4 son como se define arriba; o

- (b) una preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende la alquilación reductiva de un compuesto de fórmula (IV),

20



en donde R^1 , R^2 , R^3 , m, n, p, A, B, X, Y, y Z son como se define arriba, con un aldehído o cetona apropiada; o

(c) la desprotección de un compuesto de fórmula (I) que está protegido; y después, opcionalmente:

5 (d) la interconversión de los compuestos de fórmula (I) en otros compuestos de fórmula (I).

El proceso (a) comprende normalmente el uso de carbodiimida soluble en agua, HOBT y una base adecuada, tal como alquilamina terciaria o piridina, en un solvente adecuado como DMF y a una temperatura adecuada,
10 por ejemplo entre 0 °C y la temperatura ambiente.

Cuando en el proceso (a) se utiliza un derivado activado del compuesto de fórmula (II) (por ejemplo por activación de un ácido carboxílico a un cloruro de ácido, anhídrido mixto, éster activo, O-acil-isourea u otra especie), el proceso (a) comprende normalmente el tratamiento de dicho
15 derivado activado con una amina (Ogliaruso, M. A., Wolfe, J. F., en "The Chemistry of Functional Groups" (Ed. Patai, S.) Supl. B: "The Chemistry of Acid Derivatives", P 1 (John Wiley and Sons, 1979), p. 442-8; Beckwith, A. L. J. en "The Chemistry of Functional Groups" (Ed. Patai, S.) Supl. B: "The Chemistry of Amides" (Ed. Zabricky, J.) (John Wiley and Sons, 1970), p. 73 y
20 siguientes.

El proceso (b) comprende normalmente el uso de borohidruro triacetato de sodio en presencia de un solvente adecuado, tal como etanol, diclorometano y 1,2-dicloroetano, y a una temperatura adecuada, por ejemplo

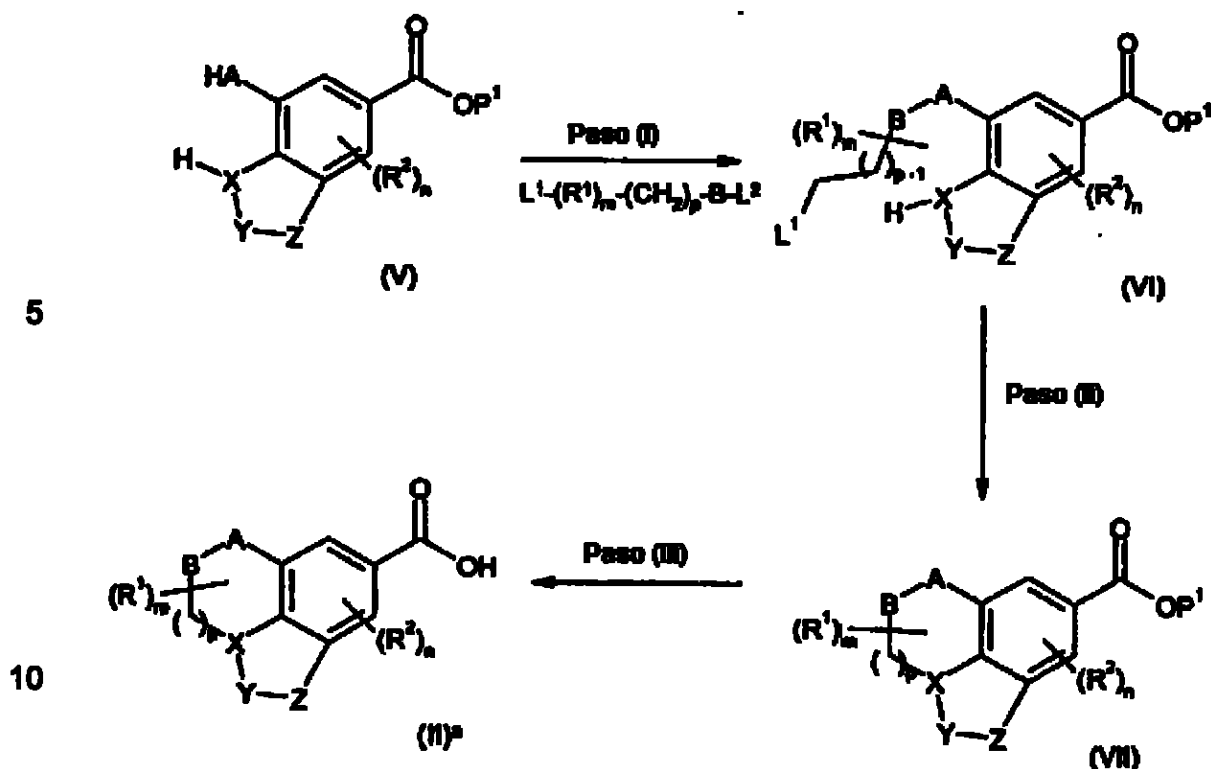
entre 0 °C y la temperatura ambiente.

Para el proceso (c) se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores y los medios para su remoción en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 3a ed. 1999).

- 5 Los grupos protectores de amina adecuados incluyen arilsulfonilo (por ejemplo tosilo), acilo (por ejemplo acetilo), carbamoilo (por ejemplo benciloxycarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo bencilo), que se pueden remover por hidrólisis o hidrogenólisis según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen el trifluoroacetilo ($-\text{COCF}_3$), que se puede
- 10 remover por hidrólisis catalizada con base. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados serían los grupos basados en sililo, tales como t-butildimetilsililo, que se pueden remover usando los métodos normales, por ejemplo usando un ácido como ácido trifluoroacético o clorhídrico, o una fuente de fluoruro como fluoruro de n-butilamonio.

- 15 El proceso (d) se puede efectuar usando procedimientos de interconversión convencionales, tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática, hidrólisis de éster, formación o eliminación de enlace de amida y sulfonilación.

- Los compuestos de fórmula (II) o los derivados activados y
- 20 opcionalmente protegidos de los mismos se pueden preparar de acuerdo con el siguiente proceso:



en donde R^1 , R^2 , m , n , p , A , B , X , Y , y Z son como se define arriba, P^1 representa un grupo adecuado tal como alquilo de C_{1-6} , L^1 y L^2 representan independientemente un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro).

15

Cuando B representa CO , el paso (i) comprende normalmente el uso de una base adecuada, tal como trietilamina, en presencia de un solvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo a temperatura ambiente.

20 Cuando B representa SO_2 , el paso (i) comprende normalmente el uso de una base adecuada, tal como piridina, en presencia de un reactivo adecuado, por ejemplo DMAP, y un solvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo a temperatura ambiente.

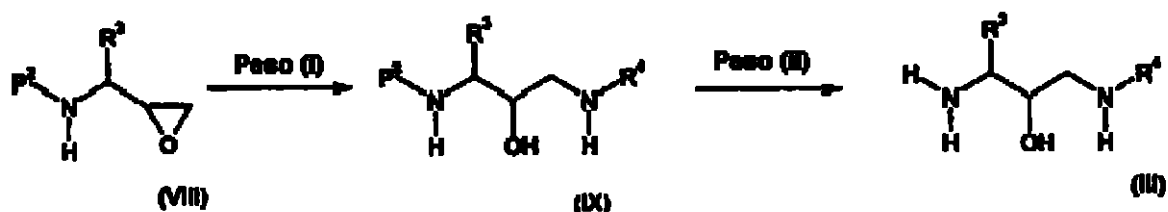
94
99

Cuando B representa CO, el paso (ii) comprende normalmente el uso de hidruro de sodio en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida, a una temperatura adecuada, por ejemplo 100 °C.

5 Cuando B representa SO₂, el paso (ii) comprende normalmente el uso de una base adecuada, tal como trietilamina, en presencia de un solvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo a temperatura ambiente, seguido por una reacción con hidruro de sodio en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida, a una temperatura adecuada, por ejemplo a 100 °C.

10 El paso (iii) comprende normalmente un procedimiento estándar para la conversión de un éster carboxílico a un ácido, tal como el uso de un hidróxido de metal alcalino apropiado como hidróxido de litio o sodio, en un solvente apropiado, tal como metanol, a una temperatura apropiada, por ejemplo a temperatura ambiente. En el caso de un éster *ter*-butílico, esta
15 conversión se puede hacer usando un ácido apropiado como el ácido trifluoroacético, en un solvente apropiado, tal como diclorometano, a una temperatura apropiada, por ejemplo a 0 °C. Entonces se pueden preparar los derivados activados de los compuestos de fórmula (II) como se describe en el proceso (a) anterior.

20 Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente proceso:

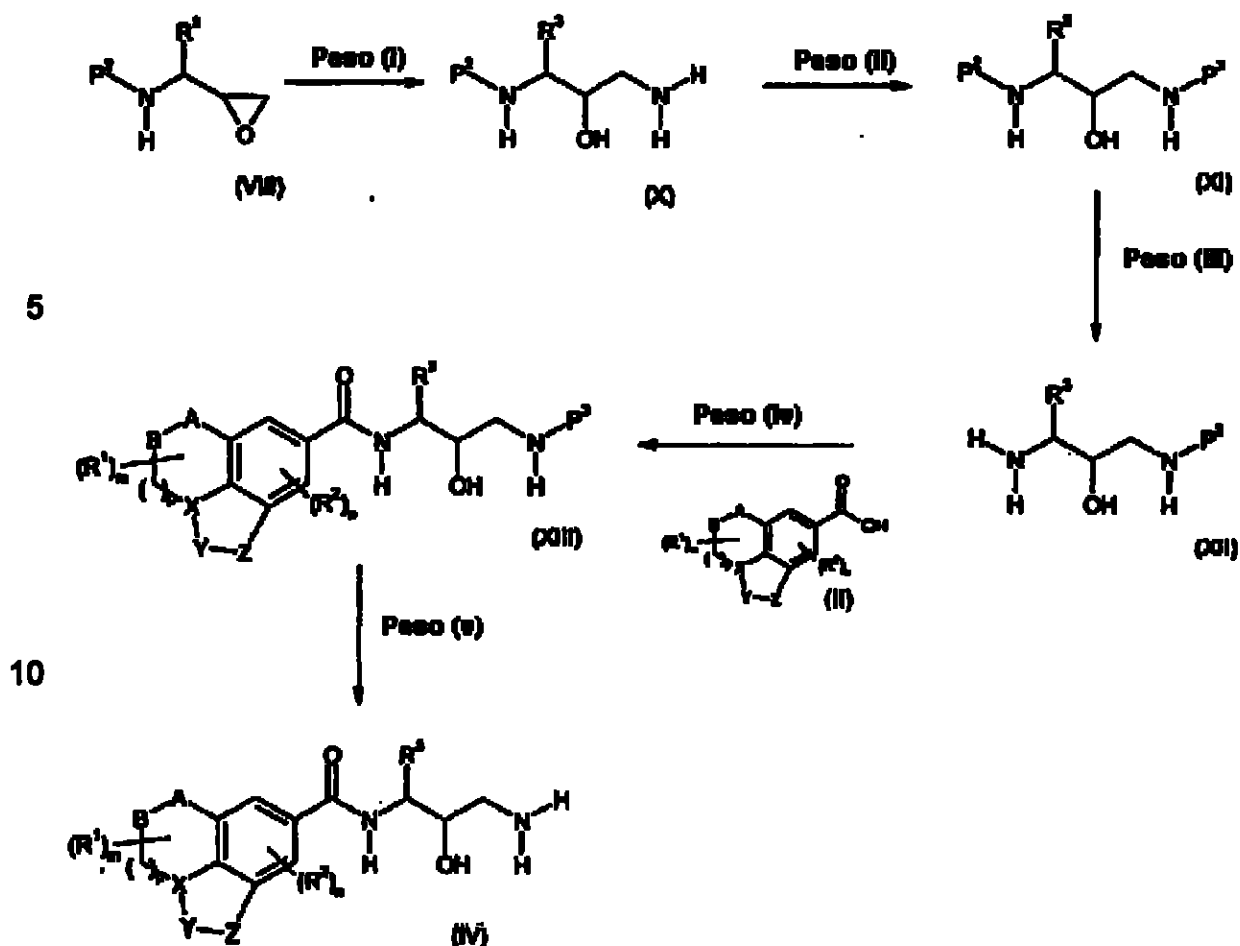


5 en donde R^3 y R^4 son como se define arriba y P^2 representa un grupo protector de amino adecuado, tal como t-butoxicarbonilo.

El paso (i) comprende normalmente la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula NH_2R^4 en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo etanol, a una temperatura adecuada, por ejemplo a temperatura de reflujo.

El paso (ii) comprende normalmente el uso de reacciones de desprotección adecuadas como se describe arriba para el proceso (c); por ejemplo, cuando P^2 representa t-butoxicarbonilo, la desprotección comprende normalmente el uso de ácido trifluoroacético en presencia de un solvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo entre 0 °C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente proceso:



15 en donde R^1 , R^2 , R^3 , m , n , p , A , B , X , Y , Z y P^2 son como se define arriba, y P^3 representa un grupo protector de amina adecuado diferente de P^2 , tal como $-\text{COOCH}_2\text{-fenilo}$.

El paso (i) comprende normalmente la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) en amoníaco acuoso en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo etanol, a una temperatura adecuada, por ejemplo a temperatura de reflujo.

20 Cuando P^3 representa $-\text{COOCH}_2\text{-fenilo}$, el paso (ii) comprende normalmente el uso de $\text{ClCOOCH}_2\text{-fenilo}$ en presencia de una base

adecuada, por ejemplo trietilamina, un solvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida, a una temperatura adecuada, por ejemplo entre 0 °C y la temperatura ambiente.

5 El paso (iii) comprende normalmente el uso de reacciones de desprotección adecuadas como se describe arriba para el proceso (c); por ejemplo, cuando P² representa t-butoxicarbonilo, la desprotección comprende normalmente el uso de ácido trifluoroacético en presencia de un solvente adecuado, tal como diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo entre 0 °C y la temperatura ambiente.

10 El paso (iv) comprende normalmente la reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (II), en presencia de una carbodiimida soluble en agua y HOBt.

15 El paso (v) comprende normalmente el uso de reacciones de desprotección adecuadas como se describe arriba para el proceso (c); por ejemplo, cuando P³ representa -COOCH₂-fenilo, la desprotección comprende normalmente el uso de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio, en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo agua y etanol, en presencia de una fuente de hidrógeno adecuada, tal como formiato de amonio, a una temperatura adecuada, por ejemplo 60 °C.

20 Los compuestos de las fórmulas (V) y (VIII) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de compuestos disponibles comercialmente usando los procedimientos normales.

Como un aspecto adicional de la invención, se provee aquí un

compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un agente farmacéutico, particularmente en el tratamiento de pacientes con enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide.

10 En un aspecto adicional o alternativo, se provee un método de tratamiento de un sujeto humano o animal con enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos β -amiloides, dicho método comprendiendo administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato
15 fisiológicamente aceptable del mismo.

Como un aspecto adicional de la invención, se provee aquí una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el
tratamiento de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -
20 amiloide o depósitos de β -amiloide.

Será apreciado por el experto en la materia que al referirse aquí al tratamiento, este se extiende a la profilaxis y también al tratamiento de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o

depósitos de β -amiloide.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular para su administración por cualquier vía conveniente y, por lo tanto, la invención también incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas para usar en la terapia de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide, que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, si fuera conveniente junto con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

10 Será apreciado que las enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos β -amiloides incluyen la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con β -amiloidosis de tipo Dutch, angiopatía cerebral β -amiloide y varios tipos de demencias degenerativas, tales como las asociadas con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, degeneración basal cortical y enfermedad de Alzheimer de tipo de cuerpo difuso de Lewis.

Muy preferiblemente, la enfermedad caracterizada por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide, es la enfermedad de Alzheimer.

También se provee un procedimiento para preparar dicha formulación farmacéutica, que comprende mezclar los ingredientes.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en combinación

con otros agentes terapéuticos. Ejemplos adecuados de estos otros agentes terapéuticos pueden ser los inhibidores de acetilcolina esterasa (tales como tetrahidroaminoacridina, clorhidrato de donepezilo y rivastigmina), inhibidores de gamma secretasa, agentes antiinflamatorios (tales como inhibidores de ciclooxigenasa II), antioxidantes (tales como vitamina E y ginkgolidesor),
5 estatinas o inhibidores de p-glicoproteína (P-gp) (tales como ciclosporina A, verapamilo, tamoxifeno, quinidina, vitamina E-TGPS, ritonavir, acetato de megestrol, progesterona, rapamicina, 10,11-metanodibenzosuberano, fenotiazinas, derivados de acridina tales como GF120918, FK508, VX-710,
10 LY335979 y PSC-833).

Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar ya sea de forma secuencial o simultánea por cualquier vía conveniente.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular
15 por ejemplo para administración oral, inhalación, intranasal, bucal, enteral, parenteral, tópica, sublingual, intratecal o rectal, preferiblemente para administración oral.

Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden
contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por
20 ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, celulosa o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol; lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, talco,

polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de papa, croscarmelosa de sodio o almidón glicolato de sodio; o agentes de mojado tales como laurilsulfato de sodio. Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Las preparaciones orales líquidas

5 pueden estar en la forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de

10 sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado,

15 ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservadores, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, saborizantes, agentes colorantes o edulcorantes (por ejemplo manitol), según sea apropiado. Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o

20 pastillas formuladas de la manera convencional.

Los compuestos también se pueden formular como supositorios, por ejemplo conteniendo bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden formular para administración parenteral por inyección de bolo o infusión continua, y se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo como ampollitas, frascos, infusiones de volumen pequeño o jeringas preparadas, o en recipientes de dosis múltiples con un conservador. Las composiciones pueden tomar formas tales como soluciones, suspensiones o emulsiones, en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, amortiguadores, agentes antimicrobianos o agentes ajustadores de tonicidad. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución antes de usar con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos. La presentación sólida seca se puede preparar cargando asépticamente un polvo estéril en recipientes estériles individuales, o cargando asépticamente una solución estéril en cada recipiente y secando por congelación.

15 Cuando los compuestos de la invención se administran tópicamente, se pueden presentar como una crema, ungüento o parche.

La composición puede contener de 0.1% a 99% en peso, de preferencia de 10% a 60% en peso del material activo, dependiendo del método de administración.

20 La dosis del compuesto usado en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados varía como es usual según la seriedad de los trastornos, el peso del paciente y otros factores similares. Sin embargo, como una guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0.05 a 3,000

mg, y dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día (de preferencia una o dos veces); y dicha terapia se puede prolongar varias semanas, meses o años.

- 5 Todas las publicaciones citadas en esta especificación, que incluyen sin limitación, patentes y solicitudes de patente, se incorporan aquí como referencia como si se indicara específica e individualmente que cada publicación individual es incorporada en la presente como referencia.

10

Preparación de Intermedarios

Descripción 1

4-Amino-3-nitrobenzoato de metilo (D1)

A una suspensión de ácido 4-amino-3-nitrobenzoico (50 g, 270 mmol, 1 eq) en MeOH (600 ml) a temperatura ambiente, se le agregó a gotas
15 SOCl₂ (20 ml, 270 mmol, 1 eq). La suspensión resultante se puso en reflujo durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se separó por filtración para dar 4-amino-3-nitrobenzoato de metilo (D1) (53 g, 100%) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. [M+H]⁺ = 197.3, t.r. = 2.42 min.

20

Descripción 2

4-Amino-3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (D2)

A una solución de 4-amino-3-nitrobenzoato de metilo (D1) (48 g,

244 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (1.4 l) a temperatura ambiente, se le agregó bromo (16.3 ml, 318 mmol, 1.3 eq). La solución resultante se puso en reflujo durante 2 h y después se le agregaron otros 6 ml (117 mmol, 0.5 eq) de bromo y la solución se agitó 1 h; después se enfrió a temperatura ambiente.

- 5 La fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (200 ml) y después con H_2O (200 ml); se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, para dar 4-amino-3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (D2) (66.2 g, 98%) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. $[\text{M}-\text{H}]^- = 274.1$, t.r. = 2.90 min.

10

Descripción 3

3-Bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de metilo (D3)

- A una solución de 4-amino-3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (D2) (66 g, 240 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (1.4 l) a 0 °C, se le agregó piridina (100 ml, 720 mmol, 3 eq) y después $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (51 ml, 360 mmol, 1.5 eq), y la solución resultante se agitó 1 h. Se le agregó MeOH (29 ml, 720 mmol, 3 eq) y la solución se agitó 15 min y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (350 ml) y la fase orgánica se lavó tres veces con una solución acuosa de HCl 2N (200 ml). La fase acuosa combinada se acidificó a
- 15
- 20 pH 1 con HCl concentrado y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera; después se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para dar 3-bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de metilo (D3) (87.2 g, 93%),

como un aceite pardo que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

$[M+H]^+ = 372.2$, t.r. = 2.92 min.

Descripción 4

5 3-Bromo-4-[(2E/Z)-2-buten-1-il(trifluoroacetil)amino]-5-
nitrobenzoato de metilo (D4)

A una solución de 3-bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetil)-amino]benzoato de metilo (D3) (84.5 g, 228 mmol, 1 eq) en CH_3CN (1 l), a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó K_2CO_3 (37.7 g, 273
10 mmol, 1.2 eq) y (2E/Z)-1-bromo-2-buteno (30.5 ml, 296 mmol, 1.3 eq), y la suspensión resultante se puso en reflujo durante 2 h. Después se le agregó (2E/Z)-1-bromo-2-buteno (5 ml, 48 mmol, 0.2 eq) y la suspensión se puso en reflujo otra hora y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se lavó con AcOEt y la fase orgánica se concentró al
15 vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 3-bromo-4-[(2E/Z)-2-buten-1-il(trifluoroacetil)amino]-5-nitrobenzoato de metilo (D4) como un aceite pardo (95 g, 98%), que se usó en el siguiente paso sin más purificación. T.r. = 3.70 min.

20

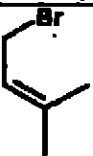
Descripciones 5 y 6 (D5 y D6)

Los compuestos de las descripciones 5 y 6 se obtuvieron usando un procedimiento análogo al de la descripción 4 (D4), partiendo del compuesto

106
111

de la descripción 3 (D3) y usando el bromuro de alilo apropiado indicado en el siguiente cuadro:

5

Nombre	Bromuro de alilo	[M+H] ⁺	T.r. (min)
3-Bromo-5-nitro-4-[(2E)-2-penten-1-il(trifluoroacetil)amino]benzoato de metilo (D5)		-	3.80
3-Bromo-4-[(3-metil-2-buten-1-il)(trifluoroacetil)amino]-5-nitrobenzoato de metilo (D6)		-	3.46

Descripción 7

10

3-Etil-7-nitro-1H-indol-5-carboxilato de metilo y (3Z)-3-etiliden-7-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxilato de metilo (D7)

A un matraz cargado con 3-bromo-4-[(2E/Z)-2-buten-1-il-(trifluoroacetil)amino]-5-nitrobenzoato de metilo (D4) (11.1 g, 26.1 mmol, 1 eq), NaCOOH (1.8 g, 26.1 mmol, 1 eq), Na₂CO₃ (6.9 g, 65.3 mmol, 2.5 eq), NBu₄Cl

15

(8 g, 28.7 mmol, 1.1 eq) y Pd(OAc)₂ (440 mg, 2.0 mmol, 0.075 eq), a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó DMF (100 ml), y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h; después se enfrió a temperatura ambiente. El material insoluble se separó por filtración y se lavó con AcOEt; la fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se

20

disolvió en AcOEt y el precipitado rojo formado (2.6 g) se separó por filtración. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con CH₂Cl₂ y el precipitado rojo formado (2.1 g) se separó por filtración. La fase orgánica se concentró al

102
112

vacío y el residuo (7 g, aceite negro) se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (*iso*-hexano/AcOEt: 6/4, después 1/1), para dar 3-etil-7-nitro-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D7) (1.56 g, 24%) como un sólido rojo pálido. Todo sólido rojo obtenido (mezcla de D7 y sales de tetrabutilamonio) se lavó con CH₃CN para dar una mezcla de 3-etil-7-nitro-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo y (3*Z*)-3-etiliden-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D7) (3.36 g, 52%), que se usó en el siguiente paso sin más purificación. [M-H]⁺ = 247.2, t.r. = 3.42 min.

10 Descripciones 8-9 (D8-D9)

Los compuestos de las descripciones 8-9 se obtuvieron usando un procedimiento análogo al de la descripción 7, partiendo del precursor apropiado indicado en el siguiente cuadro:

15

Nombre	Precursor	[M+H] ⁺	T.r. (min)
7-Nitro-3-propil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de metilo (D8)	D5	263.2	3.56
3-(1-Metiletil)-7-nitro-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de metilo (D9)	D6		

Descripción 10

7-Amino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D10)

20 A una suspensión de 3-etil-7-nitro-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo y (3*Z*)-3-etiliden-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D7) (3.1 g, 12.5 mmol, 1 eq) en tolueno (150 ml), a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó paladio sobre carbón (10% p/p y 50% en húmedo, 620

mg, 10% p/p), y la suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 24 h. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y se lavó abundantemente con AcOEt. La fase orgánica combinada se concentró al vacío para dar 7-amino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D10) (2.65 g, 97%), como un sólido amarillo pálido que se usó en el siguiente paso sin más purificación. $[M+H]^+ = 219.4$, t.r. = 2.82 min.

Descripciones 11-12 (D11-D12)

10 Los compuestos de las descripciones 11-12 (D11-D12) se obtuvieron de manera análoga a la descripción 10, partiendo del precursor adecuado indicado en el siguiente cuadro:

	Nombre	Precursor	$[M+H]^+$	T.r. (min)
	7-Amino-3-propil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de metilo (D11)	D8	233.2	3.06
15	7-Amino-3-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de metilo (D12)	D9		

Descripción 13

7-[(Etenilsulfonil)amino]-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D13)

20 A una solución de 7-amino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D10) (2.15 g, 9.87 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (70 ml) a temperatura ambiente, se le agregó piridina (2 ml, 24.7 mmol, 2.5 eq), DMAP (120 mg, 0.98 mmol, 0.1 eq) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1.24 ml, 11.8 mmol, 1.2 eq); la mezcla

114

resultante se agitó durante 12 h y después se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, para dar 7-[(etenilsulfonil)amino]-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo crudo (D13) (2.98 g, 98%) como un sólido púrpura, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. [M+H]⁺ = 309.1, t.r. = 3.29 min.

Descripciones 14-15 (D14-D15)

Los compuestos de las descripciones 14-15 (D14-D15) se obtuvieron usando un procedimiento análogo al de la descripción 13, partiendo del precursor apropiado indicado en el siguiente cuadro:

Nombre	Precursor	[M+H] ⁺	T.r. (min)
7-[(Etenilsulfonil)amino]-3-propil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de metilo (D14)	D11	323.4	2.98
7-[(Etenilsulfonil)amino]-3-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de metilo (D15)	D12	323.4	3.19

Descripción 16

7-[(3-Cloropropanoil)amino]-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D16)

A una solución de 7-amino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D10) (300 mg, 1.29 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (10 ml), se le agregó NEt₃ (216 µl, 1.55 mmol, 1.2 eq) y cloruro de 3-cloropropionilo (136 µl, 1.42 mmol, 1.1 eq); la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y después se diluyó con AcOEt y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó sobre

115

MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 3/1), dio 7-[(3-cloropropanoil)amino]-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D16) (300 mg, 72%) como un sólido blanco. [M+H]⁺ = 309.4, t.r. = 3.18 min.

5

Descripciones 17-18 (D17-D18)

Los compuestos de las descripciones 17-18 (D17-D18) se obtuvieron usando un procedimiento análogo al del éster 2 (B2), partiendo del precursor apropiado indicado en el siguiente cuadro:

10

Nombre	Precursor	[M+H] ⁺	T.r. (min)
2,2-Dióxido de 7-propil-3, 4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-carboxilato de metilo (D17)	D14	323.2	2.94
2,2-Dióxido de 7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-carboxilato de metilo (D18)	D15	323.4	2.97

15

Descripción 19

[(1*S*,2*R*)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D19)

20

A una solución de {(1*S*)-1-[(2*S*)-2-oxiranil]-2-feniletil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (25 g, 95.1 mmol, 1 eq) [Chirex 1819W94 Lote #9924382] en MeOH (350 ml), se le agregó amoniaco acuoso (32% p/p, 180 ml, 3.2 mol, 3.3 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró al vacío para dar [(1*S*,2*R*)-3-amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D19) (25.2 g, 95%), como un

116

sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Descripciones 20-25 (D20-D25)

Los compuestos de las descripciones 20-25 se obtuvieron usando un procedimiento análogo al del ejemplo 1 (E1), partiendo del ácido apropiado y la amina apropiada indicada en el siguiente cuadro:

	Descripción	Acido precursor	Amina precursora	[M+H] ⁺	T.r. (min)
10	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-4-(3-Clorofenil)-3-[(7-etil-1-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-il)carbonil]amino)-2-hidroxibutil)metilcarbamato de fenilmetilo (D20)	A3	C50	653.4	3.40
	[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(7-Etil-1-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-il)-carbonil]amino)-4-(3-fluorofenil)-2-hidroxibutil]metilcarbamato de fenilmetilo (D21)	A3	C51	837.5	3.12
15	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(7-Etil-1-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-il)-carbonil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)metilcarbamato de fenilmetilo (D22)	A3	C52		
	[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Hidroxi-3-([1-metil-7-(1-metiletil)-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino-[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-il)carbonil]amino)-4-fenilbutil]metilcarbamato de fenilmetilo (D23)	A9	C52		
20	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(7-Etil-1-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-il)-carbonil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)carbamato de fenilmetilo (D24)	A3	C53		

117

Descripción	Acido precursor	Amina precursora	[M+H] ⁺	T.r. (min)
((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(6-Etil-1-metil-2,2-dióxido-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indol-8-il)carbonil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)metilcarbamato de fenilmetilo (D25)	A16	C52		

5

Descripción 26

7-[(Clorometil)sulfonil]amino}-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D26)

A una solución de 7-amino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D10) (471 mg, 2.16 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (10 ml) a temperatura ambiente, se le agregó piridina (260 µl, 3.24 mmol, 1.5 eq), DMAP (26 mg, 0.22 mmol, 0.1 eq) y cloruro de clorometanosulfonilo (354 mg, 2.4 mmol, 1.1 eq); la mezcla resultante se agitó 2 horas y después se dividió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. Por trituración del residuo con Et₂O se obtuvo 7-[(clorometil)sulfonil]amino}-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D26) (630 mg, 92%) como un sólido púrpura, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

20

Descripciones 27-29 (D27-D29)

Los compuestos de las descripciones 27-29 se obtuvieron de (2*S*)-2-(1-metiletil)-3,6-bis(metiloxi)-2,5-dihidropirazina de acuerdo con el procedimiento general descrito por P. dalla Croce, C. la Rosa, E. Pizzatti,

Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11, 2635-2642:

Nombre
3,5-Difluoro-L-fenilalaninato de metilo (D27)
3-Fluoro-L-fenilalaninato de metilo (D28)
3-Cloro-L-fenilalaninato de metilo (D29)

5

Descripción 30

2-(3-Metoxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (D30)

A una solución de (3-metoxifenil)acetato de etilo (19.72 g, 0.101 m, 1 eq) en THF (200 ml), se le agregó NaH (8.8 g, 0.222 mol, 2.2 eq) y después yodometano (26 ml, 0. 4 mol, 4 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h; después se dividió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, para dar el 2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (D30) (20.85 g, 98%) como un aceite anaranjado, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Descripción 31

2-Metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (D31)

Se obtuvo 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (D31) partiendo de [3-(trifluorometil)fenil]acetato de etilo, de manera análoga al procedimiento de la descripción 30 (D30).

Descripción 32**Acido 2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanoico (D32)**

A una solución de 2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (D30) (20.95 g, 94 mmol, 1 eq) en EtOH (200 ml), se le agregó una solución acuosa de NaOH 2N (90 ml, 180 mmol, 1.9 eq); la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte del EtOH se removió al vacío y el residuo se extrajo con AcOEt y después se acidificó a pH 1. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, para dar el ácido 2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanoico (D32) (15g, 82%) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Descripción 33**Acido 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (D33)**

Se obtuvo ácido 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (D33) partiendo de 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (D31), de manera análoga al procedimiento de la descripción 32 (D32).

Descripción 34**[1-(3-Metoxifenil)-1-metiletil]carbamato de bencilo (D34)**

A una solución de ácido 2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanoico (D32) (1g, 5.15 mmol, 1 eq) en tolueno (20 ml) a temperatura ambiente, se le agregó NEt₃ (1.07 ml, 7.72 mmol, 1.5 eq) y después difenilfosforilazida (2.2 ml,

10.3 mmol, 2 eq). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2 h y después se le agregó alcohol bencílico (1.61 ml, 15.45 mmol, 3 eq); la solución se calentó 2 h más, se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 9/1), dio [1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]-carbamato de bencilo (D34) (1g, 65%), como una goma amarilla.

10

Descripción 35**{1-Metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de bencilo (D35)**

Se obtuvo {1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de bencilo (D35) partiendo de ácido 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (D33), de manera análoga al procedimiento de la descripción 34 (D34).

15

Descripción 36**5-Bromo-3-tiofenocarbaldehído (D36)**

A una suspensión de 3-tiofenocarbaldehído (10.6 g, 94.6 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (225 ml) a 0°C, se le agregó AlCl₃ (26.5 g, 199 mmol, 2.1 eq) y Br₂ (5.1 ml, 99 mmol, 1.05 eq); la mezcla resultante se puso en reflujo durante 7 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte del solvente se removió al vacío y el residuo se vació lentamente sobre hielo. La fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt y la fase orgánica combinada se lavó

20

cuatro veces con una solución acuosa de HCl 2N y después con una solución acuosa saturada de NaHSO₃ al 10% y una solución acuosa saturada de NaHCO₃; se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en AcOEt y se agitó vigorosamente con una solución saturada de sales de Rochelle durante 2 h. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar 5-bromo-3-tiofenocarbaldehído (D36), como un aceite pardo, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. T.r. = 2.38 min.

10

Descripción 375-Etenil-3-tiofenocarbaldehído (D37)

A una solución de 5-bromo-3-tiofenocarbaldehído (D36) (2 g, 10.4 mmol, 1 eq) en DME (45 ml) y H₂O (15 ml), se le agregó tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) (600 mg, 0.52 mmol, 0.05 eq), y la suspensión se agitó 10 min. Se le agregó complejo de trieténilboroxin-piridina (preparado de acuerdo con F. Kerins y D. F. O'Shea en *J. Org. Chem*, 2002, 67, 4968-4971; 2.64 g, 11 mmol, 1.05 eq) y K₂CO₃ (1.45 g, 10.5 mmol, 1 eq); la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 9/1) dio el 5-eténil-3-tiofenocarbaldehído (D37) (660 mg, 100%) de aducto, como un aceite amarillo pálido. T.r. = 2.38 min.

20

Descripción 38**2-Propin-1-ilcarbarnato de 1,1-dimetiletilo (D38)**

A una solución de 2-propin-1-amina (2 g, 36.36 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (20 ml) a temperatura ambiente, se le agregó NEt_3 (5.3 ml, 38.18 mmol, 1.05 eq) y bis(1,1-dimetiletil)dicarbonato (8.32 g, 38.18 mmol, 1.05 eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h; después se lavó con una solución acuosa de HCl 2N y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, para dar 2-propin-1-ilcarbarnato de 1,1-dimetiletilo (D38) (4.05 g, 72%) como agujas incoloras que se usaron en el siguiente paso sin más purificación.

Descripción 39**Oxima de (1E/Z)-propanal (D39)**

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (5 g, 86.2 mmol, 1 eq) en H_2O (60 ml), se le agregó K_2CO_3 (12.49 g, 90.5 mmol, 1.05 eq) y propanal (12.49 g, 90.5 mmol, 1.05 eq); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se extrajo 3 veces con Et_2O . La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para dar la oxima de (1E/Z)-propanal (D39) (4.59 g, 73%), como un aceite transparente que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Descripción 40**[(3-Etil-5-isoxazolil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D40)**

A una solución de oxima de (1*E/Z*)-propanal (D39) (4 g, 54.8 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (200 ml), se le agregó N-clorosuccinimida (7.44 g, 55.8 mmol, 1.02 eq), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h; después se le agregó piridina (20 ml, exceso) y la solución parda se agitó 2 h. Se le agregó 2-propin-1-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (D38) (1.36 g, 8.72 mmol, 0.16 eq) y DIPEA (9.5 ml, 55.8 mmol, 1.02 eq), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h; después se lavó con una solución acuosa de HCl 2N y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (*iso*-hexano/AcOEt: 9/1), dio [(3-etil-5-isoxazolil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D40) (1.91 g, 91 %) como un aceite transparente.

15

Descripción 41**Sal de di-tetrafluoroborato de N-3-(dimetilamino)-2-[(dimetiliminio)metil]-2-propen-1-iliden}-N-metilmetanaminio (D41)**

A 100 ml de DMF (1.34 mol, 15 eq) a 0°C, se le agregó POCl₃ (25.2 ml, 294 mmol, 3.3 eq) durante 2.5 h, manteniendo la temperatura por abajo de 4 °C. A la solución amarilla pálida resultante se le agregó ácido bromoacético (12.5 g, 89.9 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 5 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al

20

124

residuo a 0 °C se le agregaron cuidadosamente 2.5 g de hielo, seguido por tetrafluoroborato de sodio (20 g, 182 mmol, 2.0 eq) en H₂O (40 ml). La solución se enfrió a - 30°C y el precipitado formado se separó por filtración y se trituró con CH₃CN, para dar la sal de di-tetrafluoroborato de *N*-{3-(dimetilamino)-2-[(dimetiliminio)metil]-2-propen-1-iliden}-*N*-metilmetanaminio (D41) (11.8 g, 33 mmol, 37%), como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Descripción 42

10

(Hidroximetiliden)propanodial (D42)

A una solución de la sal de di-tetrafluoroborato de *N*-{3-(dimetilamino)-2-[(dimetiliminio)metil]-2-propen-1-iliden}-*N*-metilmetanaminio (D41) (11.8 g, 33 mmol, 1 eq) en H₂O (36 ml), se le agregó K₂CO₃ (1.8 g, 13 mmol, 0.4 eq), y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 5 min; después se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó lentamente HCl concentrado (29 ml). La fase acuosa se extrajo 5 veces con CH₂Cl₂ y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, para dar (hidroximetiliden)propanodial (D42) (2.25 g, 68%) como un sólido blanco que se usó inmediatamente.

20

Descripción 43

1-(2,2,2-Trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (D43)

A una solución de (hidroximetiliden)propanodial (D42) (2.25 g,

22.5 mmol, 1 eq) en MeOH (300 ml) y HCl concentrado (4.4 ml), se le agregó a temperatura ambiente clorhidrato de (2,2,2-trifluoroetil)hidrazina (3.39 g, 150 mmol, 6.7 eq), y la mezcla resultante se agitó 16 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H₂O y las dos capas se separaron. La fase acuosa se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 4/1 a 1/1), dio 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (D43) (2.8 g, 83%) como un aceite amarillo pálido.

10

Descripción 44

[(1*S*)-2-(Ciclohexilamino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D44)

N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-L-alanina (1.5 g, 8.0 mmol, 1 eq), EDAC.HCl (1.84 g, 9.6 mmol, 1.2 eq), HOBT (1.47 g, 9.6 mmol, 1.2 eq), 4-etilmorfolina (1.76 g, 16 mmol, 2 eq) y ciclohexilamina (1.1 ml, 9.6 mmol, 1.2 eq) en CH₂Cl₂ (10 ml), se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera; se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, para dar [(1*S*)-2-(ciclohexilamino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D44) (2.12 g, 98%) como un aceite incoloro, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Descripción 45**Ester etílico del ácido 4-((Z/E)-but-2-enilamino)-3,5-diiodo-benzoico (D45)**

A una solución de éster etílico del ácido 4-amino-3,5-diiodo-
5 benzoico (disponible comercialmente de Maybridge) (72.6 g, 0.17 mmol, 1 eq) en DMF (450 ml), a 0°C y bajo nitrógeno, se le agregó en porciones durante 2 min NaH (60% en aceite mineral, 7.3 g, 0.18 mmol, 1.05 eq). Después de 10 min se le agregó por medio de una cánula bromuro de crotilo (21.5 ml, 0.21 mmol, 1.2 eq) en DMF (50 ml) durante 5 min, y la mezcla resultante se dejó
10 calentar a temperatura ambiente durante 30 min. Se le agregaron 5 ml de EtOH y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con H₂O. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (D45) (82 g, 100%) como
15 un sólido rosa que se usó en el siguiente paso sin más purificación. [M+H]⁺ = 472.0, t.r. = 4.93 min.

Descripción 46**Ester etílico del ácido 3-etil-7-yodo-1H-indol-5-carboxílico (D46)**

20 A una solución de éster etílico del ácido 4-((Z/E)-but-2-enilamino)-3,5-diiodo-benzoico (D45) (15 g, 31.8 mmol, 1 eq) en DMF (150 ml), a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó Pd(OAc)₂ (357 mg, 1.6 mmol, 0.05 eq), NaCOOH (6.5 g, 95.6 mmol, 3 eq), Na₂CO₃ (8.4 g, 79.6

mmol, 2.5 eq) y Nbu_4Cl (8.0 g, 35.0 mmol, 1.1 eq). La suspensión resultante se agitó bajo nitrógeno a 80°C durante 30 min y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H_2O y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (*iso*-hexano/AcOEt: 9/1) dio el compuesto del título (D46) (6.3 g, 58%) como un sólido blanco. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344.0$, t.r. = 3.86 min.

10 Descripción 47

Ester etílico del ácido 7-benciloxycarbonilamino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxílico (D47)

A una solución de éster etílico del ácido 3-etil-7-yodo-1*H*-indol-5-carboxílico (D46) (850 mg, 2.48 mmol, 1 eq) en tolueno (20 ml), a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó carbamato de bencilo (562 mg, 3.72 mmol, 1.5 eq), yoduro de cobre (24 mg, 0.13 mmol, 0.05 eq), K_3PO_4 (1.05 g, 4.8 mmol, 2 eq) y *N,N'*-dimetiletilendiamina (26 μl , 0.25 mmol, 0.1 eq); la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 30 min y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H_2O y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (*iso*-hexano/AcOEt: 9/1), dio el compuesto del título (D47) (250 mg, 27%) como un sólido blanquecino.

$[M+H]^+ = 367.1$, t.r. = 3.73 min.

Descripción 48

Ester etílico del ácido 7-amino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxílico (D48)

5 A una solución de éster etílico del ácido 7-benciloxycarbonilamino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxílico (D47) (250 mg, 0.68 mmol, 1 eq) en EtOH (10 ml), se le agregó NH₄COOH (431 mg, 6.8 mmol, 10 eq), H₂O (2 ml), y Pd (10% p/p sobre carbón, 50 mg, 0.02 eq p/p), y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 1.5 h. Se le agregaron otros 200 mg de Pd
10 (10% p/p sobre carbón, 0.08 eq p/p) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante otros 30 min; después se enfrió a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y la mayor parte del EtOH se removió al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H₂O y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y
15 se concentró al vacío para dar el compuesto del título (D48) (150 mg, 95%), como un sólido blanquecino, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. $[M+H]^+ = 233.1$, t.r. = 3.19 min.

Descripción 49

20 **Ester etílico del ácido 7-(3-cloro-propanoilamino)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxílico (D49)**

A una solución de éster etílico del ácido 7-amino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxílico (D48) (300 mg, 1.29 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (10 ml), se le agregó

NEt₃ (216 µl, 1.55 mmol, 1.2 eq) y cloruro de 3-cloropropionilo (136 µl, 1.42 mmol, 1.1 eq), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h; después se diluyó con AcOEt y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del
5 residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 3/1), dio el compuesto del título (D49) (300 mg, 72%) como un sólido blanco. [M+H]⁺ = 323.4, t.r. = 3.18 min.

Descripción 50

10 Ester etílico del ácido 7-etenosulfonilamino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxílico (D50)

A una solución de éster etílico del ácido 7-amino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxílico (D48) (1.1 g, 4.74 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (20 ml), a temperatura ambiente, se le agregó piridina (575 µl, 7.11 mmol, 1.5 eq), DMAP (66 mg,
15 0.47 mmol, 0.1 eq) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (545 µl, 5.22 mmol, 1.1 eq), y la mezcla resultante se agitó 5 min; después se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se le agregó NEt₃ (1 ml, exceso); la solución resultante se agitó a temperatura
20 ambiente durante 16 h y después se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H₂O, solución acuosa de HCl 2N y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título crudo (D50) (1.7 g, 110%) como un aceite pardo, que se usó en el siguiente paso sin más

purificación. $[M+H]^+ = 323.1$, t.r. = 3.29 min.

Descripción 51

Ester *ter*-butílico del ácido [(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-(3-
5 metoxi-bencilamino)-propil]-carbámico (D51)

Se disolvió éster *ter*-butílico del ácido ((*S*)-(*S*)-1-oxiranil-2-fenil-
etil)-carbámico (10 g, 38 mmol, 1 eq) [Chirex 1819W94 Lote #9924382] en
EtOH (100 ml) y se le agregó 3-metoxi-bencilamina (14.6 ml, 114 mmol, 3 eq).
La mezcla resultante se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 h
10 a temperatura de reflujo. La mezcla se enfrió y el solvente se removió por
evaporación al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y se lavó tres veces con
H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por
cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH:
98/2 a 95/5), dio el compuesto del título (D51) (10.0 g, 66%) como un sólido
15 blanco.

Descripción 52

(4,4-Difluorociclohexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (D52)

A una solución de (4-oxociclohexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo
20 (3.56 g, 16.7 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (50 ml), se le agregó DAST (4.6 ml, 35.1
mmol, 2.1 eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante
16 h. Se le agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) y la
mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h.

Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La trituración del residuo con hexano dio (4,4-difluorociclohexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (D52) (1.7 g, 43%) como un sólido blanco, que se usó en el

5 siguiente paso sin más purificación.

Descripción F1

[1-(3-Metoxifenil)-1-metiletil]amina (F1)

Un matraz se cargó con [1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]carbamato de bencilo (D34) (1 g, 3.34 mmol, 1 eq.), paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 100 mg, 10% p/p), NH_4COOH (2.1 g, 33 mmol, 10 eq), EtOH (40 ml) y H_2O (8 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador se separó por filtración usando una almohadilla de celite. La mayor parte del EtOH se removió al vacío y el

10 residuo se diluyó con solución acuosa de HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y después se basificó a pH 13 y se extrajo dos veces con AcOEt. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para producir [1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]amina (F1) (290 mg, 53%) como una goma amarilla, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

15

20

Descripción F2

2-[3-(Trifluorometil)fenil]propan-2-amina (F2)

La 2-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-amina (F2) se obtuvo de {1-

metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]carbarnato de bencilo (D35), de manera análoga al procedimiento de la descripción F1 (F1).

Descripción F3

5 2,6-Dimetil-2-heptanamina (F3)

La 2,6-dimetil-2-heptanamina (F3) se obtuvo de acuerdo con S. S. Berg y D. T. Cowling, *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 1653-1658.

Descripción F4

10 Clorhidrato de [(3-etil-5-isoxazolil)metil]amina (F4)

Se disolvió [(3-etil-5-isoxazolil)metil]carbarnato de 1,1-dimetiletilo (D40) (1.28 g, 5.53 mmol, 1 eq) en una solución de HCl 4M en dioxano (20 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h; después se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et₂O dio el clorhidrato de
15 [(3-etil-5-isoxazolil)metil]amina (F4) (0.82 g, 92%) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Descripción F5

Sal clorhidrato de N¹-ciclohexil-L-alaninamida (F5)

20 La sal clorhidrato de N¹-ciclohexil-L-alaninamida (F5) se obtuvo de [(1S)-2-(ciclohexilamino)-1-metil-2-oxoetil]carbarnato de 1,1-dimetiletilo (D44) de manera análoga a la descripción F4.

Descripción F6**Sal tóxica de 4,4-difluorociclohexanamina (F6)**

Se disolvió (4,4-difluorociclohexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (D52) (1.0 g, 4.25 mmol, 1 eq) en CH₃CN (20 ml) y se le agregó PTSA.H₂O (1.61 g, 8.5 mmol, 2 eq). La mezcla resultante se agitó 16 h. El precipitado formado se separó por filtración y se trituró con Et₂O para dar la sal tóxica de 4,4-difluorociclohexanamina (F6) (865 mg, 66%), como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

10

Preparación de epóxidos**Epóxido 1**

{{(1S)-2-(3,5-Difluorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (K1)}

El {{(1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (K1) se obtuvo de 3,5-difluoro-L-fenilalaninato de metilo (D27), de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de E.U.A. No. 2003/0004360 A1.

20

Epóxidos 2-3 (K2-K3)

Los epóxidos 2-3 se obtuvieron de manera análoga al procedimiento descrito para el epóxido 1 (K1), usando el alaninato apropiado indicado en el siguiente cuadro:

12p
134

Nombre	Precursor
{{(1S)-2-(3-fluorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (K2)	D28
{{(1S)-2-(3-clorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (K3)	D29

5

Preparación de ésteres

Ester 1

7-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro[1,4]diazepino[3,2,1-*hi*]indol-9-carboxilato de metilo (B1)

10 A una solución de 7-[(3-cloropropanoil)amino]-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D16) (300 mg, 0.93 mmol, 1 eq) en DMF (10 ml), a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó NaH (60% en aceite mineral, 41 mg, 1.02 mmol, 1.1 eq). La solución resultante se calentó a 100°C durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El exceso de NaH

15 se neutralizó con MeOH (2 ml) y la solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (*iso*-hexano/AcOEt: 2/3) dio 7-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro[1,4]diazepino[3,2,1-*hi*]indol-9-carboxilato de metilo

20 (B1) (120 mg, 45%) como un sólido blanco. [M+H]⁺ = 273.0, t.r. = 3.08 min.

Ester 2**2,2-Dióxido de 7-etil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B2)**

A una solución de 7-[(etenilsulfonil)amino]-3-etil-1H-indol-5-
5 carboxilato de metilo (D13) (2.98 g, 9.69 mmol, 1 eq) en DMF (40 ml), a
temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó NaH (60% en aceite
mineral, 465 mg, 11.6 mmol, 1.2 eq). Después de 5 min, la mezcla se calentó
a 100°C durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se le
agregó MeOH (1 ml) y la solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió
10 en AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de
NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La trituración del
residuo con Et₂O dio el 2,2-dióxido de 7-etil-3,4-dihidro-1H-
[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B2) (1.67 g, 55%),
como un sólido pardo que se usó en el siguiente paso sin más purificación.
15 [M+H]⁺ = 309.3, t.r. = 2.93 min.

Ester 3 (Procedimiento A)**2,2-Dióxido de 7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino-
[3,4,5-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B3)**

20 A una solución de 2,2-dióxido de 7-etil-3,4-dihidro-1H-
[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B2) (2.07 g, 6.74
mmol, 1 eq) en DMF (50 ml), a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le
agregó K₂CO₃ (4.65 g, 33.7 mmol, 5 eq) y yodometano (2.1 ml, 33.7 mmol, 5

eq). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 1h y después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et₂O dio el 2,2-dióxido de 7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B3) (1.58 g, 73%), como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin más purificación. [M+H]⁺ = 323.1, t.r. = 2.90 min.

10 Ester 3 (Procedimiento B)

2,2-Dióxido de 7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino-[3,4,5-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B3)

A una solución de 2,2-dióxido de 7-etil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B2) (191 mg, 0.62 mmol, 1 eq) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente, se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 60%, 50 mg, 1.25 mmol, 2 eq) y yodometano (46 µl, 0.74 mmol, 1.2 eq), y la solución resultante se agitó 1 h; después se dividió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (*iso*-hexano/AcOEt: 4/1 a 1/1), dio el 2,2-dióxido de 7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B3) (44 mg, 22%) como una goma parda.

Ester 4**2,2-Dióxido de 7-etil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino-[3,4,5-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B4)**

A una solución de 2,2-dióxido de 7-etil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3, 4,5-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B2) (200 mg, 0.65 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (30 ml), se le agregó ácido fenilborónico (312 mg, 2.5 mmol, 3.8 eq), Cu(OAc)₂ (228 mg, 1.25 mmol, 1.9 eq), NEt₃ (350 µl, 2.5 mmol, 3.8 eq) y tamices moleculares activados energizados de 4Å (300 mg, 150% p/p). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después los tamices moleculares se separaron por filtración a través de una almohadilla de celite; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N y una solución acuosa de NaOH 2N; se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (*iso*-hexano/AcOEt: 1/2) dio el 2,2-dióxido de 7-etil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B4) (30 mg, 12%), como un sólido blanco. [M+H]⁺ = 385.2, t.r. = 3.54 min.

Ester 5**2,2-Dióxido de 7-etil-1,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B5)**

El 2,2-dióxido de 7-etil-1,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B5) se obtuvo como

133
138

un subproducto de la síntesis del éster 3 (procedimiento B).

Esteres 9 y 11 (B9 y B11)

Los ésteres 9 y 11 (B9 y B11) se obtuvieron de manera análoga al éster 3 (procedimiento A) usando el precursor apropiado indicado en el siguiente cuadro:

10

Nombre	Precursor	[M+H] ⁺	T. r. (min)
2,2-Dióxido de 1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>hi</i>]indol-9-carboxilato de metilo (B9)	D18	337.4	3.13
2,2-Dióxido de 1-metil-7-propil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>hi</i>]indol-9-carboxilato de metilo (B11)	D17	337.2	3.13

Esteres B6-B8, B10 y B12-B13

Los siguientes ésteres se obtuvieron de manera análoga al éster 3 (procedimiento A), partiendo del precursor apropiado y el reactivo de alquilación indicado en el siguiente cuadro:

20

Nombre	Precursor	Reactivo de alquilación	[M+H] ⁺	T.r. (min)
2,2-Dióxido de 6-etil-1-(fenilmetil)-9a,9b-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazino[3,4,5- <i>hi</i>]indol-8-carboxilato de metilo (B6)	B2		-	-
2,2-Dióxido de 7-etil-1-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>hi</i>]indol-9-carboxilato de metilo (B7)	B2		351.4	3.40

34
139

	Nombre	Precursor	Reactivo de alquilación	[M+H] ⁺	T.r. (min)
	2,2-Dióxido de 1,7-dietil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-carboxilato de metilo (B8)	B2		337.5	3.30
5	2,2-Dióxido de 7-etil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-carboxilato de metilo (B10)	B2		391.4	3.36
	2,2-Dióxido de 1-etil-7-propil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-carboxilato de metilo (B12)	D17		351.2	3.26
10	2,2-Dióxido de 1-{2-[(1,1-dimetiletil)oxi]-2-oxoetil}-7-etil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-carboxilato de metilo (B13)	B2		440.4 ([M+NH ₃ +H] ⁺)	3.46

Ester 14

15 2,2-Dióxido de 6-etil-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-h]indol-8-carboxilato de metilo (B14)

A una solución de 7-[(clorometil)sulfonil]amino-3-etil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (D26) (630 mg, 1.91 mmol, 1 eq) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 60%,
20 153 mg, 3.82 mmol, 2 eq), y después de 5 min la solución se agitó a 100°C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 60%, 50 mg, 1.25 mmol, 0.6 eq) y la solución se agitó a 100°C durante otra hora; después se enfrió a temperatura

ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa de HCl 2N. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (*iso*-hexano/AcOEt: 9/1 a 1/1), dio el 2,2-dióxido de 6-etil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]indol-8-carboxilato de metilo (B14) (143 mg, 41%) como un sólido pardo.

Ester 16

10 2,2-Dióxido de 6-etil-1-metil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]indol-8-carboxilato de metilo (B16)

A una solución de 2,2-dióxido de 6-etil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino [3,4,5-*h*]indol-8-carboxilato de metilo (B14) (27 mg, 91 µmol, 1 eq) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente, se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 60%, 7 mg, 0.182 mmol, 2 eq) y yodometano (200 µl, 3.2 mmol, exceso), y la solución resultante se agitó 1 h; después se dividió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (*iso*-hexano/AcOEt: 9/1 a 4/1), dio el 2,2-dióxido de 6-etil-1-metil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]indol-8-carboxilato de metilo (B16) (20 mg, 71 %) como un sólido pardo. [M+H]⁺ = 309.1, t.r. = 2.90 min.

Ester 15

**2,2-Dióxido de 6-etil-1,3-dimetil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-
h]indol-8-carboxilato de metilo (B15)**

El 2,2-dióxido de 6-etil-1,3-dimetil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-
5 *h*]indol-8-carboxilato de metilo (B15) se obtuvo como un subproducto de la
síntesis del éster B16.

Ester 17

**2,2-Dióxido de 6-etil-1,3,3-trimetil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-
10 *h*]indol-8-carboxilato de metilo (B17)**

El 2,2-dióxido de 6-etil-1,3,3-trimetil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-
h]indol-8-carboxilato de metilo (B17) se obtuvo como un subproducto de la
síntesis del éster B16.

15

Ester 18

**Ester etílico del ácido 7-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]-
diazepino[3,2,1-*h*]indol-9-carboxílico (B18)**

A una solución del éster etílico del ácido 7-(3-cloro-
propanoilamino)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxílico (D49) (300 mg, 0.93 mmol, 1 eq)
20 en DMF (10 ml), a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó NaH
(60% en aceite mineral, 41 mg, 1.02 mmol, 1.1 eq). La solución resultante se
calentó a 100°C durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El
exceso de NaH se neutralizó con EtOH (2 ml) y la solución se concentró al

vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 2/3), dio el compuesto del título (B18) (120 mg, 45%) como un sólido blanco. [M+H]⁺ = 287.0, t.r. = 3.08 min.

Ester 19

Ester etílico del ácido 2-etil-7,7-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-7^o-tia-6,9a-diaza-benzo[cd]azuleno-4-carboxílico (B19)

10 A una solución del éster etílico del ácido 7-etenosulfonilamino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxílico (D50) (130 mg, 0.4 mmol, 1 eq) en DMF (10 ml), a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó NaH (60% en aceite mineral, 19 mg, 0.45 mmol, 1.2 eq). Después de 5 min, la mezcla se calentó a 100°C durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se le agregó
15 EtOH (1 ml) y la solución se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (B19) (100 mg, 77%) como un sólido pardo, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. [M+H]⁺ = 323.3, t.r. = 2.93 min.

Ester 20**Ester etílico del ácido 2-etil-6-metil-7,7-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-7^β-tia-6,9a-diaza-benzo[cd]azuleno-4-carboxílico (B20)**

A una solución del éster etílico del ácido 2-etil-7,7-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-7^β-tia-6,9a-diaza-benzo[cd]azuleno-4-carboxílico (B19) (200 mg, 0.621 mmol, 1 eq) en DMF (10 ml), a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó NaH (60% en aceite mineral, 50 mg, 1.24 mmol, 2 eq) y, después de 2 min, MeI (46 µl, 0.74 mmol, 1.2 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min; después se le agregó EtOH (1 ml) y la solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 1/1) dio el compuesto del título (B20) (150 mg, 76%) como un sólido blanco. [M+H]⁺ = 337.1, t.r. = 3.24 min.

15

Ester 21**Ester etílico del ácido 2-etil-7,7-dioxo-6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-7^β-tia-6,9a-diaza-benzo[cd]azuleno-4-carboxílico (B21)**

A una solución del éster etílico del ácido 2-etil-7,7-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-7^β-tia-6,9a-diaza-benzo[cd]azuleno-4-carboxílico (B19) (200 mg, 0.62 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (30 ml), se le agregó ácido fenilborónico (312 mg, 2.5 mmol, 4 eq), acetato de cobre (II) (220 mg, 1.25 mmol, 2 eq), NEt₃ (350 ml, 2.5 mmol, 4 eq) y tamices moleculares activados de 4Å (300 mg). La

20

mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se filtró. El filtrado se lavó con una solución acuosa de HCl 2N y una solución acuosa de NaOH 2N; se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (*iso*-hexano/AcOEt: 2/1) dio el compuesto del título (B21) (30 mg, 12%) como un sólido blanco. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399.2$, t.r. = 3.54 min.

Preparación de las aminas BOC-protegidas

Amina Boc-protegida 1

10 $[(1S,2R)$ -1-Bencil-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]carbamato de *ter*-butilo (H1)

Se disolvió $\{(1S)$ -1- $[(2S)$ -oxiran-2-il]-2-feniletil]carbamato de *ter*-butilo (10 g, 38 mmol, 1 eq) [Chirex 1819W94 Lote #9924382] en EtOH (100 ml), y se le agregó ciclohexilamina (13 ml, 114 mmol, 3 eq). La mezcla resultante se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 h a temperatura de reflujo. La mezcla se enfrió y el solvente se removió por evaporación al vacío. El sólido blanco resultante se lavó con H_2O y después con Et_2O antes de secar al vacío, para dar $[(1S,2R)$ -1-bencil-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]carbamato de *ter*-butilo (H1) (9.0 g, 66%).

20 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363.2$

Aminas BOC-protegidas 2-46 (H2-H46)

Las aminas BOC-protegidas 2-46 se prepararon de manera

145

análoga a la amina BOC-protegida H1, sustituyendo la ciclohexilamina con el epóxido apropiado o la amina indicada en el siguiente cuadro (si no estuviera disponible comercialmente):

	Amina BOC-protegida	Epóxido precursor	Amina precursora
5	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)-amino]propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H2)}		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(3-(trifluorometil)bencil]amino}propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H3)}		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]amino}propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo(H4)}		F1
	[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(1-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil]amino}propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H5)}		F2
10	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(3-(trifluorometoxi)-bencil]amino}propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H6)}		
	[(1S,2R)-1-Bencil-3-(bencilamino)-2-hidroxi]propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H7)}		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(2-metilbencil)amino]-propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H8)}		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(3-metilbencil)amino]-propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H9)}		
15	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(4-metilbencil)amino]-propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H10)}		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(piridin-2-ilmetil)-amino]propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H11)}		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H12)}		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(piridin-4-ilmetil)-amino]propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H13)}		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(2-feniletil)amino]-propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H14)}		
20	[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H15)}		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(1S)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il-amino]-2-hidroxi]propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H16)}		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetilhexil)-amino]propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H17)}		F3

	Amina BOC-protegida	Epóxido precursor	Amina precursora
5	((1S,2R)-1-Bencil-3-[[<i>(1-etil-1H-pirazol-4-il)</i> metil]-amino]-2-hidroxiopropil)carbamato de <i>ter</i> -butilo (H18)		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(2-metoxietil)amino]-propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H19)		
	[(1S,2R)-1-Bencil-3-(etilamino)-2-hidroxiopropil]-carbamato de <i>ter</i> -butilo (H20)		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(2-fluoroetil)amino]-2-hidroxiopropil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H21)		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(2,2-difluoroetil)amino]-2-hidroxiopropil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H22)		
10	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H23)		
	[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(propilamino)propil]-carbamato de <i>ter</i> -butilo (H24)		
	[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(isopropilamino)propil]-carbamato de <i>ter</i> -butilo (H25)		
	[(1S,2R)-1-Bencil-3-(ciclopropilamino)-2-hidroxiopropil]carbamato de <i>ter</i> -butilo (H26)		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]propil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H27)		
15	[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(prop-2-in-1-il-amino)propil]carbamato de <i>ter</i> -butilo (H28)		
	[(1S,2R)-1-Bencil-3-(butilamino)-2-hidroxiopropil]-carbamato de <i>ter</i> -butilo (H29)		
	((1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[[<i>(1S)</i> -1-metilpropil]-amino]propil)carbamato de <i>ter</i> -butilo (H30)		
	((1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[[<i>(1R)</i> -1-metilpropil]-amino]propil)carbamato de <i>ter</i> -butilo (H31)		
	{{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(ciclopropilmetil)amino]-2-hidroxiopropil}carbamato de <i>ter</i> -butilo (H32)		
20	[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(isobutilamino)propil]-carbamato de <i>ter</i> -butilo (H33)		
	[(1S,2R)-1-Bencil-3-(ciclobutilamino)-2-hidroxiopropil]-carbamato de <i>ter</i> -butilo (H34)		
	[(1S,2R)-1-Bencil-3-(<i>ter</i> -butilamino)-2-hidroxiopropil]-carbamato de <i>ter</i> -butilo (H35)		
	[(1S,2R)-1-Bencil-3-(ciclopentilamino)-2-hidroxiopropil]-carbamato de <i>ter</i> -butilo (H36)		
	[(1S,2R)-3-[(2,2-Dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil] carbamato de 1,1-dimetiletilo (H37)		

742
147

	Amina BOC-protégida	Epóxido precursor	Amina precursora
	[(1S,2R)-1-[(3-Clorofenil)metil]-3-(ciclopropilamino)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H38)	K3	
	[(1S,2R)-1-[(3-Clorofenil)metil]-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H39)	K3	
5	[(1S,2R)-1-[(3-Clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H40)	K3	
	[(1S,2R)-3-(Ciclopropilamino)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H41)	K2	
	[(1S,2R)-3-(Ciclohexilamino)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H42)	K2	
	[(1S,2R)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H43)	K2	
10	[(1S,2R)-3-(Ciclopropilamino)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H44)	K1	
	[(1S,2R)-3-(Ciclohexilamino)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H45)	K1	
	[(1S,2R)-1-[(3,5-Difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H46)	K1	

15

Amina BOC-protégida 47

[(1S,2R)-1-[(3-Clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-
carbamato de 1,1-dimetiletilo (H47)

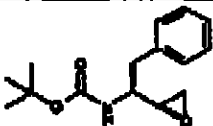
20 A una solución de metilamina (2N en MeOH, 6 ml, 12 mmol, 7.1 eq) se le agregó [(1S)-2-(3-clorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (K3) (500 mg, 1.68 mmol, 1 eq), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 10 min con activación de microondas; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el [(1S,2R)-1-[(3-

clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H47) (245 mg, 44%), como un sólido de color crema, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. $[M+H]^+ = 329.4$, t.r. = 2.13 min.

5 Aminas Boc-protégidas 48-49 (H48-H49)

Las aminas Boc-protégidas 48-49 se obtuvieron de manera análoga al procedimiento descrito para la amina Boc-protégida 47, usando el epóxido apropiado indicado en el siguiente cuadro:

10

Amina Boc-protégida	Epóxido Precursor	$[M+H]^+$	T.r. (min)
[(1S,2R)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H48)	K2	313.5	1.98
[(1S,2R)-2-Hidroxi-3-(metilamino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H49)		295.5	1.97

15

Amina Boc-protégida 50

[(2R,3S)-4-(3-Clorofenil)-3-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-2-hidroxibutil]metilcarbamato de fenilmetilo (H50)

A una solución de [(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H47) (245 mg, 0.75 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C, se le agregó piridina (91 ml, 1.12 mmol, 1.5 eq) y clorocarbonato de fenilmetilo (117 ml, 0.825 mmol, 1.1 eq); la solución resultante se agitó 4 h a esta temperatura y después se concentró al vacío.

20

134
149

La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (*iso*-hexano/AcOEt: 4/1 a 1/1) dio [(2R,3S)-4-(3-clorofenil)-3-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-2-hidroxibutil]metilcarbamato de fenilmetilo (H50) (227 mg, 66%) como una espuma blanca. [M+H]⁺ = 463.4, t.r. = 3.58 min.

Aminas BOC-protegidas 51-52 (H51-H52)

Las aminas Boc-protegidas H51-H52 se obtuvieron de manera análoga al procedimiento de la amina BOC-protegida 50 usando el precursor apropiado indicado en el siguiente cuadro:

Amina Boc-protegida	Precursor	[M+H] ⁺	T.r. (min)
[(1S,2R)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)-propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H51)	H48	447.4	3.39
[(1S,2R)-2-Hidroxi-3-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H52)	H49	-	-

Amina BOC-protegida 53

[(1S,2R)-2-Hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H53)

Una solución de [(1S,2R)-3-amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D19) (25.6 g, 91.4 mmol, 1 eq) en DMF (250 ml) a 0°C, se trató a gotas con NEt₃ (15 ml, 108 mmol, 1.2 eq) y después con cloroformiato de bencilo (14 ml, 98 mmol, 1.1 eq) en DMF (50 ml). La

solución resultante se agitó a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 16 h, y después se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. El precipitado resultante se diluyó con H₂O y se filtró, para dar [(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-
5 ([(fenilmetil)oxi]carbonil)amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H53) (31.5 g, 83%), como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Amina BOC-prottegida 54

10 [(1S,2R)-3-[(6-Bromo-2-piridinil)metil]amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H54)

A una solución de [(1S,2R)-3-amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D19) (280 mg, 1 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (6 ml), se le agregó 6-bromo-2-piridinacarbaldéido (186 mg, 1 mmol, 1 eq),
15 AcOH (280 µl, 5 mmol, 5 eq) y NaBH(OAc)₃ (848 mg, 4 mmol, 4 eq); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora; después se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice dio [(1S,2R)-3-[(6-bromo-2-piridinil)metil]-
20 amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil) propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H54) (360 mg, 80%) como un sólido blanco. [M+H]⁺ = 450.4, t.r. = 2.44 min.

448
151

Aminas BOC-protegidas 55-61 (H55-H61)

Las aminas BOC-protegidas 55-61 (H55-H61) se obtuvieron de manera análoga a la amina BOC-protegida 54, usando el aldehído apropiado indicado en el siguiente cuadro (si no estuvieran disponibles comercialmente):

5

Amina BOC-protegida	Aldehído
[(1S,2R)-3-[(5-Etenil-3-tienil)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H55)	D37
[(1S,2R)-2-Hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)metil]amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H56)	D43
[(1S,2R)-2-Hidroxi-3-[(5-[(metilamino)carbonil]-3-piridinil)-metil]amino]-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H57)	
10 [(1S,2R)-3-[(2,2'-Bipiridin-6-ilmetil) amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H58)	
[(1S,2R)-2-Hidroxi-3-[(6-metil-2-quinoxalinil)metil]amino]-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H59)	
(1S,2R)-2-Hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-quinolinilmetil)-amino]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H60)	
[(1S,2R)-2-Hidroxi-3-[(6-metil-2-piridinil)metil]amino]-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H61)	

15

Amina BOC-protegida 62

[(1S,2R)-3-[(5-Etil-3-tienil)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H62)

A una solución de [(1S,2R)-3-[(5-etenil-3-tienil)metil]amino]-2-
20 hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H55) (520 mg, 1.3 mmol, 1 eq) en EtOH (100 ml) a temperatura ambiente, se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 260 mg, 25% p/p) y NH₄COOH (1.6 g, 25.4 mmol, 20 eq); la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 h y

después se enfrió a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y la mayor parte del solvente se removió. El residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, para dar [(1S,2R)-3-[(5-etil-3-tienil)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H62) (410 mg, 79%) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. [M+H]⁺ = 505.1, t.r. = 2.71 min.

10

Aminas BOC-protegidas 63-66 (H63-H66)

Las aminas BOC-protegidas 63-66 se prepararon de manera análoga a la amina BOC-protegida H1, sustituyendo la ciclohexilamina con el epóxido o la amina apropiados indicados en el siguiente cuadro (si no
15 estuvieran disponibles comercialmente):

20

Amina BOC-protegida	Epóxido precursor	Amina precursora
[(1S,2R)-2-Hidroxi-3-[(5-metil-2-pirazinil)metil]-amino]-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H63)		
[(1S,2R)-3-[(3-Etil-5-isoxazolil)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H64)		F4
[(1S,2R)-3-[(1S)-2-(Ciclohexilamino)-1-metil-2-oxoetil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (H65)		F5
[(1S,2R)-3-[(4,4-Difluorociclohexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H66)	F6	

Preparación de Ácidos

Acido 1

Acido 7-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indol-9-carboxílico (A1)

- 5 A una solución 7-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indol-9-carboxilato de metilo (B1) (120 mg, 0.42 mmol, 1 eq) en EtOH (20 ml), se le agregó una solución acuosa de NaOH 2N (20 ml, 40 mmol, 95 eq). La mezcla resultante se agitó durante 14 h y después la mayor parte del EtOH se removió al vacío. El residuo se extrajo con Et₂O. La capa acuosa se
- 10 acidificó usando una solución acuosa de HCl 2N y el precipitado blanco formado se extrajo dos veces con AcOEt. La solución orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el ácido 7-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indol-9-carboxílico (A1) (62 mg, 57%), como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.
- 15 $[M+H]^+ = 259.4$, t.r. = 2.56 min.

Acido 1 (Procedimiento alternativo)

Acido 7-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indol-9-carboxílico (A1)

- 20 A una solución del éster etílico del ácido 7-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indol-9-carboxílico (B18) (120 mg, 0.42 mmol, 1 eq) en EtOH (20 ml), se le agregó una solución acuosa de NaOH 2N (20 ml, 40 mmol, 95 eq). La mezcla resultante se agitó durante 14 h y

154

después se removió al vacío la mayor parte del EtOH. El residuo se extrajo con Et₂O. La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl 2N y el precipitado blanco formado se extrajo dos veces con AcOEt. La solución orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (A1) (62 mg, 57%), como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. [M+H]⁺ = 259.4, t.r. = 2.56 min.

Acidos 2-17 (A2-A17)

Los ácidos 2-17 se prepararon de manera análoga al ácido 1, partiendo de los ésteres correspondientes indicados en el siguiente cuadro:

Acido	Ester	[M+H] ⁺	T.r. (min)
2,2-Dióxido del ácido 7-ethyl-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-carboxílico (A2)	B2	293.2	2.55
2,2-Dióxido del ácido 7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-carboxílico (A3)	B3	309.1	2.68
2,2-Dióxido del ácido 7-etil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-carboxílico (A4)	B4	371.1	3.14
2,2-Dióxido del ácido 7-etil-1,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-carboxílico (A5)	B5	323.4	2.66
2,2-Dióxido del ácido 7-etil-1-(fenilmetil)-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-carboxílico (A6)	B6	385.4	3.02
2,2-Dióxido del ácido 7-etil-1-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-carboxílico (A7)	B7	337.4	2.80
2,2-Dióxido del ácido 1,7-dietil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-carboxílico (A8)	B8	323.4	2.70

5

10

Acido	Ester	[M+H] ⁺	T.r. (min)
2,2-Dióxido del ácido 1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-carboxílico (A9)	B9	323.4	2.75
2,2-Dióxido del ácido 7-etil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-carboxílico (A10)	B10	377.3	2.82
2,2-Dióxido del ácido 1-metil-7-propil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-carboxílico (A11)	B11	323.2	2.74
2,2-Dióxido del ácido 1-etil-7-propil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-carboxílico (A12)	B12	337.2	2.86
2,2-Dióxido del ácido 1-[2-[(1,2-dimetiletil)oxi]-2-oxoetil]-7-etil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-carboxílico (A13)	B13	353.3 (-tBu)	2.48
2,2-Dióxido del ácido 6-etil-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indol-8-carboxílico (A14)	B14	279.3	2.45
2,2-Dióxido del ácido 6-etil-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indol-8-carboxílico (A15)	B15	309.4	2.80
2,2-Dióxido del ácido 6-etil-1-metil-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indol-8-carboxílico (A16)	B16	295.4	2.70
2,2-Dióxido del ácido 6-etil-1,3,3-trimetil-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]indol-8-carboxílico (A17)	B17		

15

Acidos 2-4 (A2-A4)

Los ácidos 2-4 se prepararon de los ésteres correspondientes usando un procedimiento análogo al del ácido 1 (procedimiento alternativo):

~~156~~
157
156

	Acido	Ester	[M+H] ⁺	T.r. (min)
	Acido 2-etil-7,7-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-7 ^β -tia-6,9a-diaza-benzo[cd]azuleno-4-carboxílico (A2)	B19	293.2	2.55
	Acido 2-etil-6-metil-7,7-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-7 ^β -tia-6,9a-diaza-benzo[cd]azuleno-4-carboxílico (A3)	B20	309.1	2.68
5	Acido 2-etil-7,7-dioxo-6-fenil-6,7,8, -tetrahidro-7 ^β -tia-6,9a-diaza-benzo[cd]azuleno-4-carboxílico (A4)	B21	371.1	3.14

Preparación de aminas

Amina 1

10 **Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclohexilamino)-4-fenilbutan-2-ol (C1)**

Se disolvió [(1S,2R)-1-bencil-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]-
carbamato de *ter*-butilo (H1) (9 g, 25 mmol, 1 eq) en MeOH (70 ml), y después
se le agregó una solución de HCl 4M en dioxano (60 ml, exceso). La mezcla
15 resultante se agitó 3 h a temperatura ambiente y después los solventes se
removieron por evaporación al vacío. El residuo resultante se lavó con AcOEt
y después con Et₂O antes de secar al vacío, para dar el diclorhidrato de
(2R,3S)-3-amino-1-(ciclohexilamino)-4-fenilbutan-2-ol (C1) como un sólido
blanco (7.4 g, 88%).

20

Aminas 2-46 (C2-C46)

Las aminas 2-46 se prepararon de manera análoga a la amina 1
(C1), partiendo de las aminas BOC-protegidas H2-H46, respectivamente. En

52
157

algunos casos el HCl 4M en dioxano se reemplazó con 3 equivalentes de ácido p-toluenosulfónico para dar las sales de ácido tósico como producto.

	Amina	Precursor
5	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenilbutan-2-ol (C2)	H2
	Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[[3-(trifluorometil)-bencil]amino]butan-2-ol (C3)	H3
	Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[[1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]amino]-4-fenilbutan-2-ol (C4)	H4
	Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil)amino]-4-fenilbutan-2-ol (C5)	H5
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[[3-(trifluorometoxi)-bencil]amino]butan-ol (C6)	H6
10	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(bencilamino)-4-fenilbutan-2-ol (C7)	H7
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(2-metilbencil)amino]-4-fenilbutan-2-ol (C8)	H8
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metilbencil)amino]-4-fenilbutan-2-ol (C9)	H9
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(4-metilbencil)amino]-4-fenilbutan-2-ol (C10)	H10
	Tritosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(piridin-2-ilmetil)-amino]butan-2-ol (C11)	H11
15	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(piridin-3-ilmetil)-amino]butan-2-ol (C12)	H12
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(piridin-4-ilmetil)-amino]butan-2-ol (C13)	H13
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(2-feniletil)amino]-butan-2-ol (C14)	H14
	Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)butan-2-ol (C15)	H15
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-4-fenilbutan-2-ol (C16)	H16
20	Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(1,1,5-trimetilhexil)-amino]butan-2-ol (C17)	H17
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-amino]-4-fenilbutan-2-ol (C18)	H18
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(2-metoxietil)amino]-4-fenilbutan-2-ol (C19)	H19
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(etilamino)-4-fenilbutan-2-ol (C20)	H20

	Amina	Precursor
5	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(2-fluoroetil)amino]-4-fenilbutan-2-ol (C21)	H21
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(2,2-difluoroetil)amino]-4-fenilbutan-2-ol (C22)	H22
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]butan-2-ol (C23)	H23
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(propilamino)butan-2-ol (C24)	H24
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(isopropilamino)-4-fenilbutan-2-ol (C25)	H25
10	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclopropilamino)-4-fenilbutan-2-ol (C26)	H26
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-amino]-4-fenilbutan-2-ol (C27)	H27
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(prop-2-in-1-ilamino)-butan-2-ol (C28)	H28
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(butilamino)-4-fenilbutan-2-ol (C29)	H29
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1S)-1-metilpropil]amino]-4-fenilbutan-2-ol (C30)	H30
15	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1R)-1-metilpropil]amino]-4-fenilbutan-2-ol (C31)	H31
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-fenilbutan-2-ol (C32)	H32
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(isobutilamino)-4-fenilbutan-2-ol (C33)	H33
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclobutilamino)-4-fenilbutan-2-ol (C34)	H34
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(ter-butilamino)-4-fenilbutan-2-ol (C35)	H35
20	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclopentilamino)-4-fenilbutan-2-ol (C36)	H36
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino]-4-fenil-2-butanol (C37)	H37
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-(3-clorofenil)-1-(ciclopropilamino)-2-butanol (C38)	H38
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-(3-clorofenil)-1-(ciclohexilamino)-2-butanol (C39)	H39
	Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-(3-clorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-2-butanol (C40)	H40

157
159

5

Amina	Precursor
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclopropilamino)-4-(3-fluorofenil)-2-butanol (C41)	H41
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclohexilamino)-4-(3-fluorofenil)-2-butanol (C42)	H42
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-(3-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-2-butanol (C43)	H43
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclopropilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-butanol (C44)	H44
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclohexilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-butanol (C45)	H45
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-2-butanol (C46)	H46

Aminas 50-52 (C50-C52)

10

Las aminas 50-52 se obtuvieron con un procedimiento análogo al de la amina 53 (C53), a partir de las aminas BOC-protegidas H50-H52, respectivamente:

15

Amina	Precursor	[M+H] ⁺	T.r. (min)
Clorhidrato de [(2R,3S)-3-amino-4-(3-clorofenil)-2-hidroxibutil]metilcarbamato de fenilmetilo (C50)	H50	363.4	2.27
Clorhidrato de [(2R,3S)-3-amino-4-(3-fluorofenil)-2-hidroxibutil]metilcarbamato de fenilmetilo (C51)	H51	347.5	2.05
Clorhidrato de [(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]metilcarbamato de fenilmetilo (C52)	H52		

20

Amina 53

Clorhidrato de [(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (C53)

Una solución de [(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(((fenilmetil)-

5

Amina	Precursor
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[[[(6-metil-2-piridinil)-metil]amino]-4-fenil-2-butanol (C61)	H61
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[[[(5-etil-3-tienil)-metil]amino]-4-fenil-2-butanol (C62)	H62
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[[[(5-metil-2-pirazinil)metil]amino]-4-fenil-2-butanol (C63)	H63
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[[[(3-etil-5-isoxazolil)-metil]amino]-4-fenil-2-butanol (C64)	H64
Diclorhidrato de N2-[(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-N ¹ -ciclohexil-L-alaninamida (C65)	H65
(2R,3S)-3-Amino-1-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-4-fenil-2-butanol (C66)	H66

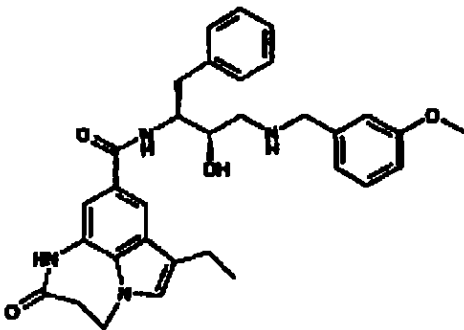
10

Preparación de ejemplos

Ejemplo 1

[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-amida del ácido 7-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[3,2,1-*hi*]indol-9-carboxílico (E1)

15



20

A una solución de ácido 7-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]-diazepino[3,2,1-*hi*]indol-9-carboxílico (A1) (31 mg, 0.12 mmol, 1 eq) en DMF (2 ml) y CH₂Cl₂ (8 ml) a temperatura ambiente, se le agregó ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(3-metoxi-bencilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C2) (77 mg, 0.12

mmol, 1 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (28 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (22 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq) y 4-etilmorfolina (34 μ l, 0.27 mmol, 2.2 eq). La mezcla resultante se agitó durante 4 h y después se le agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 20 min. Las capas se separaron a través de una frita hidrofóbica y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por trituración con Et_2O para producir la [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-amida del ácido 7-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indol-9-carboxílico (E1) como un sólido blanco (43.5 mg, 67 %). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 541.5$, t.r. = 2.51 min.

Ejemplos 2-88 (E2-E88)

Los compuestos de los ejemplos 2-88 se obtuvieron de manera análoga al procedimiento del ejemplo 1 usando el ácido apropiado y la amina apropiada:

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida (E2)		A2	C2	577.4	2.52
	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida (E3)		A3	C2	591.4	2.6
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-fenil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida (E4)		A4	C2	653.3	2.85
15	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E5)		A3	C3	629.5	2.69
20	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-1,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E6)		A5	C3	643.5	2.78

159
164

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-(2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E7)		A3	C1	553.5	2.42
	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E8)		A5	C1	587.6	2.61
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil]-1,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E9)		A5	C17	611.7	2.99
15	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E10)		A3	C17	597.6	2.88
20	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E11)		A3	C5	657.5	2.81

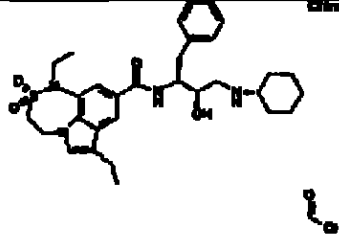
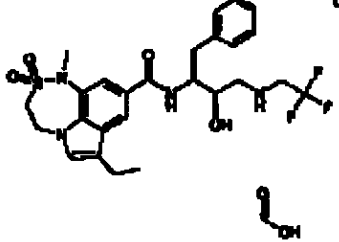
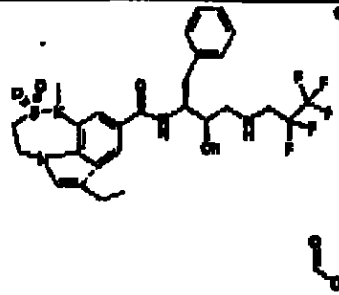
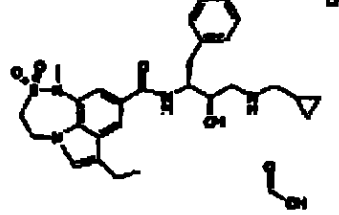
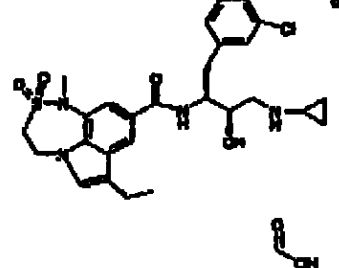
165

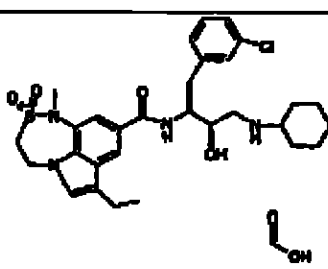
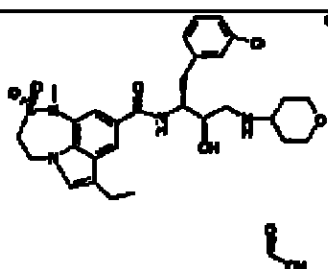
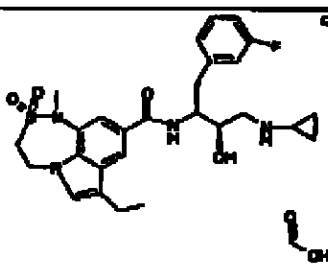
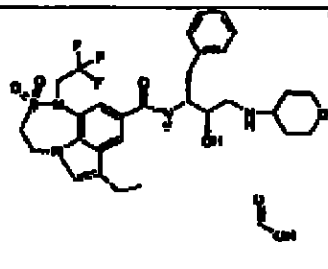
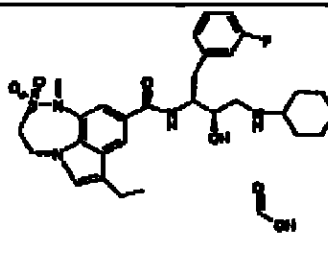
	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1-(fenilmetil)-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E12)		A6	C3	705.5	3.02
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E13)		A5	C4	633.6	2.64
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E14)		A3	C4	619.6	2.6
15	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-3-({[1-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E15)		A3	C18	579.6	2.34
20	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-3-({[1-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E16)		A5	C18	593.6	2.43

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida sal de formiato (E17)		A3	C25	513.5	2.28
	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E18)		A3	C15	555.6	2.28
10	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclopropilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E19)		A3	C26	511.5	2.26
15	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)propil]-1-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E20)		A7	C15	583.5	2.41
20	2,2-Dióxido de 1,7-dietil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)propil]-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E21)		A8	C15	569.5	2.36

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+ H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]-indol-9-carboxamida, sal de formiato (E22)		A9	C25	527.5	2.47
	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]-indol-9-carboxamida, sal de formiato (E23)		A9	C1	567.5	2.67
10	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclopropilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]-indol-9-carboxamida, sal de formiato (E24)		A9	C26	525.5	2.46
15	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]-indol-9-carboxamida, sal de formiato (E25)		A9	C15	569.5	2.39
20	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]-indol-9-carboxamida, sal de formiato (E26)		A9	C2	605.5	2.66

168

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1,7-dietil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E27)		A8	C1	587.5	2.55
	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E28)		A3	C23	553.4	2.8
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E29)		A3	C27	603.4	2.95
15	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E30)		A3	C32	525.5	2.28
20	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-(ciclopropilamino)-2-hidroxipropil]-7-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E31)		A3	C38	545.2	2.33

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E32)		A3	C39	587.5	2.53
10	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]-indol-9-carboxamida, sal de formiato (E33)		A3	C40	589.4	2.34
10	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclopropilamino)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E34)		A3	C41	529.4	2.26
15	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)propil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E35)		A10	C15	623.4	2.45
20	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E36)		A3	C42	571.5	2.51

170

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-1-[(3-fluorofenil)-metil]-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E37)		A3	C43	573.4	2.33
10	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E38)		A3	C45	589.4	2.65
10	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclopropilamino)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E39)		A3	C44	547.3	2.44
15	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclobutilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida (E40)		A3	C34	525.3	2.38
20	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-3-[(2-fluoroetil)-amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E41)		A3	C21	517.5	2.16

166

171

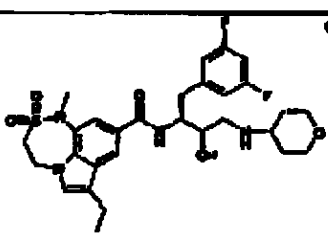
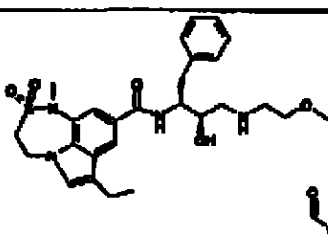
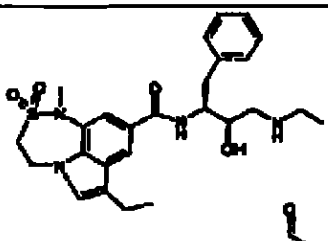
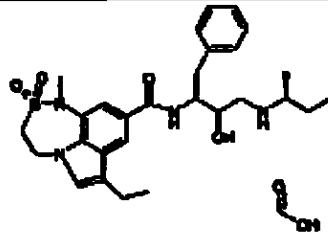
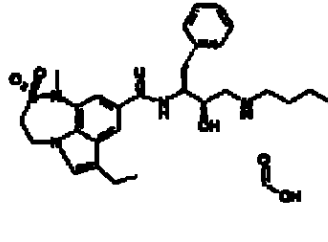
	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-[(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida (E42)		A3	C37	583.5	2.44
	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]-indol-9-carboxamida (E43)		A3	C35	527.6	2.41
10	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino]propil]-1-metil-7-propil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E44)		A11	C3	643.4	2.88
15	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-propil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E45)		A11	C1	567.4	2.66
20	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-1-metil-7-propil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E46)		A11	C15	569.4	2.43

6A

172

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3- {[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]- amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)- propil]-1-metil-7-propil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E47)		A11	C18	593.4	2.47
10	2,2-Dióxido de 1-etil-N- [(1S,2R)-2-hidroxi-1- (fenilmetil)-3-([3-(trifluoro- metil)fenil]metil)amino)propil]- 7-propil-3,4-dihidro-1H- [1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]- indol-9-carboxamida, sal de formiato (E48)		A12	C3	657.4	2.94
	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3- (ciclohexilamino)-2-hidroxi-1- (fenilmetil)propil]-1-etil-7- propil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E49)		A12	C1	581.4	2.73
15	2,2-Dióxido de 1-etil-N- [(1S,2R)-2-hidroxi-1- (fenilmetil)-3-(tetrahidro-2H- piran-4-ilamino)propil]-7- propil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E50)		A12	C15	583.4	2.49
20	2,2-Dióxido de 1-etil-N- [(1S,2R)-3-[(1-etil-1H-pirazol- 4-il)metil]amino]-2-hidroxi-1- (fenilmetil)propil]-7-propil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E51)		A12	C18	607.4	2.53

173

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E52)		A3	C46	591.3	2.41
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[[2-(metiloxi)etil]amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E53)		A3	C19	529.5	2.28
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-3-(etilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E54)		A3	C20	499.5	2.3
15	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1S)-1-metilpropil]amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E55)		A3	C30	527.5	2.42
20	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(butilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,hi]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E56)		A3	C29	527.5	2.5

174

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(2-propin-1-ilamino)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida (E57)		A3	C28	509.2	2.29
	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclopentilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]-indol-9-carboxamida (E58)		A3	C36	539.3	2.42
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(2-metilpropil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida (E59)		A3	C33	527.3	2.42
15	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(propilamino)-propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida (E60)		A3	C24	513.3	2.35
	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1R)-1-metilpropil]amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-hi]indol-9-carboxamida (E61)		A3	C31	527.3	2.42
20	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-[(2,2-difluoroetil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-hi]-indol-9-carboxamida (E62)		A3	C22	535.3	2.35

170
175

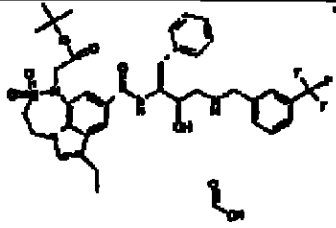
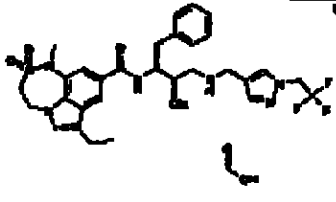
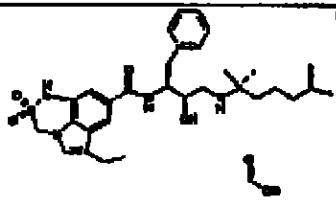
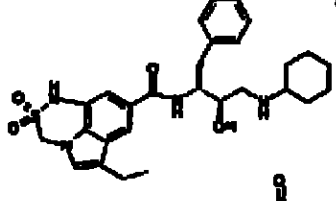
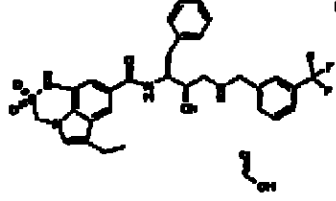
	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+ H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de 7-etil-N- {(1S,2R)-2-hidroxi-1- (fenilmetil)-3-[(fenilmetil)- amino]propil}-1-metil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E63)		A3	C7	561.6	2.6
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N- {(1S,2R)-2-hidroxi-1- (fenilmetil)-3-[(2-piridinilmetil)- amino]propil}-1-metil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E64)		A3	C11	562.6	2.44
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N- {(1S,2R)-2-hidroxi-1- (fenilmetil)-3-[(4-piridinilmetil)- amino]propil}-1-metil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E65)		A3	C13	562.6	2.35
15	2,2-Dióxido de 7-etil-N- [(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(2- feniletil)amino]-1-(fenilmetil)- propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H- [1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]- indol-9-carboxamida, sal de formiato (E66)		A3	C14	575.4	2.64
20	2,2-Dióxido de 7-etil-N- (1S,2R)-2-hidroxi-1- (fenilmetil)-3-[(3-[(trifluoro- metil)oxi]fenilmetil)amino]- propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H- [1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]- indol-9-carboxamida, sal de formiato (E67)		A3	C8	645.4	2.81

~~176~~
176

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+ H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de 7-etil-N- {(1S,2R)-2-hidroxi-1- (fenilmetil)-3-[(3-piridinilmetil)- amino]propil}-1-metil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E68)		A3	C12	562.6	2.35
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N- [(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(2- metilfenil)metil]amino)-1- (fenilmetil)propil]-1-metil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E69)		A3	C8	575.4	2.6
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N- [(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3- metilfenil)metil]amino)-1- (fenilmetil)propil]-1-metil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E70)		A3	C9	575.4	2.62
15	2,2-Dióxido de 7-etil-N- [(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(4- metilfenil)metil]amino)-1- (fenilmetil)propil]-1-metil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E71)		A3	C10	575.4	2.62
20	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3- [(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1- ilamino]-2-hidroxi-1- (fenilmetil)propil]-7-etil-1- metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E72)		A3	C16	587.3	2.58

79

177

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	[7-Etil-9-([[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-amino)carbonil)-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-h]indol-1-il]acetato de 1,1-dimetiletilo, sal de formiato (E73)		A13	C3	-	2.7
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-metil)amino)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E74)		A3	C56	633.4	2.48
	2,2-Dióxido de 6-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([1,1,5-trimetilhexil]amino)propil]-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-h]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E75)		A14	C17	569.6	2.78
15	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-6-etil-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-h]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E76)		A14	C1	525.5	2.39
20	2,2-Dióxido de 6-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)-amino)propil]-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-h]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E77)		A14	C3	601.5	2.6

173

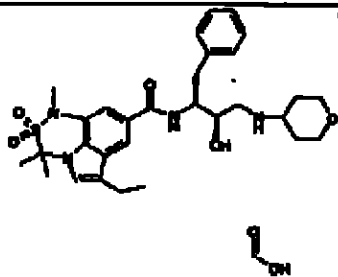
178

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de 6-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)-amino)propil]-1,3-dimetil-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-hi]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E78)		A15	C3	629.5	2.87
	2,2-Dióxido de 6-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-hi]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E79)		A16	C5	643.6	2.85
10	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-6-etil-1-metil-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-hi]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E80)		A16	C1	539.6	2.55
15	2,2-Dióxido de 6-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil]amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-hi]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E81)		A16	C4	605.6	2.69
20	2,2-Dióxido de 6-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)propil]-1-metil-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-hi]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E82)		A16	C15	541.6	2.33

174
179

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de 6-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-1-metil-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-h]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E83)		A16	C3	615.5	2.78
10	2,2-Dióxido de 6-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil]-1-metil-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-h]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E84)		A16	C17	583.6	2.99
10	2,2-Dióxido de 6-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-h]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E85)		A16	C25	499.5	2.38
15	2,2-Dióxido de 6-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-h]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E86)		A16	C2	577.6	2.64
20	2,2-Dióxido de 6-etil-N-[(1S,2R)-3-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1H-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-h]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E87)		A16	C18	565.6	2.38

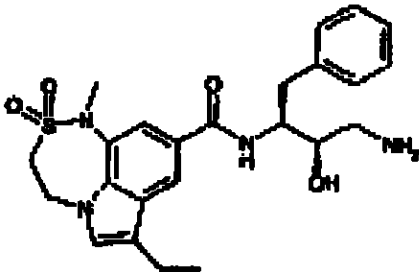
XZS
K80

Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5 2,2-Dióxido de 6-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)propil]-1,3,3-trimetil-1H-[1,2,5]tiadiazino-[3,4,5-h]indol-8-carboxamida, sal de formiato (E88)		A17	C15	589.5	2.53

Ejemplo 89

2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3-amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-

10 7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-carboxamida
(E89)



15

A una solución de ((2R,3S)-3-[[[7-etil-1-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9-il)carbonil]amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)carbamato de fenilmetilo (D24) (1.35 g, 2.27 mmol, 1 eq) en AcOEt
20 (20 ml), se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 270 mg, 10% p/p), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y la solución se concentró al vacío para dar

~~17~~
181

2,2-dióxido de N-[(1S,2R)-3-amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*hi*]indol-9-carboxamida (E89) (900 mg, 90%), como una espuma blanca. [M+H]⁺ = 471.4, t.r. = 2.14 min.

5 Ejemplos 90-94 (E90-E94)

Los compuestos de los ejemplos 90-94 se obtuvieron usando un procedimiento análogo al del ejemplo 89, partiendo del precursor apropiado indicado en el siguiente cuadro:

	Ejemplo	Estructura	Precursor	[M+H] ⁺	T.r. (min)
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(metilamino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>hi</i>]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E90)		D22	485.5	2.24
15	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(metilamino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5- <i>hi</i>]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E91)		D23	499.5	2.37

177

182

5

10

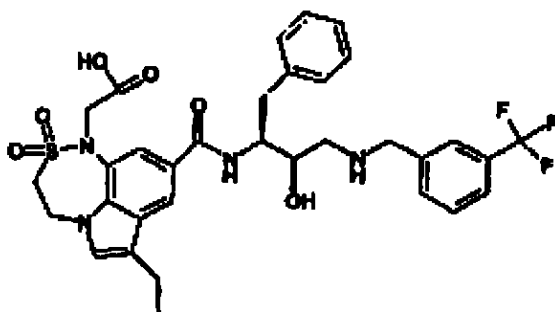
15

Ejemplo	Estructura	Precursor	[M+H] ⁺	T.r. (min)
2,2-Dióxido de <i>N</i> - [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-[(3- clorofenil)metil]-2- hidroxi-3-(metilamino)- propil]-7-etil-1-metil- 3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]indol-9-carboxamida, sal de formiato (E92)		D20	519.4	2.30
2,2-Dióxido de 7-etil- <i>N</i> - [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-[(3- fluorofenil)metil]-2- hidroxi-3-(metilamino)- propil]-1-metil-3,4- dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5- <i>h</i>]- indol-9-carboxamida, sal de formiato (E93)		D21	503.5	2.26
2,2-Dióxido de 6-etil- <i>N</i> - [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3- (metilamino)-1- (fenilmetil)propil]-1- metil-1 <i>H</i> -[1,2,5]- tiadiazino[3,4,5- <i>h</i>]- indol-8-carboxamida (E94)		D25	471.5	2.29

Ejemplo 95

Acido [7-etil-9-([[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]amino)carbonil)-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-1-il]acético (E95)

5



10

A una solución de [7-etil-9-([[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]amino)carbonil)-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-1-il]acetato de 1,1-dimetiletilo, sal de formiato (E73) (10 mg) en CH₂Cl₂ (1 ml), se le agregó TFA (1 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1h y después se

15 concentró al vacío. La trituración del residuo con Et₂O dio el ácido [7-etil-9-([[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-amino)carbonil)-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]indol-1-il]acético (E95) (5 mg, 50%), como un sólido blanco. [M+H]⁺ = 673.3, t.r. = 2.71 min.

20

Ejemplos 96-106 (E96-E106)

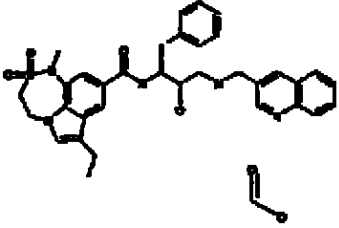
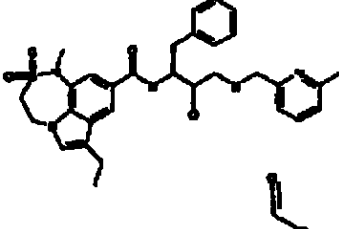
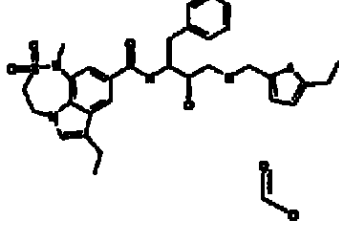
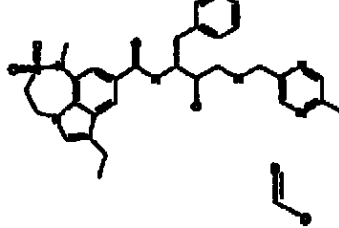
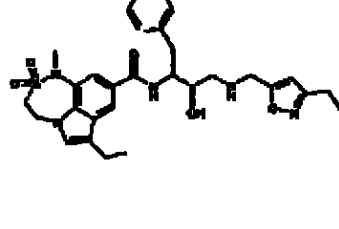
Los compuestos de los ejemplos 96-106 se obtuvieron de manera análoga al ejemplo 1 (E1) usando el ácido apropiado y la amina

179
184

apropiada, indicados en el siguiente cuadro:

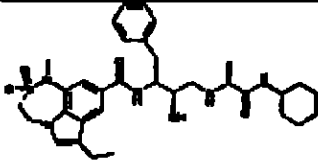
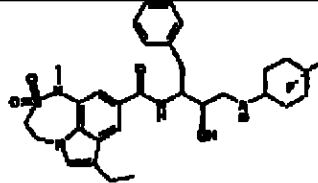
	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3- {[(6-bromo-2-piridinil)metil]- amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)- propil]-7-etil-1-metil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E96)		A3	C54	640.4	2.64
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N- [(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(5- [(metilamino)carbonil]-3- piridinil)metil]amino]-1- (fenilmetil)propil]-1-metil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E97)		A3	C57	619.4	2.31
15	2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3- [(2,2'-bipiridin-6-ilmetil)amino]- 2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]- 7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H- [1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]- indol-9-carboxamida, sal de formiato (E98)		A3	C58	639.5	2.59
	2,2-Dióxido de 7-etil-N- [(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(6-metil- 2-quinoxalinil)metil]amino]-1- (fenilmetil)propil]-1-metil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E99)		A3	C59	627.5	2.61

780
185

	Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5	2,2-Dióxido de 7-etil-N- {(1S,2R)-2-hidroxi-1- (fenilmetil)-3-[(3- quinolinilmetil)amino]propil}-1- metil-3,4-dihidro-1H- [1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]- indol-9-carboxamida, sal de formiato (E100)		A3	C60	612.5	2.58
10	2,2-Dióxido de 7-etil-N- [(1S,2R)-2-hidroxi-3-[[6-metil- 2-piridinil]metil]amino)-1- (fenilmetil)propil]-1-metil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E101)		A3	C61	576.5	2.54
	2,2-Dióxido de 7-etil-N- [(1S,2R)-3-[[5-etil-3- tienil]metil]amino)-2-hidroxi-1- (fenilmetil)propil]-1-metil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E102)		A3	C62	595.2	2.79
15	2,2-Dióxido de 7-etil-N- [(1S,2R)-2-hidroxi-3-[[5-metil- 2-pirazinil]metil]amino)-1- (fenilmetil)propil]-1-metil-3,4- dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,h]indol-9- carboxamida, sal de formiato (E103)		A3	C63	577.5	2.41
20	2,2-Dióxido de 7-etil-N- [(1S,2R)-3-[[3-etil-5- isoxazolil]metil]amino)-2- hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1- metil-3,4-dihidro-1H-[1,2,5]- tiadiazepino[3,4,5-h]indol-9- carboxamida (E104)		A3	C64	580.5	2.57

187

186

Ejemplo	Estructura	Acido	Amina	[M+H] ⁺	T.r. (min)
5 2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3- {[(1S)-2-(ciclohexilamino)-1- metil-2-oxoetil]amino}-2- hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7- etil-1-metil-3,4-dihidro-1H- [1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]- indol-9-carboxamida (E105)		A3	C65	624.5	2.65
2,2-Dióxido de N-[(1S,2R)-3- [(4,4-difluorociclohexil)amino]- 2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]- 7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H- [1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-h]- indol-9-carboxamida, sal de formiato (E106)		A3	C66	589.5	2.52

10

La actividad biológica *in vitro* de los compuestos de la invención se puede probar de acuerdo con las siguientes pruebas.

(I) Prueba de inhibición de Asp-2

15 Para cada compuesto a probar, se agrega en una placa de 384 cavidades:

(a) 1 µl de una solución del compuesto de prueba en DMSO (en la curva de Cl₅₀ se utilizan diez diluciones en serie de 1 en 2 desde 500 µM).

20 (b) 10 µl de solución de sustrato (FAM-[SEVNLDAEFK]-TAMRA) en amortiguador. Esta se prepara diluyendo 2 ml de una solución del sustrato en DMSO 2 mM, en 400 ml de amortiguador (acetato de sodio 100 mM, pH = 4.5, agua 1 l Milli-Q, Triton X-100 al 0.06% (0.5 ml/l), pH ajustado a 4.5 usando ácido acético glacial). La aminometilfluoresceína (FAM) y la

Agg
B7

tetrametilrodamina (TAMRA) son moléculas fluorescentes que cooperan para emitir fluorescencia a 535 nm tras la separación del péptido SEVNLDAEFK.

(c) 10 µl de solución de enzima. Esta se prepara diluyendo 16 ml de una solución 500 nM de enzima en 384 ml de amortiguador (preparado como arriba).

En cada placa se incluyen cavidades de blanco (la solución de enzima se reemplaza con amortiguador) como controles. Las cavidades se incuban 1 h a temperatura ambiente y la fluorescencia se lee usando un fluorímetro/espectrofotómetro Tecan Ultra (485 nm de excitación, 535 nm de emisión).

(II) Prueba de inhibición de catepsina D

Para cada compuesto a probar, se agrega en una placa de 384 cavidades:

(a) 1 µl de una solución del compuesto de prueba en DMSO (en la curva de Cl_{50} se utilizan diez diluciones en serie de 1 en 2 desde 500 µM).

(b) 10 µl de solución de sustrato (FAM-[SEVNLDAEFK]-TAMRA) en amortiguador. Esta se prepara diluyendo 2 ml de una solución del sustrato en DMSO 2 mM, en 400 ml de amortiguador (acetato de sodio 100 mM, pH = 4.5, agua 1 l Milli-Q, Triton X-100 al 0.06% (0.5 ml/l), pH ajustado a 4.5 usando ácido acético glacial).

(c) 10 µl de solución de enzima. Esta se prepara diluyendo 1.6 ml de una solución de enzima de 200 unidades/ml (en HCl 10 mM), en 398.4 ml de amortiguador (preparado como arriba).

En cada placa se incluyen cavidades de blanco (la solución de enzima se reemplaza con amortiguador) como controles. Las cavidades se incuban 1 h a temperatura ambiente y la fluorescencia se lee usando un fluorímetro/espectrofotómetro Tecan Ultra (485 nm de excitación, 535 nm de emisión).

Datos farmacológicos

Los compuestos E1-E106 se analizaron en la prueba de inhibición de Asp-2 y exhibieron una inhibición de $<10 \mu\text{M}$. Más particularmente, los compuestos de los ejemplos E3-E7, E9-E11, E13, E15-E16, E21, E27, E32, E36, E37-E39, E44, E47-E48, E51, E67, E70, E72, E74, E78-E79, E83, E86, E97, E102, E104 y E105-E106, exhibieron una inhibición de $< 1 \mu\text{M}$ en la prueba de inhibición de Asp-2. Más particularmente, los compuestos de los ejemplos E3, E5, E15-E16, E39, E47, E51, E67, E70, E74, E97, E102, E104 y E105, se analizaron en la prueba de inhibición de Asp-2 y en la prueba de inhibición de catepsina D, y exhibieron una inhibición de $< 1 \mu\text{M}$ en la prueba de inhibición de Asp-2 y una selectividad sobre Asp2 de >100 veces con respecto a CatD.

20

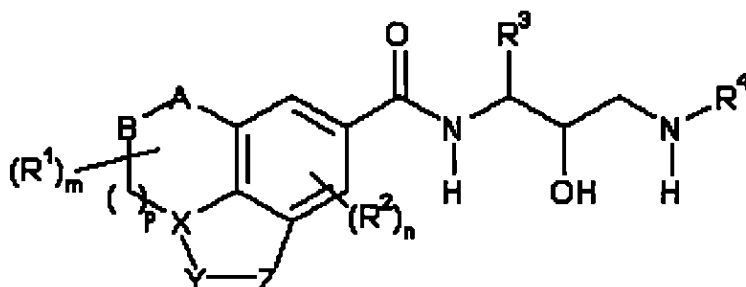
Abreviaciones

DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMAP	dimetilaminofenol

5	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
	DME	éter dimetílico
	THF	tetrahidrofurano
	HOBt	N-hidroxibenzotriazol
	FAM	carboxifluoresceína
	TAMRA	carboxitetrametilrodamina
	[]	código de aminoácido de una letra respecto a la secuencia de péptido

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R^1 y R^2 representan independientemente alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-4} , halógeno, alcoxi C_{1-3} , amino, ciano o hidroxí;

10 m y n representan independientemente 0, 1 o 2;

p representa 1 o 2;

A-B representa $-NR^5-SO_2-$ o $-NR^5-CO-$;

R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , alquinilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_{1-6} , heteroaril-alquilo C_{1-6} , aril-cicloalquilo C_{3-8} o heteroaril-

15 cicloalquilo C_{3-8} ;

X-Y-Z representa $-N-CR^8=CR^9-$;

R^8 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} ;

R^9 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_{1-6} , heteroaril-alquilo C_{1-6} , aril-cicloalquilo C_{3-8} , heteroaril-cicloalquilo C_{3-8} , $-COOR^{10}$, $-OR^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-CO$ -alquilo C_{1-6} o $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} (en donde R^{10} y R^{11} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8});

5 R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquil(C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-8} , -alquil(C_{1-6})-arilo, -alquil(C_{1-6})-heteroarilo o -alquil(C_{1-6})-heterociclilo;

R^4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido opcionalmente, alquinilo C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -cicloalquenilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo,

10 -alquil(C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-8} , -cicloalquil(C_{3-8})-arilo, -heterocicilil-arilo, -alquil(C_{1-6})-aril-heteroarilo, $-C(R^aR^b)-CONH$ -alquilo C_{1-6} , $-(R^aR^b)-CONH$ -cicloalquilo C_{3-8} , -alquil(C_{1-6})-S-alquilo C_{1-6} , -alquil(C_{1-6})- NR^cR^d , $-C(R^aR^b)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(R^aR^b)$ -arilo, $-C(R^aR^b)$ -heteroarilo, $-C(R^aR^b)$ -heteroaril-heteroarilo, $-C(R^aR^b)$ -alquil(C_{1-6})-arilo,

15 $-C(R^aR^b)$ -alquil(C_{1-6})-heteroarilo, $-C(R^aR^b)$ -alquil(C_{1-6})-heterociclilo, -alquil(C_{1-6})-O-alquil(C_{1-6})-arilo, -alquil(C_{1-6})-O-alquil(C_{1-6})-heteroarilo o -alquil(C_{1-6})-O-alquil(C_{1-6})-heterociclilo; R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-8} , o R^a y R^b junto con el átomo Carbono al que están unidos, pueden formar un grupo cicloalquilo C_{3-8} o un

20 grupo heterociclilo;

R^c y R^d representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno;

187
A2

en donde dichos grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo de R^1 - R^5 , R^9 y R^a - R^d , pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos (por ejemplo de 1 a 5) alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , oxo, alcoxi C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , amino, ciano, nitro, $-NR^{22}COR^{23}$, $-CONR^{22}R^{23}-SO_2R^{22}$, $-SO_2NR^{22}R^{23}$, $-COOR^{22}$, -

- 5 alquil(C_{1-6})- $NR^{22}R^{23}$ (en donde R^{22} y R^{23} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8}), -alquil(C_{1-6})-O-alquilo C_{1-6} , -alcanoilo C_{1-6} o hidroxilo; y en donde dichos grupos alquilo y cicloalquilo de R^1 - R^5 , R^8 - R^{11} , R^{22} - R^{23} y R^a - R^d , pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos (por ejemplo de 1 a 6) halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , amino, ciano, hidroxilo, carboxilo o

- 10 $-COO$ -alquilo C_{1-6} ;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es un compuesto E1-E106 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

3.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

20

4.- Un compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado como medicamento.

5.- El uso de un compuesto de fórmula (I) , según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide.

5

6.- El uso de un compuesto de fórmula (I) , según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide.

10

7.- Un método de tratamiento o profilaxis de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide, el cual comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como el que se define en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2.

15

8.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide.

20

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de hidroxietilamina novedosos que tienen actividad inhibidora de Asp2, β -secretasa, BACE1, o Memapsina; procedimientos para su preparación; composiciones que los contienen; y su uso en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide, particularmente la enfermedad de Alzheimer.

10

15

20

EA

P05/1642F

PATENT COOPERATION TREATY

190
195

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

1 MAR 2005

PCT

To:

GIBSON, Mark
GlaxoSmithKline (CIP-CN925.1)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

GlaxoSmithKline
Corporate IP
Brentford BRENTFORD
10 MAR 2005

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

AD: CLG / FIC: RDMT
IPM: N/A / CH / UPDATED ON:
ATTY CHECKS: NONE / C.G.

Date of mailing
(day/month/year)

08.03.2005

Applicant's or agent's file reference
MGPB60228

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2004/004244

International filing date (day/month/year)
21.04.2004

Priority date (day/month/year)
23.04.2003

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/AB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80286 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 623856 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Ullrich, J

Tel. +49 89 2369-8048



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference MGPB00228	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA18	
International application No. PCT/EP2004/004244	International filing date (day/month/year) 21.04.2004	Priority date (day/month/year) 23.04.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D487/14, C07D513/06, A61K31/55, A61K31/554		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.18 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 16.11.2004	Date of completion of this report 08.03.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Deutsch, W Telephone No. +49 89 2399-8281 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/004244

192

197

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ International search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-69 as originally filed

Claims, Numbers

1-6 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/004244

198

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire International application,
☒ claims Nos. 5 and 7 with respect to IA

because:

- ☒ the said International application, or the said claims Nos. 5 and 7 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/004244

196

199

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N) Yes: Claims 1-8
No: Claims

Inventive step (IS) Yes: Claims 1-20,22,23
No: Claims 1-8

Industrial applicability (IA) Yes: Claims 1-4,6,8
No: Claims

all claims are novel
inventive step is obvious
industrial applicability is obvious

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

III

For the assessment of the present claims 5 and 7 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 5 and 7 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02/02505 a (ELAN PHARM INC) 10 January 2002 (2002-01-10)
D2: US-B-6 207 6641 (HAYWARD CHERYL M ET AL) 27 March 2001 (2001-03-27)
D3: WO 98/33785 a (ELLMAN JONATHAN a ; SKILLMAN a GEOFFREY (US); KUNTZ IRWIN D (US); ROE) 6 August 1998 (1998-08-06)

Novelty

The compounds of the present claims differ from those of D1 through the fact that they are tricyclic indole derivatives, whereas the compounds of D1 the corresponding group (cf R_{N-1} group) in claim 1 of D1.

The compounds of the present claims differ from those of D2 inter alia through the Y-Z moiety.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/004244

201

The compounds of the present claims differ from those of D3 through the fact that the R₄ group does not include a substituent, wherein the carbonyl group is directly adjacent to the neighboring N atom.

Inventive Step

The closest prior art is considered to be D1, since this discloses structurally similar compounds (cf novelty) and are useful in the treatment of Alzheimers.

The problem underlying the present application is considered to be the provision of further compounds, which are effective in the treatment of Alzheimer's disease.

The skilled person would not have expected from D1 that compounds containing the tricyclic groups of the type claimed in combination with the side chain attached to the benzo moiety of said tricyclic group would give rise to compounds having the desired effect.

An inventive step has been acknowledged in principle acknowledged. However it may need to be considered at the regional stage of examination whether the desired activity I can be reasonably be expected to be present over the whole range claimed.

GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received BRENTFORD

- 3 DEC 2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2004/004244

202

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GIBSON, Mark
GlaxoSmithKline (CIP-CN925.1)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
United Kingdom

GlaxoSmithKline
Corporate IP

06 DEC 2004

Received NFSP

ATT: MXG/FA
IPAs: ...
ATTY CEE/SC/FILE

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 26 November 2004 (26.11.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference MXG-PB80228	
International application No. PCT/EP2004/004244	International filing date (day/month/year) 21 April 2004 (21.04.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address DEMONT, Emmanuel, Hubert GlaxoSmithKline The Frythe Welwyn Hertfordshire AL6 9AR United Kingdom	State of Nationality FR	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address DEMONT, Emmanuel, Hubert GlaxoSmithKline New Frontiers Science Park South Third Avenue Harlow Essex, CM19 5AW United Kingdom	State of Nationality FR	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Authorized officer Isabelle BULOZ (Fax 338-87.20) Telephone No. (41-22) 338 8479
--	--

GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received BRENTFORD
- 3 DEC 2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2004/004244

203

ATTN: XG/PAT ADMN/PCT
ON: UPDATED ON:
ATTY CHECKED/FILE/TWO

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

GlaxoSmithKline
Corporate IP

To:

06 DEC 2004

Received NPSP

GIBSON, Mark
GlaxoSmithKline (CIP-CN925.1)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
United Kingdom

Date of mailing (day/month/year)

26 November 2004 (26.11.2004)

Applicant's or agent's file reference

MXG-PB60228

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2004/004244

International filing date (day/month/year)

21 April 2004 (21.04.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

REDSHAW, Sally
GlaxoSmithKline
The Frythe
Welwyn Hertfordshire AL6 9AR
United Kingdom

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

REDSHAW, Sally
GlaxoSmithKline
New Frontiers Science Park South
Third Avenue
Harlow
Essex, CM19 5AW
United Kingdom

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.70

Authorized officer

Isabella BULOZ (Fax 338-87.20)

Telephone No. (41-22) 338 8478

PATENT COOPERATION TREATY

199
204

GlaxoSmithKline Corporate IP
PCT 09 DEC 2004

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GIBSON, Mark
GlaxoSmithKline (CIP-CN925.1)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
United Kingdom

Date of mailing (day/month/year) 26 November 2004 (26.11.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference MXG-PB60228	
International application No. PCT/EP2004/004244	International filing date (day/month/year) 21 April 2004 (21.04.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address WALTER, Daryl, Simon GlaxoSmithKline The Frythe Welwyn Hertfordshire AL6 9AR United Kingdom	GlaxoSmithKline GB Corporate IP Received BRENTFORD 06 DEC 2004 ATTORNEY: MXG/EP-ADMIN: T. [illegible] GIL-N/A NON-UPDATED ON: [illegible]	State of Nationality GB	State of Residence GB
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality
		☐ the residence	
Name and Address WALTER, Daryl, Simon GlaxoSmithKline New Frontiers Science Park South Third Avenue Harlow Essex, CM19 5AW United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB	
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned		
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned		
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:		
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Authorized officer Isabella BULOZ (Fax 338-87.20)	
Facsimile No. (41-22) 338.89.70		Telephone No. (41-22) 338 8479	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/14 C07D513/06 A61K31/55 A61K31/554

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than primary documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base used, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/02505 A (ELAN PHARM INC) 10 January 2002 (2002-01-10) cited in the application the whole document	1-8
A	US 6 207 664 B1 (HAYWARD CHERYL M ET AL) 27 March 2001 (2001-03-27) the whole document	1-8
A	WO 98/33795 A (ELLMAN JONATHAN A ; SKILLMAN A GEOFFREY (US); KUNTZ IRWIN D (US); ROE) 6 August 1998 (1998-08-06) the whole document	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 August 2004

Date of mailing of the international search report

23/08/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 6016, 6016
NL - 6200 HV Maastricht
Tel. (+31-70) 340-3540, Tx. 31 891 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3516

Authorized officer

Deutsch, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2004/004244

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0202505	A	10-01-2002	
		AU 7168601 A	14-01-2002
		AU 7309401 A	14-01-2002
		AU 7311301 A	14-01-2002
		AU 7313201 A	14-01-2002
		AU 7313701 A	14-01-2002
		BR 0111980 A	06-05-2003
		BR 0112000 A	03-06-2003
		CA 2410651 A1	10-01-2002
		CA 2410680 A1	10-01-2002
		CA 2410972 A1	10-01-2002
		CN 1447789 T	08-10-2003
		CN 1443155 T	17-09-2003
		CZ 20024194 A3	14-01-2004
		EP 1299349 A2	09-04-2003
		EP 1299352 A2	09-04-2003
		EP 1353898 A2	22-10-2003
		HU 0303037 A2	01-03-2004
		JP 2004502664 T	29-01-2004
		JP 2004502665 T	29-01-2004
		JP 2004502669 T	29-01-2004
		NO 20026199 A	21-02-2003
		SK 18442002 A3	07-07-2004
		WO 0202505 A2	10-01-2002
		WO 0202518 A2	10-01-2002
		WO 0202506 A2	10-01-2002
		WO 0202520 A2	10-01-2002
		WO 0202512 A2	10-01-2002
		US 2002143177 A1	03-10-2002
		US 2003096864 A1	22-05-2003
		US 2002128255 A1	12-09-2002
		US 2002016320 A1	07-02-2002
US 6207664	B1	27-03-2001	NONE
WO 9833795	A	06-08-1998	
		AU 749281 B2	20-06-2002
		AU 6268698 A	25-08-1998
		CA 2280096 A1	06-08-1998
		EP 0958293 A1	24-11-1999
		JP 2001510474 T	31-07-2001
		US 6150416 A	21-11-2000
		WO 9833795 A1	06-08-1998

207
206

OLARTE RAISBECK



209

209

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79,782,747

TP 74,295

4

Número de expediente: _____

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO. Se eliminaron las reivindicaciones 2 y 5. Se presentan nuevas reivindicaciones 2 a 11, 15 y 17.

6

Cóprobante de pago No. 81.044.

Fecha Octubre 20, 2005

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Podere, si fuere el caso.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 79,782,747

T.P. 74,295

203
208

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 81,044
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2005

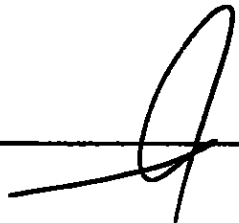
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBERG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	0370493	20/10/2005	3,817,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LENAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

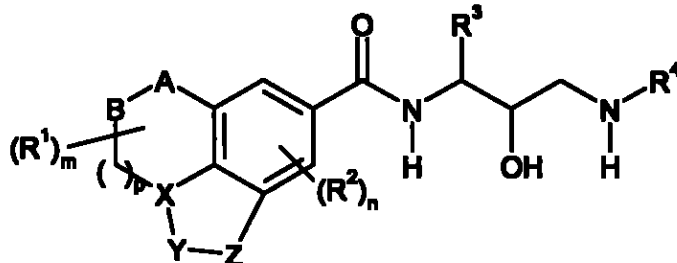
SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

NOVEDAD DE LA INVENCION**REVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de fórmula (I):



10

en donde R^1 y R^2 representan independientemente alquilo de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , halógeno, alcoxi de C_{1-3} , amino, ciano o hidroxilo; m y n representan independientemente 0, 1 o 2; p representa 1 o 2; A-B representa - NR^5-SO_2 - o - NR^5-CO -; R^5 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-4} , alquinilo de C_{3-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C_{1-6} , heteroaril-alquilo de C_{1-6} , aril-cicloalquilo de C_{3-6} o heteroaril-cicloalquilo de C_{3-6} ; X-Y-Z representa - $N-CR^8=CR^9$ -; R^8 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6} ; R^9 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C_{1-6} , heteroaril-alquilo de C_{1-6} , aril-cicloalquilo de C_{3-6} , heteroaril-cicloalquilo de C_{3-6} , - $COOR^{10}$, - OR^{10} , - $CONR^{10}R^{11}$, - $SO_2NR^{10}R^{11}$, - CO -alquilo de C_{1-6} o - SO_2 -alquilo de C_{1-6} (en donde R^{10} y R^{11} representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}); R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido opcionalmente,

15

20

alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, -alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo de C₃₋₈, -alquil(C₁₋₆)-arilo, -alquil(C₁₋₆)-heteroarilo o -alquil(C₁₋₆)-heterociclilo; R⁴ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀ sustituido opcionalmente, alquinilo de C₂₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₈, -cicloalquenilo de C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo de C₃₋₈, -cicloalquil(C₃₋₈)-arilo, -heterociclil-arilo, -alquil(C₁₋₆)-aril-heteroarilo, -C(R^aR^b)-CONH-alquilo de C₁₋₆, -C(R^aR^b)-CONH-cicloalquilo de C₃₋₈, -alquil(C₁₋₆)-S-alquilo de C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-NR^cR^d, -C(R^aR^b)-alquilo de C₁₋₆, -C(R^aR^b)-arilo, -C(R^aR^b)-heteroarilo, -C(R^aR^b)-heteroaril-heteroarilo, -C(R^aR^b)-alquil(C₁₋₆)-arilo, -C(R^aR^b)-alquil(C₁₋₆)-heteroarilo, -C(R^aR^b)-alquil(C₁₋₆)-heterociclilo, -alquil(C₁₋₆)-O-alquil(C₁₋₆)-arilo, -alquil(C₁₋₆)-O-alquil(C₁₋₆)-heteroarilo o -alquil(C₁₋₆)-O-alquil(C₁₋₆)-heterociclilo; R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₈, o R^a y R^b, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ o heterociclilo; R^c y R^d representan independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, o R^c y R^d, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno; en donde dichos grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo de R³-R⁵, R⁶ y R^a-R^d, pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos (por ejemplo de 1 a 5) alquilo de C₁₋₆, halógeno, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆, oxo, alcoxi de C₁₋₆, alquinilo de C₂₋₆, alquenilo de C₂₋₆, amino, ciano, nitro, -NR²²COR²³, -CONR²²R²³-SO₂R²², -SO₂NR²²R²³, -COOR²², -alquil(C₁₋₆)-NR²²R²³ (en donde R²² y R²³ representan

independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}), -
alquil(C_{1-6})-O-alquilo de C_{1-6} , -alcanoilo de C_{1-6} o hidroxilo; y en donde dichos
grupos alquilo y cicloalquilo de R^1 - R^6 , R^8 - R^{11} , R^{22} - R^{23} y R^a - R^d , pueden estar
sustituídos opcionalmente con uno o más grupos (por ejemplo de 1 a 6)
5 halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alquilamino de C_{1-6} , amino, ciano,
hidroxilo, carboxi o -COO-alquilo de C_{1-6} ; o una sal o solvato farmacéuticamente
aceptable del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque A-B representa -NR⁵-SO₂.

10 3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la
reivindicación 2, caracterizado además porque R⁵ representa: hidrógeno;
alquilo de C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno,
grupos carboxi o -COO-alquilo de C_{1-6} ; arilo o aril-alquilo de C_{1-6} .

4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las
15 reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque m y n
representan 0.

5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque p representa 2.

6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las
20 reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque R⁶ representa
hidrógeno y R⁸ representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6} .

7.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque R³ representa -

alquil(C₁₋₆)-arilo sustituido opcionalmente con uno o dos átomos de halógeno.

8.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque R⁴ representa: - hidrógeno; -alquilo de C₁₋₁₀ sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno o alcoxi de C₁₋₆; alquinilo de C₂₋₆; -cicloalquilo de C₃₋₈ sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo de C₁₋₆; - alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo de C₃₋₈; arilo; -heterociclilo; -C(R^aR^b)-arilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, ciano, nitro, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ o alcoxi de C₁₋₆, alquinilo de C₂₋₆, alquenilo de C₂₋₆, amino, -NR²²COR²³, -CONR²²R²³, -SO₂R²², -SO₂NR²²R²³, -COOR²², - alquil(C₁₋₆)-NR²²R²³, -alcanoilo de C₁₋₆ o hidroxilo; -C(R^aR^b)-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de C₁₋₆, halógeno, haloalquilo de C₁₋₆ o -CONR²²R²³; -C(R^aR^b)-heteroaril-heteroarilo; -C(R^aR^b)-alquil(C₁₋₆)-arilo; -C(R^aR^b)-CONH-cicloalquilo de C₃₋₈; o -cicloalquil(C₃₋₈)-arilo.

9.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque R⁴ representa: cicloalquilo de C₃₋₈ sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno; -heterociclilo; -C(R^aR^b)-arilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ o alcoxi de C₁₋₆; -C(R^aR^b)-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆ o -CONR²²R²³; o -C(R^aR^b)-CONH-cicloalquilo de C₃₋₈.

10.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque R^a y R^b representan independientemente hidrógeno o metilo, o R^a y R^b , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo o ciclohexilo.

- 5 11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es: [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-amida del ácido 7-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[3,2,1-*h*]indol-9-carboxílico; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-3,4-dihidro-1*H*-
- 10 [1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-fenil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-
- 15 carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-1,3-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de
- 20 *N*-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1,3-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-

- etil-*N*-{(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-1,3-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-{(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1-(fenilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida;
- 10 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1,3-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1,3-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-

(ciclopropilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]-1-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 1,7-dietil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-Hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-(ciclopropilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]-1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(3-(metiloxi)fenil]metil]amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1,7-dietil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-

- [1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-(ciclopropilamino)-2-hidroxipropil]-7-etil-1-metil-3,4-
- 5 dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-[(3-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il-amino)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-
- 10 carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-(ciclopropilamino)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxipropil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida;
- 15 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-(ciclohexilamino)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxipropil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-
- 20 (ciclohexilamino)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxipropil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-(ciclopropilamino)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxipropil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-

- dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-(ciclobutilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(2-fluoroetil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1-metil-7-propil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-propil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]-1-metil-7-propil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-propil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 1-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-7-propil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-etil-7-propil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 1-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-

- ilamino)propil]-7-propil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 1-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-propil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[[2-(metiloxi)etil]amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-(etilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(1*S*)-1-metilpropil]amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-(butilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(2-propin-1-ilamino)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-(ciclopentilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(2-metilpropil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(propilamino)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-

- etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(1*R*)-1-metilpropil]amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(2,2-difluoroetil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida;
- 5 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(fenilmetil)amino]propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(2-piridinilmetil)amino]propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(4-piridinilmetil)amino]propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(2-feniletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil)metil]amino]propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-piridinilmetil)amino]propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(2-metilfenil)metil]amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(3-metilfenil)metil]amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(4-metilfenil)metil]amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-
- 10
- 15
- 20

- metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; [7-etil-9-({[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)-fenil]metil}amino)propil]amino}carbonil)-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1*H*-
- 5 [1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-1-il]acetato de 1,1-dimetiletilo; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]metil}amino)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 6-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-
- 10 trimetilhexil)amino]propil]-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]indol-8-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-6-etil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]indol-8-carboxamida; 2,2-dióxido de 6-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]indol-8-carboxamida; 2,2-dióxido de 6-etil-*N*-
- 15 [(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1,3-dimetil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]indol-8-carboxamida; 2,2-dióxido de 6-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]indol-8-carboxamida; 2,2-
- 20 dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-6-etil-1-metil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]indol-8-carboxamida; 2,2-dióxido de 6-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]indol-8-carboxamida; 2,2-dióxido de 6-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]-1-

- metil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]*indol*-8-carboxamida; 2,2-dióxido de 6-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1-metil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]*indol*-8-carboxamida; 2,2-dióxido de 6-etil-*N*-{[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil]-1-metil-1*H*-
- 5 [1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]*indol*-8-carboxamida; 2,2-dióxido de 6-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1*H*-[1,2,5]-tiadiazino[3,4,5-*h*]*indol*-8-carboxamida; 2,2-dióxido de 6-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]*indol*-8-carboxamida; 2,2-dióxido de 6-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-
- 10 3-[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]*indol*-8-carboxamida; 2,2-dióxido de 6-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]-1,3,3-trimetil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]*indol*-8-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]-
- 15 tiadiazepino[3,4,5-*h*]*indol*-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-(metilamino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-*h*]*indol*-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-(metilamino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(1-metiletil)-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]*indol*-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-
- 20 [(3-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]*indol*-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]*indol*-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 6-

- etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-(metilamino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1*H*-[1,2,5]tiadiazino[3,4,5-*h*]indol-8-carboxamida; ácido [7-etil-9-({[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]amino}-carbonil)-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-1-il]acético; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(6-bromo-2-piridinil)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(5-[(metilamino)carbonil]-3-piridinil)metil]amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-
- 10 dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(2,2'-bipiridin-6-ilmetil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(6-metil-2-quinoxalinil)metil]amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-
- 15 {(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-quinolinilmetil)amino]propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(6-metil-2-piridinil)metil]amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(5-etil-3-tienil)metil]amino]-2-hidroxi-1-
- 20 (fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[(5-metil-2-pirazinil)metil]amino]-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]-tiadiazepino[3,4,5-*h*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de 7-etil-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-

5 **[[[(3-etil-5-isoxazolil)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*hi*]indol-9-carboxamida; 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-[[[(1*S*)-2-(ciclohexilamino)-1-metil-2-oxoetil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*hi*]indol-9-carboxamida; o 2,2-dióxido de *N*-[(1*S*,2*R*)-3-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-etil-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,2,5]tiadiazepino[3,4,5-*hi*]indol-9-carboxamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.**

10 **12.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más diluentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.**

15 **13.- El compuesto de fórmula (I) como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un fármaco.**

20 **14.- El uso de un compuesto de fórmula (I) como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide.**

15.- El uso que se reclama en la reivindicación 14, en donde la enfermedad caracterizada por concentración elevada de β -amiloide o

depósitos de β -amiloide es la enfermedad de Alzheimer.

16.- Un método de tratamiento o profilaxis de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide, que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva de
5 un compuesto de fórmula (I) como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

17.- El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque la enfermedad caracterizada por concentración
10 elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide es la enfermedad de Alzheimer.

18.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del
15 mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide.

19.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque la enfermedad caracterizada por concentración elevada de β -amiloide o depósitos de β -amiloide es la
20 enfermedad de Alzheimer.

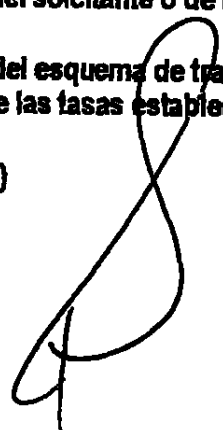
225

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA (P)	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.	(X)	()
- Representación gráfica o 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 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 ()	()

Firma Responsable:

Fecha:



22X
226

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

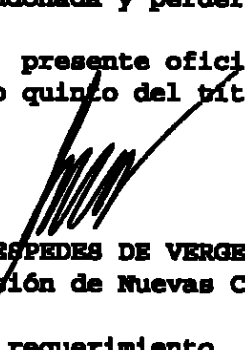
REFERENCIA	Radicación No.	5 107375
	Solicitud internacional	EP2004/004244
	Fecha inicio fase nacional	23/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2894

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 al presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 MAR. 2006
adpall